



HAL
open science

Développement d'une approche multiéchelle pour l'étude des propriétés structurales et des réactivités d'assemblages complexes de biopolymères : les gels d'alginate

Chemseddine Menakbi

► **To cite this version:**

Chemseddine Menakbi. Développement d'une approche multiéchelle pour l'étude des propriétés structurales et des réactivités d'assemblages complexes de biopolymères : les gels d'alginate. Polymères. Montpellier, Ecole nationale supérieure de chimie, 2017. Français. NNT : 2017ENCM0005 . tel-03623581

HAL Id: tel-03623581

<https://theses.hal.science/tel-03623581>

Submitted on 29 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par **L'ECOLE SUPERIEURE
DE CHIMIE DE MONTPELLIER**

Préparée au sein de l'école doctorale
ED459 - Sciences Chimiques A. Balard

Et de l'unité de recherche **ICGM-Institut Charles
Gerhardt Montpellier UMR 5253
CNRS/ENSCM/UM**

Spécialité : **Chimie et Physicochimie des
matériaux**

Présentée par **Chemseddine MENAKBI**

**Développement d'une approche multi-échelle pour l'étude des
propriétés structurales et des réactivités d'assemblages
complexes de biopolymères : les gels d'alginate**

Soutenance prévue le **5 Mai 2017** devant le jury composé de

M. Mark E. CASIDA , Pr. Univ. Grenoble-Alpes	Rapporteur
M. Aurélien DE LA LANDE , CR, Univ. Paris Sud	Rapporteur
M. Laurent JOUBERT , Pr. Univ. Rouen	Examineur
M. Emmanuel BELAMIE , Pr. EPHE, ICGM	Examineur
M. Jérôme CUNY , MC, LCPQ, Toulouse	Examineur
Mme Tzonka MINEVA , CR, ICGM, Montpellier	Directrice de thèse

Résumé

Macromolécules formées par la répétition de nombreuses sous-unités appelées monomères, les biopolymères sont des polymères issus de la biomasse constituant une classe de matériaux utilisée dans des domaines très divers : industrie pharmaceutique et cosmétique, génie tissulaire, agroalimentaire et médical. Leur disponibilité, leur prix, leur non toxicité et leur biodégradabilité font de ces matériaux un sujet d'intérêt croissant pour la communauté. L'assemblage des biopolymères en gels induit par un facteur externe (cations métalliques, pH, agents réticulants organiques) est une de leurs propriétés les plus intéressantes. Une bonne compréhension de ces assemblages en vue d'optimiser les propriétés physico-chimiques, micro- et macroscopiques des gels passe nécessairement par une modélisation des biopolymères et de leurs interactions inter- et intramoléculaires. Cette modélisation doit être capable de fournir des descriptions précises de la réactivité des molécules et donc des interactions à courtes et longues distances telles que les interactions covalentes, électrostatiques et les liaisons de Van der Waals ou hydrogène. Mais l'effet de la température et du solvant exigent aussi des simulations sur des échelles de temps et d'espace étendues. En ce sens, une approche computationnelle joue le rôle de « *microscope numérique* ».

Dans le cadre de cette thèse, une approche multi-échelle a été élaborée pour l'étude d'un groupe de polysaccharides : les alginate. La formation de complexes alginate/cation multivalent (Alg/M^{n+}) est une étape déterminante de tout le processus de gélification. L'étude suivant la théorie de la fonctionnelle de la densité avec correction de dispersion (DFT-D) de modèles d'alginate complexant des cations divalents (Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} et Zn^{2+}) et trivalents (Al^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , La^{3+} et Sc^{3+}) nous a mené aux conclusions suivantes. La tendance de l'énergie de liaison est indépendante de : la longueur et le nombre des chaînes d'alginate, la présence d'eau dans la première sphère de coordination et la spéciation du métal. Dans toutes les structures hydratées, une liaison monodentate entre le cation et les groupements carboxylates est établie. Ainsi, l'interaction entre les cations et l'alginate ne dépend que de paramètres locaux que l'on peut expliquer par une contribution covalente significative provenant de la donation de charges des oxygènes ligands carboxyliques vers M^{n+} . L'importance de la force de liaison pour la complexation a été confirmée par l'étude DFT-D d'échanges cationiques.

Les simulations *Born-Oppenheimer Molecular Dynamics* (BOMD)/*Molecular Dynamics* (MD) de dimannuronates dans l'eau et de complexes de lanthane et d'aluminium ont montré que l'eau prévient la formation de liaisons hydrogène intra-chaine en solvatant les groupements fonctionnels polaires. Dans les complexes de dimannuronate de lanthane et de dimannuronate d'aluminium, les fonctions de distribution radiale des atomes d'oxygène carboxyliques confirment l'établissement d'un mode de liaison monodentate. Dans tous les complexes simulés, aucune molécule d'eau ne sépare l'ion métallique et le ligand. Ceux-ci forment donc un complexe à sphère interne.

Comme alternative aux simulations MD, une méthode de recuit parallèle Monte Carlo a été implémentée dans le code deMon2k. Les méthodes QM/MM et QM/MC permettront aussi d'examiner l'effet de chaînes plus longues sur la complexation de cations de métaux de transition en considérant la température et le solvant aqueux explicite. Ces outils computationnels pourront être utilisés directement pour l'étude de différents polysaccharides et biopolymères.

Abstract

Biopolymers are macromolecules formed by the repetition of numerous subunits called monomers and derived from biomass. They constitute a class of materials used in various fields: pharmaceutical and cosmetic industry, tissue engineering, agro-alimentary and medicine. Their availability, price, non-toxicity and biodegradability make these materials a growing topic of interest to the community. The assembly of biopolymers in gels induced by an external factor (metal cations, pH and organic crosslinking agents) is one of their most interesting properties. The optimization of the physico-chemical, micro- and macroscopic properties of the gels necessitates understanding of factors that influence the gel equilibrium structures. Molecular modeling tools applied to study the inter- and intramolecular interactions in biopolymer assemblies at short and long distances, such as covalent, electrostatic and the Van der Waals interactions or hydrogen bonds, can provide valuable information. The effect of temperature and solvent also requires simulations on extended time and space scales. In this sense, a computational approach plays the role of "digital microscope".

In this thesis, a multi-scale approach has been developed for the study of a group of polysaccharides: alginates. The formation of alginate/multivalent cation complexes (Alg/M^{n+}) is a determining step in the entire gelation process. The Density Functional Theory augmented with an empirical London dispersion term (DFT-D) applied to study various models of alginate complexes with divalent (Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+}) and trivalent (Al^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , La^{3+} and Sc^{3+}) metal cations led to the following conclusions. The tendency of binding energy of metal cations is independent on : the length and number of alginate chains, the presence of water in the first coordination sphere and the speciation of the metal. In all the hydrated structures, a monodentate mode of binding is established between the cation and the carboxylate groups. Thus, the interaction between cations and alginate depends only on local parameters which can be explained by a significant covalent contribution from the charge donation of carboxylic oxygen ligand atoms to M^{n+} . The importance of the binding strength for the complexation was confirmed by the DFT-D study of ion exchange using mixed $\text{La}^{3+}/\text{Cu}^{2+}$ alginate complexes.

The Born-Oppenheimer Molecular Dynamics (BOMD) / Molecular Dynamics (MD) simulations of dimannuronates in water and lanthanum, and aluminum complexes

revealed that water prevents the formation of intra-chain hydrogen bonds by solvating the functional groups. In the complexes of lanthanum dimannuronate and aluminum dimannuronate, the radial distribution functions of the carboxylic oxygen atoms confirm the establishment of a monodentate bonding mode. In all simulated complexes, no water molecule separates the metal ion from the ligand, thus forming inner sphere complex.

As an alternative to MD simulations, a Monte Carlo parallel tempering method has been implemented in the deMon2k code. The QM/MM and QM/MC methods will also allow the examination of longer chains effect on the transition metal cations complexation by considering the temperature and the explicit aqueous solvent. These computational tools can be used straightforwardly for the study of other polysaccharides and biopolymers.

Sommaire

Introduction	11
1. Système d'intérêt – les gels d'alginate.....	17
1.1. Le système d'intérêt.....	17
1.1.1. Les biopolymères.....	18
1.1.2. Les polysaccharides	18
1.1.3. Le choix des alginates.....	19
1.2. Structure moléculaire des alginates.....	20
1.2.1. Les unités uronates	20
1.2.2. Conformations d'un cycle pyranose.....	21
1.2.3. La flexibilité des chaînes.....	22
1.3. Applications.....	23
1.3.1. Applications biomédicales.....	24
1.3.2. Traitements des eaux.....	25
1.3.3. Catalyse	25
1.4. Structures proposées pour des gels d'alginate	27
1.5. Interaction Alginate/ M^{n+}	28
1.6. Le mécanisme de gélification	30
1.7. L'équilibre de gélification	31
1.8. L'affinité des alginates pour les cations multivalents	33
2. Théories, méthodes et outils de la chimie quantique – L'Évaluation de l'énergie potentielle.....	45
2.1. Motivation d'une étude computationnelle.....	46
2.2. L'équation de Schrödinger	47
2.2.1. Position du problème	47
2.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer	48
2.2.3. Le principe variationnel	48
2.2.4. Fonction d'onde poly-électronique	49
2.3. La méthode d'Hartree Fock.....	49
2.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	51
2.4.1. Le modèle de Thomas Fermi	51
2.4.2. Les théorèmes de Hohenberg-Kohn.....	53
2.4.3. Les équations auto consistantes de Kohn-Sham.....	55
2.4.4. Approximations pour la formule d'échange-corrélation	57
2.4.5. Bases de fonctions atomiques.....	59

2.4.6. Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire	60
2.4.7. Les pseudo-potentiels	61
2.4.8. Limites de la DFT et forces de dispersion de London	62
2.5. La Mécanique Moléculaire.....	63
2.5.1. Les champs de force.....	63
2.5.2. Le champ de force OPLS-AA.....	64
2.6. Les méthodes hybrides QM/MM.....	65
2.6.1. Energie QM/MM : schéma soustractif.....	66
2.6.2. Energie QM/MM : schéma additif	67
2.6.2.1. Inclusion mécanique	67
2.6.2.2. Inclusion électrostatique	67
2.6.2.3. Inclusion polarisable	68
2.6.2.4. Saturation de liaisons rompues à la frontière QM/MM	68
2.7. Conclusion.....	69
3. Théories, méthodes et outils de la chimie quantique – Simulation et outils numériques.....	79
3.1. Optimisation des structures (recherche locale).....	79
3.2. Les Simulations déterministes	81
3.2.1. La Dynamique classique	81
3.2.1.1 Principe	81
3.2.1.2. Algorithmes de Verlet	82
3.2.2. Dynamique moléculaire de Born-Oppenheimer.....	83
3.2.3. Ensembles thermodynamiques	84
3.3. Les Simulations stochastiques : Monte Carlo	85
3.3.1. Principe	85
3.3.2. L'hypothèse d'ergodicité	85
3.3.3. Algorithme de Métropolis.....	86
3.4. Implémentation de méthode de recuit parallèle Monte-Carlo dans deMon2k	88
3.4.1. Recuit Parallèle Monte-Carlo (RPMC).....	88
3.4.2 Stratégie d'implémentation	90
3.4.3. Structure de deMon2k.....	90
3.4.4. Structure du code Monte Carlo dans deMonNano	91
3.4.5. Détermination des sous-programmes Monte Carlo	92
3.4.6. RPMC dans deMon2k.....	93
4. Méthodologie, modèles DFT et résultats préliminaires	99
4.1. Méthodologie et détails numériques	99

4.1.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire	100
4.1.2. Fonctions de bases	100
4.1.3. Critères de convergences	100
4.2. Modèles	101
4.2.1. Ratio Alginate/ M^{n+}	101
4.2.2. Modélisation d'une chaîne d'alginate	102
4.3. Paramètres caractéristiques des complexes	104
4.4. L'Effet de la taille du modèle d'alginate	105
4.5. Cations trivalents métalliques : choix, structure électronique et nombre de coordination	109
4.5.1 Le Choix des cations	109
4.5.2 Le Nombre de coordination des cations trivalents	110
4.6. Conclusion	113
5. La complexation des cations trivalents par les alginates	117
5.1. Introduction	117
5.2. Mode de liaison et paramètres géométriques clés	118
5.2.1. Le cas des monocomplexes	118
5.2.2. Le cas des bicomplexes	122
5.2.3. Le cas des tricomplexes	125
5.3. L'Effet de l'eau	128
5.4. L'effet de l'ion hydroxyde	131
5.5. Etude énergétique des complexes Alg/ M^{3+}	133
5.5.1. Tendance des énergies de liaisons	133
5.5.2. Enthalpie d'association de chaînes	136
5.6. Analyse de population	138
5.7. Comparaison des complexes de cations divalents et trivalents	139
5.8. Conclusion	141
6. Etude énergétique des échanges ioniques dans la formation des alginates mixtes	147
6.1. Introduction	147
6.2. Position du problème	148
6.2.1. Protocole expérimental	148
6.2.2. Résultats expérimentaux	149
6.3. Structure des alginates mixtes	151
6.4. Energies de liaisons	154
6.5. Discussion des premiers modèles	155
6.5.1. Effet de l'ion hydroxyde	155

6.5.2. Effet de l'eau dans la première sphère de coordination	158
6.5.3. Choix de la modélisation du Lanthane.....	159
6.6. Enthalpies de réaction	161
6.7. Compensation de charge	163
6.8. Conclusion.....	165
7. Etude dynamique des complexes d'alginate en présence de solvant	167
7.1. Introduction	167
7.2. Modifications du code deMon2k.....	169
7.2.1. Attribution des paramètres van der Waals par type dans deMon2k	169
7.2.2. Assignation d'une connectivité MM nulle dans deMon2k	170
7.3. Paramètres méthodologiques	171
7.3.1. Paramètres QM/MM	171
7.3.2. Champ de force et modèle d'eau MM.....	171
7.3.3. Paramètres MM	172
7.3.4. Topologie	175
7.3.5. Minimisation	176
7.3.6. Thermalisation	176
7.3.7. Equilibration et Production.....	177
7.4. Etude conformationnelle d'un dimannuronate solvaté	177
7.4.1. Evolution de la simulation.....	177
7.4.2. Effet du solvant sur la conformation à température finie	179
7.4.3. Solvatation des groupements chélateurs	181
7.5. Etude du complexe Alg/La ³⁺	183
7.5.1. Evolution de la simulation.....	183
7.5.2. Flexibilité des dimannuronates.....	184
7.5.3. Interaction Alg/La ³⁺	186
7.6. Comparaison des complexes de dimannuronates de Lanthane et de dimannuronate d'Aluminium.....	189
7.7. Conclusion.....	191
Conclusions Générales et Perspectives	198
ANNEXE 1 : Outils numériques	201
ANNEXE 2: Publications et participations aux manifestations scientifiques	205
Publications.....	205
Formations	205
Journées doctorales	205
Cours	205

INTRODUCTION

Macromolécules formées par la répétition de nombreuses sous-unités appelées monomères, les biopolymères sont des polymères issus de la biomasse constituant une classe de matériaux utilisés dans des domaines très divers tels que : l'industrie pharmaceutique,¹⁻³ l'industrie cosmétique,⁴ le génie tissulaire,⁵⁻⁷ l'agroalimentaire et le domaine médical.⁷⁻¹² Notamment, les biopolymères ont des applications multiples telles que : le pansement de plaies^{8,13}, la vectorisation de molécules médicamenteuses²¹, la conservation des aliments ou encore le traitements des effluents industriels.¹⁴⁻¹⁶ Leur disponibilité, leur prix, leur non toxicité et leur biodégradabilité font de ces matériaux un sujet d'intérêt croissant pour la communauté scientifique.

L'aptitude des biopolymères à s'assembler est une de leurs propriétés les plus intéressantes. Parfois enclenchés par un facteur externe,¹⁷ ces assemblages supramoléculaires donnent principalement naissance à une matière molle : les gels, dont l'utilisation permet l'ingénierie de nouveaux matériaux très prometteurs.

Une bonne compréhension de ces assemblages en vue d'optimiser les propriétés physico-chimiques, micro- et macroscopiques des gels passe nécessairement par une modélisation des biopolymères et de leurs interactions inter- et intramoléculaires. Cette modélisation doit être capable de fournir des descriptions précises de la réactivité des molécules et donc des interactions à courte et longues distances telles que les interactions covalentes, électrostatiques et les liaisons de Van der Waals ou hydrogène. Mais l'effet de certains facteurs externes sur l'équilibre de gélification, tels que la température et le solvant, exigent aussi des simulations sur des échelles de temps et d'espace étendues.

Ainsi, pour modéliser, décrire et prévoir les propriétés des biopolymères, il existe des méthodes basées sur les théories de chimie quantique (QC) et donnant une description précise des interactions physico-chimiques. Ces méthodes permettent de déterminer certains effets ou propriétés difficilement discernables ou observables par voie expérimentale tels que les nombres de coordination ou les transferts de charges lors de complexations. Malheureusement la force prédictive de ces méthodes n'a d'égal que leurs coûts computationnels et elles sont, de fait, inadaptées pour les grands systèmes.

Les méthodes de la chimie théorique basées sur la mécanique moléculaire (MM) traitent, elles, un nombre réduit de degrés de libertés puisqu'elles ne considèrent pas explicitement les électrons. Ces méthodes rendent l'optimisation de modèles de plus grande échelle possible et permettent, par exemple, l'étude de l'influence du solvant sur la réactivité des biopolymères. Les méthodes MM, moins coûteuses que les méthodes QC en termes computationnels, autorisent aussi de plus longues simulations. Ces simulations permettent d'étudier les biopolymères à température finie. En contrepartie, les méthodes MM sont moins précises que les méthodes QC et elles ne sont pas appropriées pour étudier des réactivités ou des interactions où les électrons jouent un grand rôle (typiquement les formations ou les ruptures de liaisons covalentes). De fait, réaliser une étude des propriétés structurales et de la réactivité des matières molles que sont les biopolymères et relever le défi que représente toute leur complexité, requiert une étude qui couvre une large gamme d'échelles en termes de : taille des modèles moléculaires, précision des modèles théoriques décrivant les interactions chimiques et de durées des simulations.

En vue de l'étude structurale des biopolymères et de leurs réactivités, on se propose dans cette thèse de développer une approche multi-échelle, en étudiant un groupe de polymère : les alginates. Les alginates ont un intérêt certain dans le domaine de la santé mais aussi dans celui de la catalyse, les deux thèmes étant les axes de recherches de prédilection de l'équipe MACS. De plus l'existence de groupes d'expérimentateurs travaillant sur les alginates, permet de collaborer avec des spécialistes du domaine.

La thèse est organisée comme suit.

Dans un premier chapitre nous motiverons le choix des biopolymères comme sujet d'intérêt avant de dresser un portrait de notre biopolymère d'étude : les alginates (Alg). Nous nous attarderons sur les hypothèses et les observations expérimentales portant sur les propriétés structurales des alginates. Ces données seront enrichies par les informations issues des études théoriques et nous serviront de références pour nos résultats.

Dans un deuxième temps, nous introduirons en deux chapitres distincts les fondements théoriques sur lesquels sont bâties les méthodes numériques formant le cœur de cette étude. D'une part nous verrons les théories et les méthodes pour l'évaluation de l'énergie potentielle d'un système moléculaire. D'autre part, nous verrons : les méthodes de simulations et d'optimisations des systèmes moléculaires, mais aussi les progrès réalisés

au cours de cette thèse en vue de l'implémentation d'un code Monte Carlo dans deMon2k.

L'assemblage nanoscopique des molécules d'alginate en présence de cations multivalents est à l'origine du phénomène observable de gélification. La formation de complexes alginate/cation multivalent (Alg/M^{n+}) précédant l'agrégation de ces complexes est une étape déterminante de tout le processus de gélification. L'étude de cette complexation suivant une approche quantique nécessite de choisir un certains nombres de paramètres méthodologiques. Nous verrons dans le chapitre 4 quelle méthode et quelle modèle choisir pour l'étude de ces complexes à travers les résultats préliminaires issus d'une étude de complexes Alg/M^{2+} . Ces premiers résultats font directement écho à l'investigation¹⁸ de l'équipe MACS et viendront valider le choix de différents paramètres méthodologiques tels que : le choix de la théorie de la fonctionnelle de la densité avec une correction de la dispersion (DFT-D), le choix de la base pour construire les fonctions d'ondes moléculaires et les paramètres numériques.

Suite au choix de ces différents paramètres, il a été possible de réaliser une étude fondamentale¹⁹ des complexes Alg/M^{3+} . Nous présenterons dans le chapitre 5 l'influence : du nombre de chaînes d'alginate, de la présence d'eau dans la première sphère de coordination du cation trivalent et de la taille des chaînes d'alginate sur la tendance des stabilités relatives et la tendance de paramètres géométriques clés (distances M^{3+} ...atomes chélateurs). L'analyse de population suivant le schéma de Mulliken nous informera plus sur le type de liaison établi entre : cations complexés et alginate ligands. L'évaluation de l'enthalpie d'association de chaînes d'alginate en présence de cations trivalents sera aussi présentée et suggérera la formation de tricomplexes (complexe de cations multivalents avec trois chaînes d'alginate).

Le chapitre 6 abordera la question de complexes d'alginate mixtes, où deux chaînes d'alginate complexent des cations de natures différentes. Nous nous attarderons sur les complexes purs et mixtes d'alginate de lanthane et de cuivre. Etudier cette question qui fait l'objet d'investigations par les membres de l'équipe MACS (N. Tanchoux, A. Duarte, F. Quignard, C. Menakbi et T. Mineva). Une brève présentation des résultats expérimentaux motivant ce chapitre est présentée. Une discussion des modèles moléculaire des complexes d'alginate mènera à considérer des modèles où le lanthane n'est pas saturé. L'évaluation des enthalpies de réaction d'échanges cationiques successifs

ou simultanés montrera les échanges sont presque athermiques expliquant les équilibres d'échange à 50% observés expérimentalement. Finalement nous verrons lors des échanges, le lanthane réagit aussi avec NO_3^- ou une trois chaînes d'alginate expliquant proportion d'échange 1:1.

Dans le chapitre 7, nous verrons l'effet du solvant à température finie sur les complexes d'alginate de lanthane et les complexes d'aluminium. Cette investigation met en jeu la simulation dynamique de modèles de plus de 1400 atomes puisque le solvant y est traité de manière explicite. L'emploi de méthodes QC est donc, de facto, prohibé. Or les complexes étudiés mettent en jeu la formation de liaisons covalentes. Les méthodes MM ne seraient donc pas assez précises. Des dynamiques moléculaires Born-Oppenheimer ont donc été réalisées en ayant recours à une évaluation de l'énergie potentielle couplant mécanique quantique et mécanique moléculaire (QM/MM). Dans ce chapitre 7, nous verrons les modifications apportées au code deMon2k afin de mener à bien ces dynamiques. Grâce à ces simulations dynamiques, nous concluons que l'eau prévient la formation de liaisons hydrogène intrachânes en solvatant les groupements carboxylates et hydroxyles des alginate. Les cations complexés ont un effet analogue puisqu'ils se lient aux mêmes groupements. Ensuite, à la lumière de l'analyse des fonctions de distribution radiale des atomes d'oxygène chélateurs et de l'eau, nous pourrions affirmer d'une part que le mode de liaisons entre le centre cationique et le groupement carboxylate est monodentate et que d'autre part le complexe formé est un complexe à sphère interne.

Pour clore l'ensemble de ce travail nous en reverrons les résultats essentiels mais aussi les perspectives.

Références

- (1) Mouriño, V.; Newby, P.; Pishbin, F.; Cattalini, J. P.; Lucangioli, S.; Boccaccini, A. R. Physicochemical, biological and drug-release properties of gallium crosslinked alginate/nanoparticulate bioactive glass composite films. *Soft Matter* **2011**, *7* (14), 6705 DOI: 10.1039/c1sm05331k.
- (2) Finotelli, P. V.; Morales, M. A.; Rocha-Leão, M. H.; Baggio-Saitovitch, E. M.; Rossi, A. M. Magnetic studies of iron(III) nanoparticles in alginate polymer for drug delivery applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2004**, *24* (5), 625–629 DOI: 10.1016/j.msec.2004.08.005.
- (3) Vilela, C.; Figueiredo, A. R. P.; Silvestre, A. J. D.; Freire, C. S. R. Multilayered materials based on biopolymers as drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2016**, 1–12 DOI: 10.1080/17425247.2016.1214568.
- (4) Lourith, N.; Kanlayavattanakul, M. Biopolymeric agents for skin wrinkle treatment. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2016**, *18* (5), 301–310 DOI: 10.3109/14764172.2016.1157369.
- (5) Kuo, C. K.; Ma, P. X. Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties. *Biomaterials* **2001**, *22* (6), 511–521 DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00201-5.
- (6) Jang, J.; Seol, Y. J.; Kim, H. J.; Kundu, J.; Kim, S. W.; Cho, D. W. Effects of alginate hydrogel cross-linking density on mechanical and biological behaviors for tissue engineering. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2014**, *37*, 69–77 DOI: 10.1016/j.jmbbm.2014.05.004.
- (7) Lee, K. Y.; Mooney, D. J. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37* (1), 106–126 DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
- (8) Sartori, C. The characterisation of alginate systems for biomedical applications. **1997**, No. May, 1–223.
- (9) Cathell, M. D.; Schauer, C. L. Structurally colored thin films of Ca²⁺-cross-linked alginate. *Biomacromolecules* **2007**, *8* (1), 33–41 DOI: 10.1021/bm060433f.
- (10) Narayanan, R. P.; Melman, G.; Letourneau, N. J.; Mendelson, N. L.; Melman, A. Photodegradable iron(III) cross-linked alginate gels. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (8), 2465–2471 DOI: 10.1021/bm300707a.
- (11) Draget, K. I.; Skjåk-Bræk, G.; Smidsrød, O. Alginate based new materials. *Int. J. Biol. Macromol.* **1997**, *21* (1–2), 47–55 DOI: 10.1016/S0141-8130(97)00040-8.
- (12) Barbotin, J. N.; Nava Saucedo, J. E. Bioencapsulation of living cells by entrapment in polysaccharide gels. In *Polysaccharides: Structural Diversity and Functional Versatility*; Taylor Francis Inc, 2004; pp 749–774.
- (13) Jayakumar, R.; Menon, D.; Manzoor, K.; Nair, S. V.; Tamura, H. Biomedical

- applications of chitin and chitosan based nanomaterials - A short review. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *82* (2), 227–232 DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.074.
- (14) Fatin-Rouge, N.; Dupont, A.; Vidonne, A.; Dejeu, J.; Fievet, P.; Foissy, A. Removal of some divalent cations from water by membrane-filtration assisted with alginate. *Water Res.* **2006**, *40* (6), 1303–1309 DOI: 10.1016/j.watres.2006.01.026.
- (15) Volesky, B.; Holan, Z. R.; Volesky, B.; Holan, Z. R. Biosorption of Heavy Metals: Review. *Biotechnol. Prog.* **1995**, *11* (3), 235–250 DOI: 10.1021/bp00033a001.
- (16) Tsui, M. T. K.; Cheung, K. C.; Tam, N. F. Y.; Wong, M. H. A comparative study on metal sorption by brown seaweed. *Chemosphere* **2006**, *65* (1), 51–57 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.03.002.
- (17) Cao, Y.; Shen, X.; Chen, Y.; Guo, J.; Chen, Q.; Jiang, X. pH-induced self-assembly and capsules of sodium alginate. *Biomacromolecules* **2005**, *6* (4), 2189–2196 DOI: 10.1021/bm0501510.
- (18) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels: Interaction of diuronate units with divalent cations from density functional calculations. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (6), 1899–1907 DOI: 10.1021/bm300420z.
- (19) Menakbi, C.; Quignard, F.; Mineva, T. Complexation of Trivalent Metal Cations to Mannuronate Type Alginate Models from a Density Functional Study. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120* (15), 3615–3623 DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b00472.

CHAPITRE 1

Systeme d'intérêt – les gels d'alginate

Sommaire

Systeme d'intérêt – les gels d'alginate	14
1.1. Le système d'intérêt	14
1.1.1. Les biopolymères.....	14
1.1.2. Les polysaccharides	15
1.1.3. Le choix des alginate	16
1.2. Structure moléculaire des alginate.....	16
1.2.1. Les unités uronates	16
1.2.2. Conformations d'un cycle pyranose.....	17
1.2.3. La flexibilité des chaines.....	18
1.3. Applications	19
1.3.1. Applications biomédicales.....	20
1.3.2. Traitements des eaux	21
1.3.3. Catalyse	21
1.4. Structures proposées pour des gels d'alginate	22
1.5. Interaction Alginate/ M^{n+}	24
1.6. Le mécanisme de gélification	26
1.7. L'équilibre de gélification	27
1.8. L'affinité des alginate pour les cations multivalents	28

1.1. Le système d'intérêt

Cette partie bibliographique présente les informations issues de recherches expérimentales et théoriques portant sur les alginate. Une attention particulière sera portée sur les données structurales des molécules et des gels d'alginate mais par soucis de concision, les techniques d'extraction ou de caractérisation des alginate ne seront pas abordées.

1.1.1. Les biopolymères

Les biopolymères sont définis comme des polymères issus de la biomasse, formés dans des conditions naturelles au cours de réactions métaboliques complexes. Comme tout polymère, les biopolymères sont des longues chaînes (ramifiées ou pas) constituées d'unités répétitives : les monomères. Ces monomères peuvent être par exemple des acides aminés, dans le cas des protéines ; des nucléotides dans le cas d'ADN ou d'ARN ; ou encore des monosaccharides (ou oses) dans le cas de polysaccharides. Entre autres biopolymères, les polysaccharides telles que : la chitine, la chitosane ou les alginates sont très largement étudiés dans le contexte d'applications industrielles ou biomédicales.¹⁻⁸

1.1.2. Les polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères constitués de plusieurs oses de formule générale $[C_x(H_2O)_y]^n$. Les oses ou monosaccharides sont des molécules constituées de seulement trois types d'atomes : carbone, hydrogène et oxygène. Ils possèdent un squelette carboné, généralement linéaire, comportant de 3 à 6 carbones. Tous les carbones portent une fonction alcool sauf un carbone qui porte un groupe carbonyle (aldéhyde ou cétone). Dans le cas d'un aldose, la fonction carbonyle est une fonction aldéhyde, et elle définit la position du premier carbone.

Il y a cyclisation, entre la fonction carbonyle et un groupement hydroxyle (OH), dès lors qu'ils sont distants d'au moins 3 carbones (Figure 1). Le groupement hydroxyle né de la cyclisation est porté par un carbone dit hémiacétallique.

Les deux formes cycliques majoritairement adoptées par les oses sont les furanoses (5 atomes dont : 4 carbones et 1 oxygène) et les pyranoses (6 atomes dont 5 carbones et 1 oxygène).

Représentation de Fischer

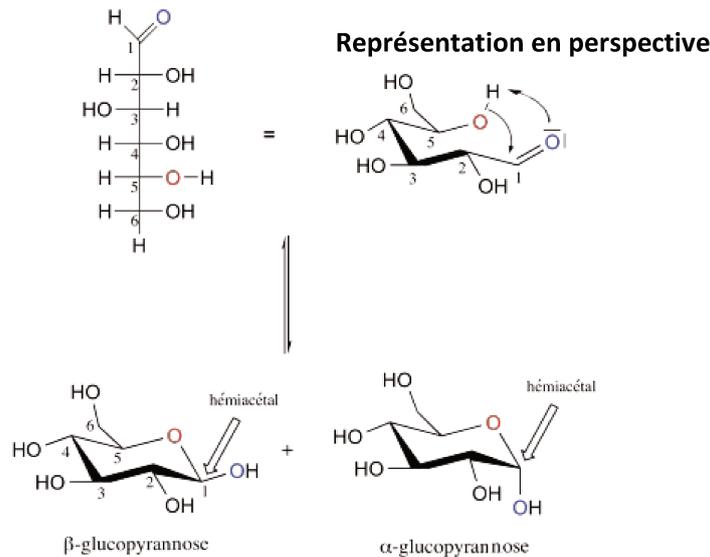


Figure 1 Formation de la structure cyclique du glucopyranose.

Ces oses se lient par une liaison osidique pour former des oligo- ou polysaccharides. La liaison osidique est une liaison chimique entre la fonction alcool du carbone hémiacétallique d'un ose et un groupement acide (hydrogène libre) d'une autre molécule. Les homopolysaccharides sont formés d'un seul type d'ose, tandis que les hétéropolysaccharides tels que les alginates sont formés de différents oses.

1.1.3. Le choix des alginates

Notre choix s'est porté sur un polysaccharide en particulier : les alginates. Ce choix est motivé par plusieurs raisons. Les alginates sont utilisés depuis longtemps dans différentes industries telles que : l'industrie agroalimentaire, l'industrie pharmaceutique et les soins médicaux en tant que biosorbants ou gels (plus de détails sont donnés dans la partie *1.5 Applications*). Les alginates font l'objet de recherches intensives aussi au sein de notre équipe MACS. Ces recherches visent la valorisation des alginates comme ressources renouvelables dans la synthèse de nouveaux matériaux biocompatibles pour des applications dans la santé, la catalyse et l'élaboration de senseurs. La compréhension et la caractérisation fine de la formation, la structure et la stabilité de gels d'alginates formés grâce à l'effet structurant des cations métalliques (métaux alcalinoterreux, métaux de transitions, lanthanides, ...) est inévitable pour mieux contrôler les propriétés physico-chimiques des nouveaux matériaux dont les alginates sont les précurseurs. Ces propriétés

physico-chimiques jouent un rôle important pour la fonctionnalisation de ces nouveaux matériaux et de leurs applications ciblées.

Chimiquement, les alginates portent en eux toute la complexité des biopolymères. Leurs structures possèdent un certain degré de liberté à cause des possibles rotations autour des angles dièdres glycosidiques. De plus les alginates sont riches en groupements carboxyles et hydroxyles capables de complexer les cations multivalents, et sont capables de former des liaisons hydrogène intrachânes ou interchânes à l'origine de propriétés macroscopiques intéressantes. Comme résumé par Donati and Paoletti⁹ *“Les alginates peuvent être considérés comme un paradigme de la façon dont les propriétés macroscopiques du polymère dépendent fortement des détails subtils de sa composition chimique et sur les propriétés physico-chimiques qui ont suivi dans des environnements bien définis”*.

1.2. Structure moléculaire des alginates

1.2.1. Les unités uronates

Extraits essentiellement des algues marines brunes, les alginates sont des polysaccharides qui forment une famille de copolymères en bloc formés d'une succession aléatoire d'unités d'acides α -L-Guluroniques (G) et d'unités β -D-Mannuroniques (M) liés par des ponts glycosidiques 1-4¹⁰ (Figure 2 a). Les alginates présentent ainsi des blocs formés de monomères M, G ou une alternance MG (Figure 2 b).

énergétique qui sépare les deux formes. Il s'accroît avec le chauffage des solutions, sous l'effet de l'agitation thermique.

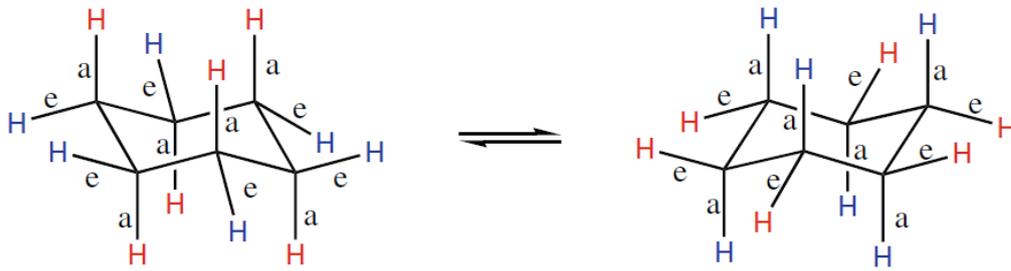


Figure 3 Représentation des conformations chaises d'un cyclohexane. Les liaisons axiales sont notées par la lettre 'a' et les liaisons équatoriales par la lettre 'e'.

D'autres conformations (Figure 4), comme la conformation bateau, peuvent également exister.

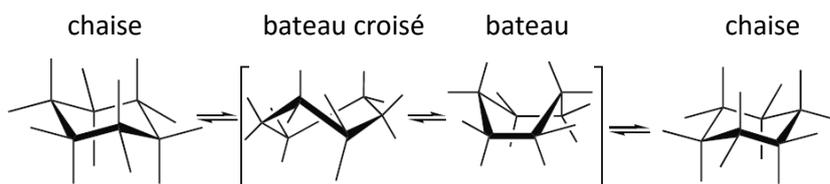


Figure 4 Représentation des différentes conformations possibles pour le cyclohexane.¹³

D'après des études de diffraction de rayons X (XRD)^{14,15} les unités M et G constitutives des molécules d'alginate préfèrent adopter les conformations chaise ⁴C₁ et ¹C₄, respectivement. L'exposant devant le C identifie le carbone situé au-dessus du plan moyen du cycle dans la représentation de Reeves, et l'indice qui suit le C identifie le carbone situé au-dessous. La conformation de G est corroborée par des calculs de mécanique statistique qui ont montré que l'extension relative des différents types de bloc estimée des analyses de diffraction de la lumière et de viscosimètre ne pouvait être expliquée que si G est en conformation ¹C₄.¹⁶

1.2.3. La flexibilité des chaînes

Les alginate contiennent tous les types de pont glycosidiques : di-équatorial (M-M), équatorial-axial (M-G), axial-équatorial (G-M) et diaxial (G-G). La rotation autour des angles dièdres glycosidiques ϕ et ψ définis comme O5'-C1'-O4-C4 et C1'-O4-C4-C5, respectivement (Figure 5) confèrent aux chaînes d'alginate un certain degré de liberté conformationnelle.

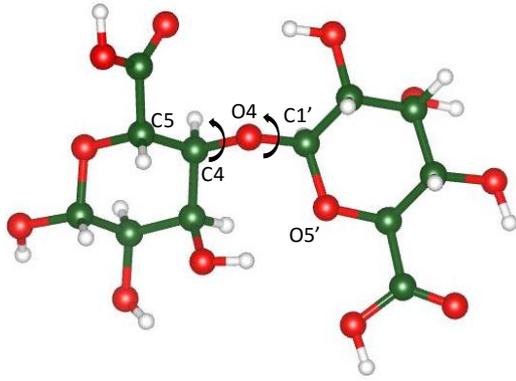


Figure 5 Structure optimisée d'un dimannuronate. Les angles dièdres glycosidiques ϕ et ψ sont définis par les atomes O5'-C1'-O4-C4 et C1'-O4-C4-C5 respectivement. Le code à couleur des atomes est le suivant : rouge pour l'oxygène, vert pour le carbone, bleu pour le cation trivalent et blanc pour l'hydrogène.

Les chaînes de mannuronates ont une structure de ruban plat avec une longueur de dimère de 10.4 Å, tandis que les chaînes de guluronates ont une forme plus torsadée, la longueur des dimères étant de 8.7 Å. Les deux types de chaînes entraînent des liaisons intrachaînes stabilisant la molécule.

En 2012, Plazinski¹⁷ a réalisé une analyse conformationnelle de di- et oligosaccharides composés d'unités G et M suivant deux méthodologies :

- une méthode de recherche conformationnelle via une chaîne de Markov couplée à un calcul d'énergie semi-empirique (PM3)
- une dynamique moléculaire de disaccharides immergés dans un solvant explicite de 3400 molécules d'eau SPC en utilisant le champ de force Gromos.

Plazinski a ainsi montré que ses modèles d'alginate tronqués gardaient la même rigidité indépendamment de la taille des chaînes. La force ionique du milieu et le type de contre ion n'avaient que peu d'influence sur la rigidité des chaînes. Seule exception à cette règle : le cas des poly-G dont l'espace conformationnel est réduit lorsque la chaîne est plus longue à cause de la formation de liaisons hydrogène.

1.3. Applications

Biodégradables, biocompatibles¹⁸, peu chers et disponibles, les alginate sont un produit bon marché (environ 6.5-9 US\$ par kg en 2016 pour une production annuelle de 30 000 tonnes) et sont utilisés comme épaississants dans les peintures et teintures, comme agents de surface dans la production de papier, comme durcisseurs dans l'industrie du textile ou

comme stabilisateur dans le domaine pharmaceutique. On les retrouve aussi par exemple dans les yaourts, les crèmes glacées, les gelées mais aussi dans les viandes, légumes et fruits reconstitués.¹⁹ De plus, les alginates se conforment aux exigences des applications médicales. Ils sont approuvés par la Pharmacopée Européenne et sont déjà couramment utilisés dans les matériaux d'impression dentaire.

Lorsqu'ils sont extraits des algues brunes, les alginates de sodium sont très solubles dans l'eau grâce à leurs groupements carboxylates (COO^-) et la libération des contre-ions Na^+ qui apporte une contribution entropique favorable. Sous cette forme hydrosoluble, les alginates permettent d'augmenter la viscosité des solutions et sont des agents épaississants.

Les principales applications des alginates sont liées à leurs aptitudes à lier efficacement les cations multivalents tels que : Ca^{2+} , Fe^{3+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} , La^{3+} , etc, qui jouent alors un rôle de réticulateurs. Ces ions forment un grand réseau de jonctions entre les chaînes d'alginates les rendant insolubles et donnent lieu à la formation d'un hydrogel colloïdal dispersé dans l'eau. Les hydrogels possèdent un degré de flexibilité très similaire à celui des tissus naturels, à cause de leur importante teneur en eau. Ils ont aussi des propriétés mécaniques modulables et ne fondent pas à la chaleur. Par exemple, des polymères d'alginates réticulés par des cations trivalents ont été utilisés comme précurseurs dans la préparation de nanoparticules d'or² et de catalyseurs^{20,21} tels que des catalyseurs bimétalliques.³ Les hydrogels contenant des Ho^{3+} paramagnétiques ont été étudiés pour leur utilisation en tant que capteurs calorimétrique et pour l'élimination de composants organiques de l'eau.⁴ Il a été démontré que sous les radiations ultraviolettes, les aérogels de Eu^{3+} , Tb^{3+} , $\text{Tb}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$ alginate sont des émetteurs de photons dans le spectre visible à température ambiante.⁵ En vue d'applications pour délivrer des médicaments, des ions Fe^{3+} dans des microsphères d'alginates ont été préparés et leurs propriétés magnétiques ont été étudiées grâce à la spectroscopie Mössbauer ^{57}Fe , la résonance paramagnétique d'électrons et des mesures de magnétisation.⁶

1.3.1. Applications biomédicales

Utilisés comme hydrogels, les alginates peuvent être employés pour la cicatrisation de blessures,²² l'élaboration de pansements qui minimisent les infections bactériennes, la culture cellulaire, la régénération tissulaire (organes, os...)^{7,8}, la formulation de médicaments, l'ingénierie des tissus²³ ou l'encapsulation d'agents en biotechnologie.²⁴⁻²⁷ Faire correspondre les propriétés physico-chimiques des alginates aux exigences requises

par les diverses applications pratiques est un défi continu. Par exemple, il est possible de contrôler la stabilité des gels ou le taux de libération du médicament à partir des gels en jouant sur la composition d'alginate et de leur interaction avec d'autres molécules qui peuvent jouer le rôle de matrice ou de réticulant (poly glutamique acid²⁸, chitosane²⁹, polyaniline³⁰, goethite³¹).

L'équipe de Mourino³² a aussi réussi à former un matériau composite de gel d'alginate de gallium et des particules de verres bioactifs avec une rigidité comparable à celle des alginates de gallium. Le matériau composite obtenu a un bon potentiel dans l'ingénierie de tissus osseux.

1.3.2. Traitements des eaux

La liaison des cations métalliques aux résidus uronates de biopolymères anioniques naturels (alginates, pectines) suit un processus connu sous le nom de biosorption et est utilisé pour former des gels ou pour enlever des ions métalliques lourds des solutions aqueuses.^{5,30,33-36} La biosorption est la liaison de cations métalliques à un site libre d'une molécule biologique, (par opposition à une liaison à un site qui était déjà occupé). Par exemple, Arica *et al.*³⁷ ont réussi à obtenir la biosorption de Cd²⁺ en utilisant des lits d'alginate de calcium piégé dans des espèces de fungus. Les alginates extraits d'une algue brune marine brésilienne ont été utilisés par Bertagnolli *et al.*^{38,39} pour la biosorption de Cr³⁺ et de Cr⁶⁺ mais de nombreuses autres équipes ont travaillé sur la capture de Cr³⁺.^{31,40-42} L'adsorption des cations trivalents de terres rares a aussi été étudiée par Wang *et al.*²⁸.

1.3.3. Catalyse

Récemment, les recherches portant sur les alginates s'orientent vers leur utilisation dans le développement de nouveaux catalyseurs. Dans ces recherches, les alginates sont employés comme supports⁴³⁻⁴⁵, comme précurseurs³ ou directement comme catalyseurs⁴⁶. La considération croissante des alginates comme matériaux prometteurs pour des applications catalytiques s'explique par la stabilité des alginates dans la plupart des solvants organiques couplée à l'abondance des groupements fonctionnels qui peuvent servir comme supports pour des espèces métalliques ou organométalliques. De plus l'arrangement tridimensionnel dispersé typique des chaînes polymériques des alginates permet l'accessibilité des groupements actifs qui est fondamentale à la fois pour la capture des espèces catalytiques et pour l'interaction avec les substrats impliqués dans les réactions catalysés.

Ainsi, les premiers articles portant sur l'utilisation des alginates comme supports pour des applications en catalyse enzymatique sont publiés dès les années 80⁴⁷ et la première utilisation des alginates comme support de catalyseurs hétérogènes date de 2005.⁴⁸ L'application principale de cations métalliques supportés par les alginates est le développement de photo-catalyseurs fenton pour la dégradation oxydative de molécules organiques en milieu aqueux. Les billes d'alginates de fer ont montré à l'égard de cette application des performances satisfaisantes (immobilisation simple, peu chère et bonne porosité du matériau).^{49,50} Les billes d'alginates de cuivre, elles, ont été étudiées pour la catalyse de 1,3-cycloaddition d'alcynes et d'azides en milieu aqueux donnant d'excellentes conversions et une bonne régiosélectivité.⁵¹

Il a été établi que des catalyseurs basiques synthétisés à partir de MgO et de CaO modifiés par du lanthane ont une activité exceptionnelle pour un ensemble de réactions chimiques.⁵²⁻⁵⁴ Or récemment des petites particules d'oxydes métalliques et des petites particules mixtes d'oxydes métalliques ont été obtenues suivant une voie qui utilise des gels d'alginates comme précurseurs.⁵⁵ Dans cette méthode on tire profit de deux faits expérimentaux. D'une part, les alginates forment des gels en présence de cations multivalents, dispersant convenablement les métaux. D'autre part, la décomposition du support organique (les alginates) a lieu à une température inférieure à 723K à laquelle les métaux de transitions s'oxydent.

Il s'agit ainsi, dans cette voie de synthèse étudiée au sein de l'équipe MACS, de former dans un premier temps des gels d'alginates de lanthane sous forme de billes. Ces billes sont ensuite plongées dans des solutions de cations métalliques afin que les cations La^{3+} soient échangés par ces cations (Ba^{2+} , Sr^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} ...). Puis, l'étape d'échange cationique est suivie par une étape de calcination qui décompose la partie organique et permet la formation des oxydes métalliques mixtes aux propriétés catalytiques. Il va de soi que la connaissance de l'affinité des alginates pour les différents cations mis en jeu et la maîtrise de l'échange cationique permet de contrôler la proportion des deux cations dans les gels mixtes et donc d'obtenir le catalyseur escompté après la calcination du gel mixte obtenu.

1.4. Structures proposées pour des gels d'alginate

En général, les gels d'alginate peuvent être dépeints comme étant un réseau continu où les cations jouent un rôle de jonction tenant toutes les chaînes de polysaccharides ensemble en présence d'eau. En pratique, il est difficile d'obtenir des informations structurales avec des techniques expérimentales conventionnelles à cause du désordre présent dans les gels d'alginate mais le modèle décrivant la structure des gels d'alginate le plus populaire est le **modèle de la boîte d'œuf**. Ce modèle avancé par Morris, Rees et Smidsrød tente d'expliquer les liaisons interchaînes⁵⁶⁻⁵⁸ et a été corroboré par des études XRD⁵⁹, de spectroscopie à résonance magnétique nucléaire (NMR)⁶⁰ et des simulations de dynamiques moléculaires classiques.⁶¹⁻⁶³ D'après ce modèle, deux tronçons hélicoïdaux de séquences d'unités guluronates lient des cations multivalents via une liaison qui met en jeu les paires d'électrons non liantes des atomes d'oxygène carboxyliques $O(COO^-)$. La cavité formée par les deux unités guluronates face à face pourrait expliquer la sélectivité de ce processus. Dans cette image, on pensait que seuls les blocs d'unités guluronates participent à la réticulation inter-chaîne. Mais des séries de dynamiques moléculaires de décimères M et GM réalisées par Stewart *et al.*⁶⁴ avec le champs de force CHARMM et le code NAMD 2.7 ont montré qu'avec des modèles d'un, deux ou trois décimères, les poly-M formaient bien des agrégats en présence de calcium via un mécanisme similaire au poly-G c'est à dire une forte liaison entre les ions Ca^{2+} et des oxygènes carboxyliques entraînant une forte distorsion de la chaîne (torsion ou courbure).

Braccini et Pérez⁶² ont proposé en 2001 une révision du modèle de boîte à œufs grâce à une méthode de docking qui a donné lieu à des structures présentant des Ca^{2+} coordonnés 8 fois à des oxygènes carboxyliques et hydroxyliques, mais en l'absence d'eau explicite. Dans ce travail, l'énergie des deux arrangements possibles (parallèles et antiparallèles) de chaînes d'oligo-G est identique. Cette étude a légèrement révisé le modèle de boîte d'œuf en proposant une boîte d'œufs décalée où les chaînes ne sont pas face à face mais décalées d'environ 1.1 Å.

Plus récemment, en 2013, Borgogna *et al.*⁶⁵ ont étudié la liaison des premiers ions Ca^{2+} aux alginate et ont proposé une boîte d'œufs penchée (Figure 6). Ce modèle légèrement modifié donne à nouveau la boîte d'œufs lorsque les chaînes d'alginate se lient à plus de Ca^{2+} .

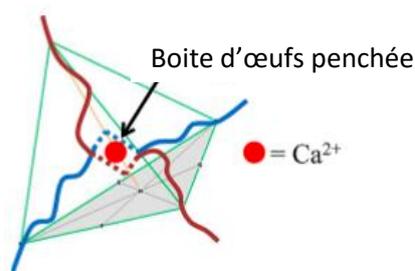


Figure 6 Représentation graphique de la liaison initiale de Ca^{2+} (cercle rouge) par deux chaînes d'alginate (en bleu et rouge) d'après Brogogna et al.⁶⁵

En 2014, Stewart *et al.*⁶⁶ ont utilisé le champ de force CHARMM pour simuler la dynamique moléculaire de la liaison des ions Ca^{2+} à des décamères d'oligomères d'unités guluronates. Dans leur travail, l'équipe a obtenu un motif des chaînes perpendiculaires distinctif qui pourrait donner une base structurale importante pour l'ensemble des réseaux ouverts 3-D et qui semble être omniprésent dans les images AFM de réseaux ouverts d'alginate 3-D précédemment reportés.

1.5. Interaction Alginate/ M^{n+}

La liaison, dite de coordination, entre cations et molécules d'alginate met en jeu des cations et des paires d'électrons non liantes. La réaction qui a lieu est une complexation. Les paires d'électrons sont portées par les atomes ligands (oxygène) et confèrent au ligand (la molécule d'alginate) son caractère nucléophile. Dans la mesure où le nombre d'oxygènes ligands responsables de la complexation d'un cation est supérieur à un, le complexe Alg/M^{n+} obtenu, appelé alors chélate, est dit multidentate. Le nombre d'atomes ligands autour d'un cation central est appelé nombre de coordination.⁶⁷

Seul récemment des spectroscopies photoélectroniques X (XPS), infrarouge à transformé de Fourier (FTIR) et XRD^{1,68,69} ont été employées pour résoudre les modes de liaison des cations métalliques divalents et des uronates. Les analyses FTIR^{1,20,38,69-72} confirment à l'unanimité que la réticulation, que l'on pense être au cœur du procédé de gélification, implique la chélation des cations multivalents par les groupements carboxylates. Papageorgiou *et al.*¹ ont proposé un modèle de liaison en accord avec le modèle de la boîte d'œufs dans lequel les groupements carboxylates se lient directement aux cations avec un seul atome d'oxygène, tandis que les autres atomes d'oxygène participent dans des liaisons hydrogène avec un groupement hydroxyle adjacent. Deux modes de liaisons

au polyuronates différents ont été suggérés, à savoir le pont bidentate¹ et le chélate bidentate⁶⁹.

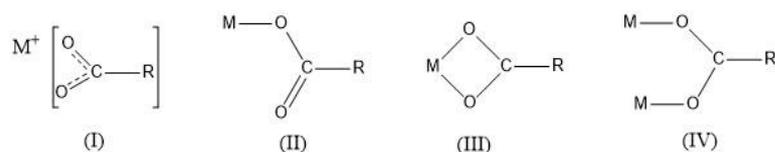


Figure 7 Différents types de coordination métal-carboxylate. (I) liaison ionique non-coordinée (II) Coordination unidentate (III) chélation bidentate (IV) pont bidentate.

Les études FTIR de Filipiuk *et al.*⁷² et Fuks *et al.*⁶⁹ ont mené à la conclusion que les groupements carboxyliques complexent avec les cations divalents étudiés en des chélates bidentates plutôt que monodentates (Figure 7). Ces deux dernières études FTIR sont aussi corroborées par des études théoriques MM.^{17,73,74} Mais ces simulations dynamiques (MD) ont une applicabilité limitée aux cas des cations de métaux alcalin ou alcalino-terreux à cause des imprécisions inhérentes aux méthodes MM pour des métaux de transitions. De plus, la proposition d'une interaction de groupes carboxyliques interagissant de manière monodentate a été supportée par les calculs DFT-D d' Agulhon *et al.*⁷⁵ qui ont conclu que les liaisons monodentates correspondent toujours aux structures légèrement plus stables.

Finalement, une étude théorique portant sur les alginates de calcium couplant MD et DFT a montré que Ca²⁺ peut être coordonné équiprobablement suivant un mode de liaison mono ou bidentate, avec néanmoins une barrière d'énergie libre entre les deux modes.⁷⁴

L'importance des atomes d'oxygène autres que ceux des groupements carboxyliques (oxygènes hydroxyliques, oxygène du pont glycosidique) en tant qu'atomes ligands n'est pas encore claire.

Ainsi, Davis *et al.*⁷⁶ ont suggéré dans leur étude impliquant du plomb (II) et des alginates, que les groupements hydroxyles O(OH) et les atomes d'oxygène du cycle O(COC) participent à la chélation.

L'étude MM de Plazinski de 2011⁷³ en utilisant le champ de force biomoléculaires de Gromos a confirmé que les ions calcium ne sont pas uniquement coordonnés par les chaînes d'oligo-G mais également par les molécules d'eau. Ce résultat est corroboré par l'investigation du même auteur en 2013⁷⁴. Dans cette nouvelle recherche, Plazinski étudie le mode de liaison des ions calcium dans les complexes d'oligo-G via des calculs DFT-MD en excluant l'eau de la région DFT. Dans tous les cas étudiés, l'ion calcium interagit préférentiellement avec les groupements carboxyliques COO⁻ chargés négativement et les

molécules d'eau tandis que les autres types d'atomes d'oxygène (y compris hydroxyliques) ne contribuent pas à la coordination du calcium.

Toutes les recherches portant sur l'interaction entre ions calcium et alginates, s'accordent à dire que l'interaction est essentiellement ionique.^{25,77-80} Le même type de liaison physique gouverne l'interaction entre les ions manganèse divalents et les alginates⁸¹ mais aussi l'adsorption de La^{3+} .²⁹ Mais récemment l'étude DFT-D d'Agulhon *et al.*⁷⁵ a montré que les interactions entre alginates et cations de métaux de transitions divalents est essentiellement covalente et résulte du recouvrement des orbitales 2p des atomes d'oxygènes et 3d de ces cations.

Le recouvrement des orbitales 2p des atomes d'oxygène et des orbitales frontières des cations a été confirmé pour un ensemble de cations trivalents.⁸² Ce recouvrement s'accompagne d'un transfert de charge des atomes d'oxygène carboxyliques vers ces cations trivalents dont Fe^{3+} et ce résultat théorique est en accord avec l'analyse XPS de Li *et al.*²⁰ dans l'élaboration de fibres de complexes de Fe^{3+} aux propriétés catalytiques. Cette étude suggère que l'atome d'oxygène dans le groupement carboxyle de la molécule d'alginate agit comme un électrodonneur coordonné avec l'ion Fe^{3+} .

1.6. Le mécanisme de gélification

La structure des gels d'alginate ayant été abordée, quel mécanisme fait passer les chaînes d'alginates de l'état de soluté dans l'eau à celui de gel, en présence de cations multivalents ? Encore une fois, le mécanisme de gélification n'est bien étudié que dans le cas de des alginates de calcium.^{28,83,84}

Les résultats de Braccini et Perèz⁶² évoqués plus tôt suggèrent un mécanisme de gélification de calcium en deux étapes:

- dimérisation initiale correspondant à des associations fortes ;
- agrégation subséquente de ces dimères principalement régie par des interactions électrostatiques.

Fang *et al.*⁶¹ proposent en 2008 un mécanisme d'agrégation découpé en trois étapes successives et distinctes :

- Interaction de Ca^{2+} avec une unité uronate
- Propagation et formation de dimères de boîtes d'œufs via l'appariement de mono complexes

- Association latérale de boîtes d'œufs

En 2012, Les simulations dynamiques moléculaires de Plazinski et Drach⁶³ en utilisant le champ de force Gromos ont donné les étapes suivantes pour la jonction des chaînes polyuronates par le calcium:

- approche des chaînes les unes aux autres (distance moyenne : 1.4 nm) ; habituellement associée de la formation de liaisons hydrogène interchaînes et qui ne correspondent pas nécessairement au réseau de liaisons l'hydrogène à l'équilibre.
- Liaison étroite de l'ion calcium par les groupes carboxyliques appartenant à deux chaînes distinctes ; de nombreuses structures intermédiaires correspondant à différents minima locaux de l'énergie libre peuvent exister. La plupart d'entre elles peuvent être associées au cas où des molécules d'eau jouent un rôle de " pont " reliant les groupes carboxyle aux ions calcium.
- Une fois l'ion calcium entièrement liée, développement du réseau de liaisons hydrogène interchaînes.

Dans ce mécanisme, les plus hautes barrières d'énergie libre sont associées à la perturbation significative de l'arrangement des molécules d'eau dans la première sphère de coordination des ions calcium. Cette perturbation diminue le nombre moyen des molécules d'eau qui interagissent directement avec Ca^{2+} .⁶³

En tous les cas, la formation de jonctions interchaînes peut être décrite comme un processus avec une liaison défavorable d'un premier ion, suivie par la liaison beaucoup plus favorable des autres ions (un mécanisme de 'zip').⁹ Et pour des raisons que l'on ne connaît toujours pas la coordination aux cations divalents (Ca^{2+} en l'occurrence) réduit l'habilité d'empilement latéral des dimères.⁵⁹

1.7. L'équilibre de gélification

Le changement des valeurs d'entropie , d'enthalpie, et d'énergie de Gibbs donnent un bon aperçu sur le type des mécanismes physico-chimiques mis en jeu lors de la complexation de cations métalliques par des alginates. Par exemple, le changement de l'échelle des valeurs énergétiques permet de considérer le processus comme un processus de physisorption ou de chemisorption. La comparaison de la contribution des valeurs de l'enthalpie et de l'entropie à celle de l'énergie libre de Gibbs permet de dire si le moteur de la réaction est plus entropique ou enthalpique.⁸⁵

L'expérience usuelle pour obtenir la variation d'enthalpie et d'entropie de la liaison d'un cation métallique est basée sur la méthode de van't Hoff suivant l'équation :

$$\ln(K) = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R}$$

où K est la constante d'équilibre thermodynamique d'adsorption, R la constante des gaz parfaits, T la température, ΔS° la variation d'entropie standard et ΔH° la variation d'enthalpie standard.

D'après cette méthode, la courbe $\ln(K)$ est fonction de $1/T$ permet la détermination de ΔH° et ΔS° accompagnant le processus de liaison.⁸⁶

Or il s'avère que les valeurs de ΔH° et ΔS° reportées dans la littérature accompagnant la chélation de cations par des alginates présente une grande diversité. Par exemple, l'enthalpie de mélange des alginates avec des cations divalents de grande affinité, tel que Ca^{2+} , suivie par calorimétrie et dilatomètre a été décrite comme exothermique avec une augmentation de l'entropie due au largage d'un grand nombre de molécule d'eau par le cation divalent et la chaîne de polymère (à cause de leur désolvatation durant le procédé de gélification).⁸⁷

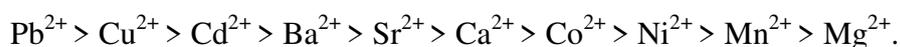
L'élimination de Cr^{6+} étudiée par Rathinam Karthik *et al.*³⁰ ont mené à une physisorption endothermique tandis que Bertagnolli obtient, lors de l'étude de la capture de Cr^{3+} et Cr^{6+} : un processus spontané exothermique qui mène à une diminution du désordre.³⁸ L'étude de Wu *et al.*²⁹ sur l'adsorption du lanthane par des lits de gels d'alginate-chitosane magnétiques a montré que l'adsorption est spontanée et exothermique avec une variation d'entropie qui reflète une faible affinité des cations pour l'adsorbant.

Pourquoi une si grande variété ? La détermination des valeurs d'entropie, d'enthalpie, et d'énergie de Gibbs dépend de l'estimation de la constante d'équilibre thermodynamique d'adsorption (K)⁸⁸ qui dépend elle-même de la méthode utilisée. La question de denticité peut aussi affecter la forme de la réaction chimique et peut donc sérieusement influencer les valeurs des paramètres thermodynamiques obtenues dans les études expérimentales.⁸⁵ Au fait, l'estimation de K est une tâche ardue en raison du choix difficile du modèle de liaison appropriée. Or, selon Plazinski, les méthodes utilisées pour analyser les expériences impliquent des constante K (et donc des équations de réactions) qui ne reflètent pas le processus réel.⁸⁶

Par exemple, pour une solution concentrée d'un adsorbat chargé, l'effet du coefficient d'activité de la solution sur le calcul de ΔG à partir de la constante d'équilibre de Langmuir doit être sérieusement prise en considération.⁸⁸

1.8. L'affinité des alginates pour les cations multivalents

Dans son étude des cations métalliques divalents liés aux acides alginiques extraits de *Laminaria digitata*⁸⁹, Haug a reporté que l'affinité des acides alginique pour les cations métalliques divalents suit l'ordre suivant :



Ce résultat a été expliqué en termes de la capacité relative des différents cations à rivaliser avec des protons pour des sites de liaisons. En ce sens, il semble que des ions plus grands pourraient mieux adapter un site de liaison avec deux groupes fonctionnels distincts. Mais les molécules d'alginate forment tout de même une structure plus étroitement réticulée avec la diminution de rayon ionique.⁹⁰

D'un autre côté la formation de gels est non seulement fonction du rayon ionique des cations, mais aussi de leurs charges. Il a été démontré que la réticulation de l'alginate par des cations de fer dépend fortement de leur état d'oxydation: Fe^{3+} forme un hydrogel réticulé insoluble, tandis que le Fe^{2+} forme en général une solution⁹¹ (notons tout de même qu'une étude d'Hernandez *et al.*⁹² a montré qu'il est également capable de réticuler de l'alginate).

Ceci peut être expliqué par le fait que les cations de Fe^{2+} sont des cations métalliques "mous" qui ont tendance à se lier à des ligands neutres contenant de l'azote et de soufre. En revanche, le Fe^{3+} cation est un exemple typique d'un cation "dur" métallique qui se lie de manière préférentielle des atomes d'oxygène dans les ligands chargés négativement⁹³. D'ailleurs, la différence nette dans la liaison de groupes carboxylate par le Fe^{2+} et de Fe^{3+} est évidente à partir des constantes de stabilité de leurs complexes de citrate dont les valeurs de pK1 sont 3.2 et 11.85 respectivement. Un ordre de stabilité inverse peut être observé dans des complexes avec des ligands azotés «mous», tels que l'histamine avec des valeurs PK1 de 9,60 pour Fe^{2+} et 3,72 pour le Fe^{3+} .⁹⁴

D'autre part, le taux d'échange de Fe^{2+} ion est supérieur à celui de Fe^{3+} . Ce fait suggère que la réticulation bidimensionnelle entre les molécules d'alginate a été formée plus facilement par rapport à la réticulation tridimensionnelle.⁹⁰

En ce qui concerne les affinités, des facteurs externes importants sont nécessaires pour une description correcte d'une variété large d'équilibres biosorbant-cation métalliques, tel que le pH,⁹⁵⁻⁹⁷ les contre-ions,^{17,66,84,95-97} la force ionique,^{74,98-100} les modes de liaison.

Le pH est l'un des facteurs les plus importants influençant l'efficacité du processus de biosorption d'ions métalliques. Le pH est capable de modifier les propriétés de surface du biosorbant : on obtient une séparation de phases d'une formation d'hydrogel, si le pH est en dessous du pKa du $-\text{COO}^-$ de M et de G, 3.38 et 3.65 respectivement. A ces pH les groupes $-\text{COO}^-$ sont protonés ($-\text{COOH}$). Ainsi, l'augmentation de pH influence positivement la biosorption de métaux à condition que ceux-ci se présentent sous la forme cationique. A partir de certaines valeurs de pH plus élevées (généralement à des pH > 8), l'adsorption commence à décroître.⁸⁶ En pratique, la plupart des métaux d'intérêt, affiche des séquestration maximales ou proche du maximum à des pH proche de 5.^{24,38,101}

Finalement notons que l'effet de la force ionique sur la performance de sorption peut être spécifique à chaque métal, mais en général elle conduit à diminuer de capacité de sorption et de l'efficacité de l'élimination.

Références

- (1) Papageorgiou, S. K.; Kouvelos, E. P.; Favvas, E. P.; Sapalidis, A. A.; Romanos, G. E.; Katsaros, F. K. Metal-carboxylate interactions in metal-alginate complexes studied with FTIR spectroscopy. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345* (4), 469–473 DOI: 10.1016/j.carres.2009.12.010.
- (2) Online, V. A.; Fragouli, D.; Ruffilli, R.; Athanassiou, A. Localised synthesis of gold nanoparticles in anisotropic alginate. *RSC Adv.* **2014**, *4* (39), 20449–20453 DOI: 10.1039/b000000x.
- (3) Monakhova, Y.; Agulhon, P.; Quignard, F.; Tanchoux, N.; Tichit, D.; Oise Quignard, F.; Tanchoux, N.; Tichit, D.; Quignard, F.; Tanchoux, N.; et al. New mixed lanthanum- and alkaline-earth cation-containing basic catalysts obtained by an alginate route. *Catal. Today* **2012**, *189* (1), 28–34 DOI: 10.1016/j.cattod.2012.03.072.
- (4) Winkleman, A.; Bracher, P. J.; Gitlin, I.; Whitesides, G. M. Fabrication and manipulation of ionotropic hydrogels cross-linked by paramagnetic ions. *Chem. Mater.* **2007**, *19* (14), 1362–1368 DOI: 10.1021/cm062626f.
- (5) Liu, F.; Carlos, L. D.; Ferreira, R. A. S.; Rocha, J.; Gaudino, M. C.; Robitzer, M.; Quignard, F. Photoluminescent porous alginate hybrid materials containing lanthanide ions. *Biomacromolecules* **2008**, *3* (7), 1945–1950 DOI: 10.1021/bm8002122.
- (6) Finotelli, P. V.; Morales, M. A.; Rocha-Leão, M. H.; Baggio-Saitovitch, E. M.; Rossi, A. M. Magnetic studies of iron(III) nanoparticles in alginate polymer for drug delivery applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2004**, *24* (5), 625–629 DOI: 10.1016/j.msec.2004.08.005.
- (7) Sun, J.; Tan, H. Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. *Materials*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute March 26, 2013, pp 1285–1309.
- (8) Venkatesan, J.; Bhatnagar, I.; Manivasagan, P.; Kang, K.; Kim, S. Alginate composites for bone tissue engineering: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, *72C*, 269–281 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008.
- (9) Rehm, B. H. A. *Alginates: Biology and Applications: Biology and Applications*; Rehm, B. H. A., Ed.; Microbiology Monographs; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; Vol. 13.
- (10) Barbotin, J. N.; Nava Saucedo, J. E. Bioencapsulation of living cells by entrapment in polysaccharide gels. In *Polysaccharides: Structural Diversity and Functional Versatility*; Taylor Francis Inc, 2004; pp 749–774.
- (11) Fourest, E.; Volesky, B. Alginate Properties and Heavy Metal Biosorption by Marine Algae. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1997**, *67* (3), 215–226 DOI:

- 10.1007/BF02788799.
- (12) Shimizu, T.; Takada, A. Preparation of Bi-based superconducting fiber by metal biosorption of Na-alginate. *Polym. Gels Networks* **1997**, *5* (3), 267–283 DOI: 10.1016/S0966-7822(96)00048-2.
 - (13) Nelson, D. J.; Brammer, C. N. Toward consistent terminology for cyclohexane conformers in introductory organic chemistry. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88* (3), 292–294 DOI: 10.1021/ed100172k.
 - (14) Atkins, E. D.; Mackie, W.; Smolko, E. E. Crystalline structures of alginic acids. *Nature* **1970**, *225* (5233), 626–628 DOI: 10.1038/225626a0.
 - (15) Atkins, E. D. T.; Nieduszynski, I. A.; Mackie, W.; Parker, K. D.; Smolko, E. E. Structural components of alginic acid. II. The crystalline structure of polyLguluronic acid. Results of Xray diffraction and polarized infrared studies. *Biopolymers* **1973**, *12* (8), 1879–1887 DOI: 10.1002/bip.1973.360120814.
 - (16) Smidsrød, O.; Glover, R. M.; Whittington, S. G. The relative extension of alginates having different chemical composition. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27* (1), 107–118 DOI: 10.1016/S0008-6215(00)82430-1.
 - (17) Plazinski, W. Conformational properties of acidic oligo- and disaccharides and their ability to bind calcium: A molecular modeling study. *Carbohydr. Res.* **2012**, *357*, 111–117 DOI: 10.1016/j.carres.2012.04.021.
 - (18) Rokstad, A. M.; Brekke, O.-L.; Steinkjer, B.; Ryan, L.; Kolláriková, G.; Strand, B. L.; Skjåk-Bræk, G.; Lacík, I.; Espevik, T.; Mollnes, T. E. Alginate microbeads are complement compatible, in contrast to polycation containing microcapsules, as revealed in a human whole blood model. *Acta Biomater.* **2011**, *7* (6), 2566–2578 DOI: 10.1016/j.actbio.2011.03.011.
 - (19) McHugh, D. J. *A Guide to the Seaweed Industry*; Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2003.
 - (20) Li, B.; Dong, Y.; Zou, C.; Xu, Y. Iron(III)-alginate fiber complex as a highly effective and stable heterogeneous fenton photocatalyst for mineralization of organic dye. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53* (11), 4199–4206 DOI: 10.1021/ie404241r.
 - (21) Dong, Y.; Dong, W.; Cao, Y.; Han, Z.; Ding, Z. Preparation and catalytic activity of Fe alginate gel beads for oxidative degradation of azo dyes under visible light irradiation. *Catal. Today* **2011**, *175* (1), 346–355 DOI: 10.1016/j.cattod.2011.03.035.
 - (22) Lee, K. Y.; Mooney, D. J. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37* (1), 106–126 DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
 - (23) Augst, A. D.; Kong, H. J.; Mooney, D. J. Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromol. Biosci.* **2006**, *6* (8), 623–633 DOI: 10.1002/mabi.200600069.

- (24) Davis, T. A.; Volesky, B.; Mucci, A. A review of the biochemistry of heavy metal biosorption by brown algae. *Water Res.* **2003**, *37* (18), 4311–4330 DOI: 10.1016/S0043-1354(03)00293-8.
- (25) Thu, B.; Bruheim, P.; Espevik, T.; Smidsro, O.; Soon-Shiong, P.; Skjak-Braek, G. Alginate polycation microcapsules. I. Interaction between alginate and polycation. *Biomaterials* **1996**, *17* (10), 1031–1040 DOI: 10.1016/0142-9612(96)84680-1.
- (26) Park, M.; Lee, D.; Hyun, J. Nanocellulose-alginate hydrogel for cell encapsulation. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *116*, 223–228 DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.07.059.
- (27) Draget, K. I.; Skjåk-Bræk, G.; Smidsrød, O. Alginate based new materials. *Int. J. Biol. Macromol.* **1997**, *21* (1–2), 47–55 DOI: 10.1016/S0141-8130(97)00040-8.
- (28) Wang, F.; Zhao, J.; Wei, X.; Huo, F.; Li, W.; Hu, Q.; Liu, H. Adsorption of rare earths (III) by calcium alginate-poly glutamic acid hybrid gels. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89* (7), 969–977 DOI: 10.1002/jctb.4186.
- (29) Wu, D.; Zhang, L.; Wang, L.; Zhu, B.; Fan, L. Adsorption of lanthanum by magnetic alginate-chitosan gel beads. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2011**, *86* (3), 345–352 DOI: 10.1002/jctb.2522.
- (30) Karthik, R.; Meenakshi, S. Removal of Cr(VI) ions by adsorption onto sodium alginate-polyaniline nanofibers. *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *72*, 711–717 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.023.
- (31) Lazaridis, N. K.; Charalambous, C. Sorptive removal of trivalent and hexavalent chromium from binary aqueous solutions by composite alginate-goethite beads. *Water Res.* **2005**, *39* (18), 4385–4396 DOI: 10.1016/j.watres.2005.09.013.
- (32) Mouriño, V.; Newby, P.; Pishbin, F.; Cattalini, J. P.; Lucangioli, S.; Boccaccini, A. R. Physicochemical, biological and drug-release properties of gallium crosslinked alginate/nanoparticulate bioactive glass composite films. *Soft Matter* **2011**, *7* (14), 6705 DOI: 10.1039/c1sm05331k.
- (33) Singh, L.; Pavankumar, A. R.; Lakshmanan, R.; Rajarao, G. K. Effective removal of Cu²⁺ ions from aqueous medium using alginate as biosorbent. *Ecol. Eng.* **2012**, *38* (1), 119–124 DOI: 10.1016/j.ecoleng.2011.10.007.
- (34) Rahim, M.; Mas Haris, M. R. H. Application of biopolymer composites in arsenic removal from aqueous medium: A review. *J. Radiat. Res. Appl. Sci.* **2015**, *8* (2), 255–263 DOI: 10.1016/j.jrras.2015.03.001.
- (35) Ruiz, M.; Tobalina, C.; Demey-Cedeño, H.; Barron-Zambrano, J. a.; Sastre, a. M. Sorption of boron on calcium alginate gel beads. *React. Funct. Polym.* **2013**, *73* (4), 653–657 DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2013.01.014.
- (36) Agulhon, P.; Robitzer, M.; David, L.; Quignard, F. Structural regime identification in ionotropic alginate gels: Influence of the cation nature and alginate structure. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (1), 215–220 DOI: 10.1021/bm201477g.

- (37) Arica, M. Y.; Bayramoğlu, G.; Yilmaz, M.; Bektaş, S.; Genç, Ö. Biosorption of Hg²⁺, Cd²⁺, and Zn²⁺ by Ca-alginate and immobilized wood-rotting fungus *Funalia trogii*. *J. Hazard. Mater.* **2004**, *109* (1–3), 191–199 DOI: 10.1016/j.jhazmat.2004.03.017.
- (38) Bertagnolli, C.; da Silva, M. G. C.; Guibal, E. Chromium biosorption using the residue of alginate extraction from *Sargassum filipendula*. *Chem. Eng. J.* **2014**, *237* (FEBRUARY), 362–371 DOI: 10.1016/j.cej.2013.10.024.
- (39) Bertagnolli, C.; Uhart, A.; Dupin, J. C.; da Silva, M. G. C.; Guibal, E.; Desbrieres, J. Biosorption of chromium by alginate extraction products from *Sargassum filipendula*: Investigation of adsorption mechanisms using X-ray photoelectron spectroscopy analysis. *Bioresour. Technol.* **2014**, *164*, 264–269 DOI: 10.1016/j.biortech.2014.04.103.
- (40) Ibáñez, J. P.; Umetsu, Y. Uptake of trivalent chromium from aqueous solutions using protonated dry alginate beads. *Hydrometallurgy* **2004**, *72* (3–4), 327–334 DOI: 10.1016/j.hydromet.2003.10.009.
- (41) Kratochvil, D.; Pimentel, P.; Volesky, B. Removal of trivalent and hexavalent chromium by seaweed biosorbent. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32* (18), 2693–2698 DOI: 10.1021/es971073u.
- (42) Tirgar, A.; Golbabaei, F.; Hamedi, J.; Nourijelyani, K. Removal of airborne hexavalent chromium using alginate as a biosorbent. **2011**, *8* (2), 237–244.
- (43) Cheryl-Low, Y. L.; Theam, K. L.; Lee, H. V. Alginate-derived solid acid catalyst for esterification of low-cost palm fatty acid distillate. *Energy Convers. Manag.* **2015**, *106*, 932–940 DOI: 10.1016/j.enconman.2015.10.018.
- (44) Zhao, X. H.; Li, Q.; Ma, X. M.; Xiong, Z.; Quan, F. Y.; Xia, Y. Z. Alginate fibers embedded with silver nanoparticles as efficient catalysts for reduction of 4-nitrophenol. *RSC Adv.* **2015**, *5* (61), 49534–49540 DOI: 10.1039/C5RA07821K.
- (45) Shi, F.; Mu, L.; Yu, P.; Hu, J.; Zhang, L. Liquid-phase catalytic hydroxylation of phenol using metal crosslinked alginate catalysts with hydrogen peroxide as an oxidant. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *391* (1), 66–73 DOI: 10.1016/j.molcata.2014.04.006.
- (46) Berner, L. a.; Hood, L. F. Iron Binding by Sodium Alginate. *J. Food Sci.* **1983**, *48* (3), 755–758 DOI: 10.1111/j.1365-2621.1983.tb14891.x.
- (47) Klein, J.; Stock, J.; Vorlop, K. D. Pore size and properties of spherical Ca-alginate biocatalysts. *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1983**, *18* (2), 86–91 DOI: 10.1007/BF00500829.
- (48) Valentin, R.; Molvinger, K.; Viton, C.; Domard, A.; Quignard, F. From hydrocolloids to high specific surface area porous supports for catalysis. *Biomacromolecules* **2005**, *6* (5), 2785–2792 DOI: 10.1021/bm050264j.

- (49) Iglesias, O.; Gómez, J.; Pazos, M.; Sanromán, M. Á. Electro-Fenton oxidation of imidacloprid by Fe alginate gel beads. *Appl. Catal. B Environ.* **2014**, *144*, 416–424 DOI: 10.1016/j.apcatb.2013.07.046.
- (50) Niu, H.; Dizhang; Meng, Z.; Cai, Y. Fast defluorination and removal of norfloxacin by alginate/Fe@Fe₃O₄ core/shell structured nanoparticles. *J. Hazard. Mater.* **2012**, *227–228*, 195–203 DOI: 10.1016/j.jhazmat.2012.05.036.
- (51) Reddy, K. R.; Rajgopal, K.; Kantam, M. L. Copper-alginates: A biopolymer supported Cu(II) catalyst for 1,3-dipolar cycloaddition of alkynes with azides and oxidative coupling of 2-naphthols and phenols in water. *Catal. Letters* **2007**, *114* (1–2), 36–40 DOI: 10.1007/s10562-007-9032-x.
- (52) Yan, S.; Kim, M.; Salley, S. O.; Ng, K. Y. S. Oil transesterification over calcium oxides modified with lanthanum. *Appl. Catal. A Gen.* **2009**, *360* (2), 163–170 DOI: 10.1016/j.apcata.2009.03.015.
- (53) Babu, N. S.; Sree, R.; Prasad, P. S. S.; Lingaiah, N. Room-temperature transesterification of edible and nonedible oils using a heterogeneous strong basic Mg/La catalyst. *Energy and Fuels* **2008**, *22* (3), 1965–1971 DOI: 10.1021/ef700687w.
- (54) Veldurthy, B.; Clacens, J. M.; Figueras, F. Magnesium-Lanthanum Mixed Metal Oxide: a Strong Solid Base for the Michael Addition Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347* (6), 767–771 DOI: 10.1002/adsc.200404371.
- (55) Horga, R.; Di Renzo, F.; Quignard, F. Ionotropic alginate aerogels as precursors of dispersed oxide phases. *Appl. Catal. A Gen.* **2007**, *325* (2), 251–255 DOI: 10.1016/j.apcata.2007.02.042.
- (56) Grant, G. T.; Morris, E. R.; Rees, D. A.; Smith, P. J. C.; Thom, D. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model. *FEBS Lett.* **1973**, *32* (1), 195–198 DOI: 10.1016/0014-5793(73)80770-7.
- (57) Morris, E. R.; Rees, D. A.; Thom, D.; Boyd, J. Chiroptical and stoichiometric evidence of a specific, primary dimerisation process in alginate gelation. *Carbohydr. Res.* **1978**, *66* (1), 145–154 DOI: 10.1016/S0008-6215(00)83247-4.
- (58) Morris, E. R.; Rees, D. a; Thorn, D.; Welsh, E. J. Conformation and Intermolecular Interactions of Carbohydrate Chains. *J. Supramol. Struct.* **1977**, *6* (2), 259–274 DOI: 10.1002/jss.400060211.
- (59) Sikorski, P.; Mo, F.; Skjåk-Bræk, G.; Stokke, B. T. Evidence for egg-box-compatible interactions in calcium - Alginate gels from fiber x-ray diffraction. *Biomacromolecules* **2007**, *8* (7), 2098–2103 DOI: 10.1021/bm0701503.
- (60) Steginsky, C. a; Beale, J. M.; Floss, H. G.; Mayer, R. M. Structural determination of alginic acid and the effects of calcium binding as determined by high-field n.m.r. *Carbohydr. Res.* **1992**, *225* (1), 11–26 DOI: 10.1016/0008-6215(92)80036-

z.

- (61) Fang, Y.; Al-Assaf, S.; Phillips, G. O.; Nishinari, K.; Funami, T.; Williams, P. A.; Li, A. Multiple steps and critical behaviors of the binding of calcium to alginate. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (10), 2456–2462 DOI: 10.1021/jp0689870.
- (62) Braccini, I.; Pérez, S. Molecular basis of Ca²⁺-induced gelation in alginates and pectins: The egg-box model revisited. *Biomacromolecules* **2001**, *2* (4), 1089–1096 DOI: 10.1021/bm010008g.
- (63) Plazinski, W.; Drach, M. The dynamics of the calcium-induced chain-chain association in the polyuronate systems. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (20), 1709–1715 DOI: 10.1002/jcc.23001.
- (64) Stewart, M. B.; Gray, S. R.; Vasiljevic, T.; Orbell, J. D. The role of poly-M and poly-GM sequences in the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *112*, 486–493 DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.06.001.
- (65) Borgogna, M.; Skjåk-Bræk, G.; Paoletti, S.; Donati, I. On the initial binding of alginate by calcium ions. the tilted egg-box hypothesis. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (24), 7277–7282 DOI: 10.1021/jp4030766.
- (66) Stewart, M. B.; Gray, S. R.; Vasiljevic, T.; Orbell, J. D. Exploring the molecular basis for the metal-mediated assembly of alginate gels. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *102*, 246–253 DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.11.034.
- (67) Stumm, W.; Morgan, J. J. *Chemical Equilibria and Rates in Natural Waters*; Wiley, 1996.
- (68) Chen, J. P.; Hong, L.; Wu, S.; Wang, L. Elucidation of interactions between metal ions and Ca alginate-based ion-exchange resin by spectroscopic analysis and modeling simulation. *Langmuir* **2002**, *18* (24), 9413–9421 DOI: 10.1021/la026060v.
- (69) Fuks, L.; Filipiuk, D.; Majdan, M. Transition metal complexes with alginate biosorbent. *J. Mol. Struct.* **2006**, *792–793*, 104–109 DOI: 10.1016/j.molstruc.2005.12.053.
- (70) Wu, D.; Zhao, J.; Zhang, L.; Wu, Q.; Yang, Y. Lanthanum adsorption using iron oxide loaded calcium alginate beads. *Hydrometallurgy* **2010**, *101* (1–2), 76–83 DOI: 10.1016/j.hydromet.2009.12.002.
- (71) Chen, J. P.; Wu, S. Acid/Base-Treated Activated Carbons: Characterization of Functional Groups and Metal Adsorptive Properties. *Langmuir* **2004**, *20* (6), 2233–2242 DOI: 10.1021/la0348463.
- (72) Filipiuk, D.; Fuks, L.; Majdan, M. Transition metal complexes with uronic acids. *J. Mol. Struct.* **2005**, *744–747* (SPEC. ISS.), 705–709 DOI: 10.1016/j.molstruc.2004.11.073.

- (73) Plazinski, W. Molecular basis of calcium binding by polyguluronate chains. Revising the egg-box model. *J. Comput. Chem.* **2011**, 32 (14), 2988–2995 DOI: 10.1002/jcc.21880.
- (74) Plazinski, W.; Drach, M. Calcium- α -L-guluronate complexes: Ca²⁺ binding modes from DFT-MD simulations. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117 (40), 12105–12112 DOI: 10.1021/jp405638k.
- (75) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels: Interaction of U-units with divalent ions from quantum chemical DFT calculations. 1–8.
- (76) Davis, T. A.; Pinheiro, J. P.; Grasdalen, H.; Smidsrød, O.; Van Leeuwen, H. P. Stability of lead(II) complexes of alginate oligomers. *Environ. Sci. Technol.* **2008**, 42 (5), 1673–1679 DOI: 10.1021/es702350w.
- (77) Piculell, L. Effects of ions on the disorder—order transitions of gel-forming polysaccharides. *Food Hydrocoll.* **1991**, 5 (1–2), 57–69 DOI: 10.1016/S0268-005X(09)80288-9.
- (78) Fang, Y.; Al-Assaf, S.; Phillips, G. O.; Nishinari, K.; Funami, T.; Williams, P. A. Binding behavior of calcium to polyuronates: Comparison of pectin with alginate. *Carbohydr. Polym.* **2008**, 72 (2), 334–341 DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.08.021.
- (79) Plazinski, W.; Drach, M. Binding of bivalent metal cations by α -L-guluronate: insights from the DFT-MD simulations. *New J. Chem.* **2015**, 39 (5), 3987–3994 DOI: 10.1039/C4NJ02206H.
- (80) Cataldo, S.; Cavallaro, G.; Gianguzza, A.; Lazzara, G.; Pettignano, A.; Piazzese, D.; Villaescusa, I. Kinetic and equilibrium study for cadmium and copper removal from aqueous solutions by sorption onto mixed alginate/pectin gel beads. *J. Environ. Chem. Eng.* **2013**, 1 (4), 1252–1260 DOI: 10.1016/j.jece.2013.09.012.
- (81) Emmerichs, N.; Wingender, J.; Flemming, H. C.; Mayer, C. Interaction between alginates and manganese cations: Identification of preferred cation binding sites. *Int. J. Biol. Macromol.* **2004**, 34 (1–2), 73–79 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2004.03.004.
- (82) Menakbi, C.; Quignard, F.; Mineva, T. Complexation of Trivalent Metal Cations to Mannuronate Type Alginate Models from a Density Functional Study. *J. Phys. Chem. B* **2016**, 120 (15), 3615–3623 DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b00472.
- (83) Tsui, M. T. K.; Cheung, K. C.; Tam, N. F. Y.; Wong, M. H. A comparative study on metal sorption by brown seaweed. *Chemosphere* **2006**, 65 (1), 51–57 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.03.002.
- (84) Schiewer, S.; Volesky, B. Modeling multi-metal ion exchange in biosorption. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, 30 (10), 2921–2927 DOI: 10.1021/es950800n.
- (85) Plazinski, W. Sorption of metal cations by alginate-based biosorbents. On the

- correct determination of the thermodynamic parameters. *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *368* (1), 547–551 DOI: 10.1016/j.jcis.2011.11.025.
- (86) Plazinski, W. Binding of heavy metals by algal biosorbents. Theoretical models of kinetics, equilibria and thermodynamics. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2013**, *197–198*, 58–67 DOI: 10.1016/j.cis.2013.04.002.
- (87) Cesàro, A.; Delben, F.; Paoletti, S. Interaction of divalent cations with polyuronates. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **1988**, *84* (8), 2573 DOI: 10.1039/f19888402573.
- (88) Liu, Y. Is the free energy change of adsorption correctly calculated? *J. Chem. Eng. Data* **2009**, *54* (7), 1981–1985 DOI: 10.1021/je800661q.
- (89) Haug, A.; Bjerrum, J.; Buchardt, O.; Olsen, G. E.; Pedersen, C.; Toft, J. The Affinity of Some Divalent Metals for Different Types of Alginates. *Acta Chemica Scandinavica*. 1961, pp 1794–1795.
- (90) Nakamura, K.; Nishimura, Y.; Hatakeyama, T.; Hatakeyama, H. Thermal properties of water insoluble alginate films containing di- and trivalent cations. *Thermochim. Acta* **1995**, *267* (C), 343–353 DOI: 10.1016/0040-6031(95)02491-3.
- (91) Jin, Z.; Güven, G.; Bocharova, V.; Halánek, J.; Tokarev, I.; Minko, S.; Melman, A.; Mandler, D.; Katz, E. Electrochemically controlled drug-mimicking protein release from iron-alginate thin-films associated with an electrode. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4* (1), 466–475 DOI: 10.1021/am201578m.
- (92) Hernández, R.; Sacristán, J.; Mijangos, C. Sol/gel transition of aqueous alginate solutions induced by Fe²⁺ cations. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211* (11), 1254–1260 DOI: 10.1002/macp.200900691.
- (93) Wilkinson, G.; Gillard, R. D.; McCleverty, J. A. Comprehensive coordination chemistry: The synthesis, reactions, properties and applications of coordination compounds. **1987**, *115*.
- (94) Furia, T. E. *CRC Handbook of Food Additives*; 1972; Vol. 1973.
- (95) Plazinski, W.; Rudzinski, W. Modeling the effect of surface heterogeneity in equilibrium of heavy metal ion biosorption by using the ion exchange model. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43* (19), 7465–7471 DOI: 10.1021/es900949e.
- (96) Schiewer, S.; Volesky, B. Modeling of the proton-metal ion exchange in biosorption. *Environ. Sci. Technol.* **1995**, *29* (12), 3049–3058 DOI: 10.1021/es00012a024.
- (97) Plazinski, W. Sorption of lead, copper, and cadmium by calcium alginate. Metal binding stoichiometry and the pH effect. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2012**, *19* (8), 3516–3524 DOI: 10.1007/s11356-012-0913-1.
- (98) Schiewer, S.; Volesky, B. Ionic strength and electrostatic effects in biosorption of

- protons. *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31* (7), 1863–1871 DOI: 10.1021/es960434n.
- (99) Rey-Castro, C.; Lodeiro, P.; Herrero, R.; Sastre De Vicente, M. E. Acid-Base Properties of Brown Seaweed Biomass Considered As a Donnan Gel. A Model Reflecting Electrostatic Effects and Chemical Heterogeneity. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37* (22), 5159–5167 DOI: 10.1021/es0343353.
- (100) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels: Interaction of diuronate units with divalent cations from density functional calculations. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (6), 1899–1907 DOI: 10.1021/bm300420z.
- (101) Sreeram, K. Studies on the nature of interaction of iron(III) with alginates. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2004**, *1670* (2), 121–125 DOI: 10.1016/j.bbagen.2003.11.001.

CHAPITRE 2

Théories, méthodes et outils de la chimie quantique – L'Evaluation de l'énergie potentielle

Sommaire

2.1. Motivation d'une étude computationnelle.....	46
2.2. L'équation de Schrödinger	47
2.2.1. Position du problème	47
2.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer	48
2.2.3. Le principe variationnel	48
2.2.4. Fonction d'onde poly-électronique.....	49
2.3. La méthode d'Hartree Fock.....	49
2.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	51
2.4.1. Le modèle de Thomas Fermi	51
2.4.2. Les théorèmes de Hohenberg-Kohn.....	53
2.4.3. Les équations auto consistantes de Kohn-Sham.....	55
2.4.4. Approximations pour la formule d'échange-corrélation	57
2.4.5. Bases de fonctions atomiques.....	59
2.4.6. Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire	60
2.4.7. Les pseudo-potentiels	61
2.4.8. Limites de la DFT et forces de dispersion de London	62
2.5. La Mécanique Moléculaire	63
2.5.1. Les champs de force	63
2.5.2. Le champ de force OPLS-AA	64
2.6. Les méthodes hybrides QM/MM	65
2.6.1. Energie QM/MM : schéma soustractif	66
2.6.2. Energie QM/MM : schéma additif.....	67
2.6.2.1. Inclusion mécanique.....	67
2.6.2.2. Inclusion électrostatique	67
2.6.2.3. Inclusion polarisable.....	68
2.6.2.4. Saturation de liaisons rompues à la frontière QM/MM.....	68
2.7. Conclusion	69

2.1. Motivation d'une étude computationnelle

De toute évidence, la compréhension de l'effet de gélification entraînée par la complexation des ions métalliques par les alginates est encore un travail en cours et au meilleur de notre connaissance et nos recherches, la plupart des travaux a été effectuée sur des cations divalents¹⁻⁵ et seul le complexe Alg/Ca²⁺ a été examiné en détail.⁶⁻¹¹

L'ingénierie de nouveaux matériaux ayant des caractéristiques physico-chimiques contrôlées pour des applications spécifiques, exige une compréhension précise de la relation entre les propriétés structurales des alginates (échelle microscopique) et leurs fonctions (à l'échelle macroscopique). En effet, les caractéristiques macroscopiques telles que les propriétés mécaniques des gels d'alginate peuvent être modifiées par le contrôle des détails microscopiques tels que la conformation, les agents de réticulation ionique, le pH et la force ionique de la solution initiale.

Dans le cas de l'optimisation de biosorption, la procédure habituelle est de mesurer l'isotherme d'équilibre de sorption dans le système batch et l'effet de diverses conditions (concentration ionique, de pH ou de température). Ensuite, de nombreuses tentatives sont faites pour formuler des expressions mathématiques raisonnablement précises ou des modèles théoriques qui décrivent de façon adéquate l'équilibre et la cinétique de sorption d'ions métalliques. Selon Plazinski la plupart des «modèles» appliqués ne sont que quelques expressions mathématiques fréquemment adoptées à partir des systèmes de nature complètement différente (par exemple gaz / surface solide) avec des valeurs de paramètres ajustés qui ne sont pas susceptibles d'avoir un sens physique.¹²

En ce sens, une approche computationnelle joue le rôle de '*microscope numérique*' permet de:

- Etudier et comprendre fondamentalement les biopolymères
- Déterminer les propriétés clés des biopolymères et l'effet de facteurs externes difficilement observables par les voies expérimentales classiques (transfert de charge, nombre de coordination, distance ligand-cation, conformation).
- Discerner l'effet de chaque paramètre influençant la gélification tel que : le solvant, la température, le type des cations réticulateurs etc. En effet la complexité

des systèmes réels est telle que l'effet de chaque facteur est difficilement discernable expérimentalement.

- Complexifier les modèles petit à petit pour se rapprocher de la réalité.

En réalité, modéliser et étudier une famille de systèmes aussi vaste et complexe que les agrégats de biopolymères (protéines, polysaccharides...), n'est pas une mince affaire. Cela demande une réflexion autour du choix des différents modèles moléculaires mais aussi la mise en œuvre d'outils de calculs adaptés aux simulations de grandes envergures. Hartree-Fock (HF), post-Hartree-Fock, Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), Monte Carlo (MC), Mécanique Moléculaire... La chimie théorique nous offre une pléthore de méthodes et autant d'acronymes qui peuvent paraître exotiques. Un des problèmes est de sélectionner un niveau de théorie adapté au problème posé. Dans ce qui suit, les théories et méthodes qui ont été la base de cette thèse seront brièvement introduites.

2.2. L'équation de Schrödinger

2.2.1. Position du problème

L'objectif principal de la chimie quantique est la résolution de l'équation non relativiste indépendante du temps de Schrödinger pour un système poly-électronique de M noyaux et N électrons :¹³⁻¹⁵

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{Éq.1}$$

Ou

$$\hat{H}\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) \quad \text{Éq.2}$$

\hat{H} est l'opérateur hamiltonien pour un système moléculaire de M noyaux de vecteurs positions \vec{R}_M et N électrons de vecteurs positions \vec{x}_N , en l'absence de champs électriques ou magnétiques.

L'opérateur hamiltonien exprimé en unités atomiques est :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2}\sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{i,A}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{i,j}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{A,B}} \quad \text{Éq.3}$$

Où A et B labélisent les noyaux atomiques, M_A et Z_A sont la masse et le charge du noyau A, respectivement, et i et j labélisent les électrons.

Dans cette formule, les deux termes $-\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2$ et $-\frac{1}{2}\sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2$ sont les opérateurs cinétiques pour les électrons et les noyaux. Les trois autres termes sont l'opérateur d'énergie potentiel $-\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{i,A}}$ qui décrit le potentiel électrostatique de Coulomb d'attraction noyau-électron, de répulsion $\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}$ de chaque paire électron-électron (i,j) et de répulsion $\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{A,B}}$ de chaque paire noyau-noyau (A,B).

Il est cependant impossible de résoudre analytiquement l'équation de Schrödinger pour des systèmes chimiques autres que l'hydrogène à cause du terme de répulsion électronique $\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}$. Des approximations sont donc introduites pour pouvoir résoudre l'équation pour des cas plus complexes que les hydrogénoïdes, la première étant l'approximation de Born-Oppenheimer.¹⁶⁻¹⁸

2.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer

La Masse M_A des noyaux étant 2000 fois plus grande que celle des électrons, on peut considérer les noyaux comme statiques par rapport aux électrons, avec une énergie cinétique nulle et une répulsion noyau-noyau constante. L'application de cette approximation permet une séparation des coordonnées nucléaires et électroniques. C'est l'approximation de Born-Oppenheimer.¹⁶⁻¹⁸

En utilisant l'approximation, l'Hamiltonien électronique est :

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{i,A}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad \text{Éq.4}$$

Ainsi, la résolution de l'équation de Schrödinger électronique consiste à trouver les valeurs propres (les énergies électroniques) et les fonctions propres (la fonction d'onde électronique Ψ_{elec}) de l'Hamiltonien \hat{H}_{elec} .

2.2.3. Le principe variationnel

Le principe variationnel établit que pour une fonction d'onde normalisée donnée satisfaisant les conditions limites appropriées, la valeur attendue de l'hamiltonien est une borne supérieure à l'énergie fondamentale exacte. Ce qui s'exprime mathématiquement comme suit :

$$E_0 = \min_{\Psi \rightarrow N} E[\Psi] = \min_{\Psi \rightarrow N} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle \quad \text{Éq.5}$$

Pour n'importe quelle fonction Ψ , satisfaisant les conditions limites appropriées, la valeur E calculée sera toujours plus haute que l'énergie exacte E_0 de l'état fondamental. Plus Ψ ressemble à Ψ_0 , plus E sera proche de E_0 . La fonction qui donne l'énergie la plus basse sera donc la meilleure fonction de décrivant l'état fondamental.

2.2.4. Fonction d'onde poly-électronique

Pour tenir compte du principe d'exclusion de Pauli on construit la fonction d'onde antisymétrique d'un système à N électrons, représentés par les fonctions d'ondes mono-électroniques (les spin-orbitales) $\chi_i(\vec{x}_i)$, comme un déterminant de Slater Φ_{SD} :

$$\Psi_0 \approx \Phi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \chi_1(\vec{x}_1) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\vec{x}_N) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_N) \end{bmatrix} \quad \text{Éq.6}$$

Chaque spin-orbitale $\chi_i(\vec{x}_i)$ est le produit de la fonction d'onde spatiale $\phi_i(\vec{x}_i)$ et une des deux fonctions de spin $\alpha(s)$ (de spin $s = 1/2$) ou $\beta(s)$ (de spin $s = -1/2$).

$$\chi_i(\vec{x}_1) = \phi_i(\vec{x}_1)\sigma(s), \quad \sigma = \alpha \text{ ou } \beta \quad \text{Éq.7}$$

Une des propriétés importantes de ces fonctions de spin est qu'elles sont normalisées et orthogonales $\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1$ et $\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0$.

Les spins-orbitales ont le sens physique suivant : $|\chi(\vec{x})|^2 d\vec{x}$ représente la probabilité de trouver l'électron de fonction de spin σ dans un volume $d\vec{x}$. Le facteur $\sqrt{N!}$ dans l'équation 6 permet de satisfaire la condition de normalisation de Φ_{SD} :

$$\int \dots \int |\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2 \dots \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N = 1 \quad \text{Éq.8}$$

2.3. La méthode d'Hartree Fock

Dans ce qui suit, sera présentée une brève introduction de la méthode du mono-déterminant d'Hartree-Fock pour la résolution approximative de l'équation de Schrödinger pour un système poly-électronique.

L'objectif principal est de trouver l'état fondamental du déterminant de Slater en appliquant le principe variationnel. En d'autres termes obtenir l'ensemble des spin-orbitales qui produisent les énergies minimales pour le système à N -électrons dans son

état fondamental. Pour ce faire, on varie les spin-orbitales d'HF $\{\chi_i\}$ en maintenant les conditions d'orthogonalisation et de normalisation des spin-orbitales jusqu'à trouver l'ensemble de spin-orbitales produisant l'énergie la plus basse :

$$E_{\text{HF}} = \min_{\Phi_{\text{SD}} \rightarrow N} E[\Phi_{\text{SD}}] \quad \text{Éq.9}$$

L'énergie de Hartree-Fock est égale à :

$$E_{\text{HF}} \langle \Phi_{\text{SD}} | \hat{H} | \Phi_{\text{SD}} \rangle = \sum_i^N (i | \hat{h} | i) + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N (ii | jj) - (ij | ji) \quad \text{Éq.10}$$

où $(i | \hat{h} | i) = \int \chi_i^*(\vec{x}_1) \left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{i,A}} \right\} \chi_i(\vec{x}_1) d\vec{x}_1$ est le terme incluant l'énergie cinétique et l'énergie de répulsion noyau-électrons. Les interactions bi-électroniques sont décrites par les intégrales de Coulomb $(ii | jj)$ et l'intégrale d'échange $(ij | ji)$:

$$\begin{cases} (ii | jj) = \iint |\chi_i(\vec{x}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\chi_j(\vec{x}_2)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \\ (ij | ji) = \iint \chi_i(\vec{x}_1) \chi_j^*(\vec{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \chi_j(\vec{x}_2) \chi_i^*(\vec{x}_2) d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \end{cases} \quad \text{Éq.11}$$

Pour satisfaire les conditions de normalisation de $\{\chi_i\}$ un facteur de Lagrange ε_i est introduit dans l'ensemble d'équations initial :

$$\hat{f}_i \chi_i = \varepsilon_i \chi_i, i = 1, 2, \dots, N \quad \text{Éq.12}$$

Les Éq.12 sont appelées les équations d'Hartree-Fock. Elles représentent un système de N équations où les valeurs ε_i sont les énergies propres de l'opérateur de Fock \hat{f} . ε_i s'interprète comme étant l'énergie de l'orbitale i et l'opérateur de Fock est l'opérateur mono électronique, définie comme suit :

$$\hat{f}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{i,A}} + V_{\text{HF}}(i) \quad \text{Éq.13}$$

Les deux premiers termes sont l'opérateur cinétique et l'opérateur de Coulomb électron-noyau. $V_{\text{HF}}(i)$ est appelé le potentiel d'Hartree Fock. C'est le potentiel de répulsion moyen agissant sur un électron i par les N-1 électrons restants dans le système à N électrons.

Ainsi, l'opérateur bi-électronique exact mais explicitement inconnu $1/r_{ij}$ dans l'hamiltonien de l'Equation 4 est approché par l'opérateur mono électronique $V_{\text{HF}}(i)$, qui prends en compte de manière moyenné la répulsion bi-électronique.

V_{HF} consiste en deux termes :

$$V_{\text{HF}}(\vec{x}_1) = \sum_j^N (\hat{J}_j(\vec{x}_1) - \hat{K}_j(\vec{x}_1)) \quad \text{Éq.14}$$

L'opérateur de Coulomb est donné par $\hat{J}_j(\vec{x}_1) = \int |\chi_j(\vec{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\vec{x}_2$, et l'opérateur d'échange par $\hat{K}_j(\vec{x}_1)\chi_i(\vec{x}_1) = \int \chi_j(\vec{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(\vec{x}_2) d\vec{x}_2 \chi_j(\vec{x}_1)$.

Numériquement, les équations d'HF sont résolues de manières itératives. Les procédures proposes par Roothaan^{19,20} sont connues sous l'appellation de méthode restreinte d'HF (RHF) pour les systèmes à couches fermées. Pour les systèmes à couches ouvertes, c'est l'approche Pople-Nesbet, connue comme la méthode HD non restreinte (UHF) qui est appliquée²¹:

$$FC = SC\epsilon \quad \text{Éq.15}$$

$$\begin{cases} F^\alpha C^\alpha = SC^\alpha \epsilon^\alpha \\ F^\beta C^\beta = SC^\beta \epsilon^\beta \end{cases} \quad \text{Éq.16}$$

Dans les équations précédentes F est la matrice de Fock et S est la matrice de recouvrement construite à partir des fonctions d'ondes atomiques appelées, fonction de base.

2.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

2.4.1. Le modèle de Thomas Fermi

La théorie de la fonctionnelle de la densité²² prend racine dans le modèle semi-classique de Thomas- Fermi, qui a été proposé pour le calcul de structures électroniques de système poly-électroniques en 1927. Dans ce modèle la théorie de statistique quantique est employée pour décrire l'énergie cinétique des électrons, tandis que l'énergie potentielle due à la répulsion électrons-électrons et l'attraction électrons-noyaux est calculée de manière classique :

$$\hat{H}_{\text{elec}} = \hat{T} + \hat{V}_{\text{Ne}} + \hat{V}_{\text{ee}} \quad \text{Éq.17}$$

Dans ce modèle, la densité, (ρ), est moyennée statistiquement et le modèle repose sur les hypothèses suivantes :

1) les électrons sont distribués de manière homogène dans un espace de phase à 6 dimensions définie par les coordonnées des électrons q_x, q_y, q_z et leur moment $\vec{p}(p_x, p_y, p_z)$ dans une cellule de volume $h^3 = \int q_x q_y q_z dx dy dz$;

2) Chaque électron bouge dans le champ moyen créé par tous les autres électrons et les noyaux.

Pour le système à N électrons, la densité moyenne peut facilement être calculée comme $\rho = \frac{N}{\vartheta_{e-n}}$. Le moment maximum de ces électrons sera celui de l'électron le plus rapide (l'électron de Fermi), noté \vec{p}_f . Le moment de tous les autres électrons sont inférieurs à \vec{p}_f , $\vec{p} < \vec{p}_f$. Ainsi, le volume des niveaux d'énergies occupés dans l'espace des moments est :

$$\vartheta_{occ} = \frac{4}{3} \pi p_f^3 \quad \text{Éq.18}$$

Ainsi le volume total de ces états dans l'espace des phases est égal à :

$$\vartheta_T = \vartheta_{occ} V = \frac{4}{3} \pi p_f^3 V \quad \text{Éq.19}$$

D'après le principe d'incertitude d' Heisenberg, l'espace de phase peut être divisé en h^3 cellules chacune contenant un maximum de 2 électrons de spin opposés (principe de Pauli). Alors :

$$N = \frac{4}{3} \pi p_f^3 \frac{V}{h^3/2} = \frac{8}{3} \pi p_f^3 \frac{V}{h^3} \quad \text{Éq.20}$$

En remplaçant dans N par ρV et en définissant comme constante $c_1 = \frac{8}{3} \frac{\pi}{h^3}$, on obtient :

$$\rho = \frac{8}{3} \frac{\pi p_f^3}{h^3} = c_1 p_f^3 \quad \text{Éq.21}$$

il suit que :

$$p_f = c_1^{1/3} \rho^{1/3} \quad \text{Éq.22}$$

L'énergie totale, $\mu = \frac{mV^2}{2} + V_p$, de tous les électrons se mouvant dans cette espace est obtenue de la manière qui suit:

$$\mu = \frac{1}{2m} \left(\frac{3h^3}{8\pi} \rho \right)^{2/3} + V_p = \frac{1}{2m} \left(\frac{3h^3}{8\pi} \right)^{2/3} \rho^{2/3} + V_p \quad \text{Éq.23}$$

Ceci montre que l'énergie cinétique est proportionnelle uniquement à $\rho^{2/3}$. De l'équation 23 il suit que l'énergie totale μ peut être interprétée de manière analogue au potentiel chimique.

L'énergie de n'importe quel électron en position \vec{r} et avec un moment dans l'intervalle $(p, p + dp)$ est :

$$I_r dp \begin{cases} = \frac{4\pi p^2 dp}{4/3 \pi p_f^3(\vec{r})}, p < p_f(\vec{r}) \\ = 0, p \geq p_f(\vec{r}) \end{cases} \quad \text{Éq.24}$$

de cette manière, la densité d'énergie cinétique t (l'énergie cinétique dans une unité de volume) peut être obtenue ainsi :

$$t = \int_0^{p_f} \rho(\vec{r}) \frac{p^2}{2m} \frac{3p^2}{p_f^3} dp = \rho(\vec{r}) \frac{3}{2m} \frac{p_f^{5/2}}{5} \frac{1}{p_f^3} = \rho(\vec{r}) \frac{3}{10m} \left(\frac{3h^3}{8\pi}\right)^{2/3} \rho^{2/3} = \frac{3h^2}{10m} \left(\frac{3}{8\pi}\right)^{2/3} \rho^{5/3} = c_2[\rho]^{5/3} \quad \text{Éq.25}$$

l'énergie cinétique totale est alors une fonctionnelle de la densité définie par :

$$\hat{T}_K = c_2 \int [\rho]^{5/3} d\vec{r} \quad \text{Éq.26}$$

2.4.2. Les théorèmes de Hohenberg-Kohn

L'idée derrière la DFT est de montrer que les observables de l'état fondamental d'un système à N particules quantiques peut être décrit exactement par la densité totale. On doit tout de même noter dès à présent que, même si la théorie est exacte, les approximations entreront tout de même en compte à cause de notre inaptitude à trouver une fonctionnelle exacte qui décrit n'importe quel système. La première formulation de la DFT a été dérivée par Hohenberg et Kohn en 1964.²³ Elle est basée sur 2 théorèmes, les théorèmes de Hohenberg-Kohn.

Premier théorème: Le premier théorème établit que le potentiel externe $\vartheta(\vec{r})$ d'un système poly électronique dans son état fondamental Ψ est uniquement déterminé par la vraie densité électronique $\rho(\vec{r})$, à une constante additive près. La preuve procède par à un raisonnement 'reductio ad absurdum'.

Assumons qu'il existe deux potentiels externes ϑ et ϑ' , différant uniquement par plus d'une constante $\vartheta - \vartheta' \neq \text{const}$ qui peut générer la même densité électronique $\rho(\vec{r})$. Il existe deux hamiltoniens H et H' , différant par le terme de potentiel externe avec deux

fonctions propres $\Psi(\vec{r})$ et $\Psi'(\vec{r})$. Assumons que $\Psi'(\vec{r})$ est la fonction d'onde de l'état fondamental. D'après le principe variationnel $E[\Psi'] \geq E_0$ ou

$$E_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle = E'_0 + \int \rho(r) [\vartheta(\vec{r}) - \vartheta'(\vec{r})] dr \quad \text{Éq.27}$$

où E_0 est l'énergie de l'état fondamental de l'état Ψ . L'énergie E'_0 est la valeur propre de l'hamiltonien H' .

Assumons à présent que Ψ est la fonction de l'état fondamental de H' et appliquant le principe variationnel à l'Hamiltonien H' , l'inégalité suivante est alors vraie :

$$E'_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{H}' - \hat{H} | \Psi \rangle = E_0 + \int \rho(r) [\vartheta(\vec{r}) - \vartheta'(\vec{r})] dr \quad \text{Éq.28}$$

En sommant les équations 27 et 28 on obtient à la contradiction $E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0$, ce qui prouve que l'hypothèse de départ stipulant que deux potentiels externes ϑ donnent le même état fondamental (\vec{r}), est fausse.

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn donne la base théorique fondamentale pour toutes les variantes de DFT. Cela assure que l'énergie totale dépend explicitement de la densité électronique comme suggéré par le modèle de Thomas-Fermi.

Second théorème : L'énergie totale $E_{\vartheta}[\rho]$ d'un système à N-électrons est l'énergie minimum du système correspondant à la vraie densité électronique.

La preuve est à nouveau construite par l'absurde. Assumons qu'il existe deux potentiels externes différents ϑ et ϑ' qui donnent tous deux la même densité électronique $\rho(\vec{r})$. Alors on peut construire deux Hamiltonien, H et H' avec le même état fondamental et avec le même état fondamental et différents Ψ et Ψ' . Maintenant nous utilisons le principe variationnel, en prenant Ψ' comme fonction d'essai pour l'hamiltonien H , pour obtenir :

$$E'_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle = E'_0 + \langle \Psi' | \vartheta - \vartheta' | \Psi' \rangle \quad \text{Éq.29}$$

De plus, en prenant Ψ comme fonction d'essai pour l'hamiltonien H' , pour obtenir :

$$E'_0 < \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{H}' - \hat{H} | \Psi \rangle = E_0 + \langle \Psi | \vartheta' - \vartheta | \Psi \rangle \quad \text{Éq.30}$$

La valeur escomptée pour la différence de potentiels externe ne diffère que par un signe car on assume que la densité électronique est la même. Ajouter les deux équations mène alors à la contradiction : $E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0$. De fait, il n'existe qu'une seule application bijective entre le potentiel l'externe ϑ et la densité de l'état fondamental. Ceci implique

que toutes les énergies, y compris l'énergie totale, est une fonction de la densité, $E_\vartheta[\rho]$. La densité détermine l'Hamiltonien, et de fait, la fonction d'onde.

2.4.3. Les équations auto consistantes de Kohn-Sham

L'énergie de l'état fondamental peut être obtenue comme le minimum de la fonctionnelle d'énergie :

$$E[\rho] = \int \rho(r)\vartheta(r)dr + F[\rho] \quad \text{Éq.31}$$

Où

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad \text{Éq.32}$$

La densité électronique de l'état fondamentale est la densité pour laquelle $E[\rho]$ a un minimum satisfaisant l'équation d'Euler:

$$\mu = \vartheta(r) + \frac{\delta F[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Éq.33}$$

μ étant le facteur de Lagrange, introduit car la minimisation de l'énergie est réalisée sous la condition que la densité électronique est constante dans le système :

$$\int \rho(r)dr = N \quad \text{Éq.34}$$

De toutes les solutions possible de l'équation 33 il n'y en a qu'une qui minimise $E[\rho]$.

Dans le modèle de Thomas-Fermi, les fonctionnelles $T[\rho]$ et $V_{ee}[\rho]$ sont introduites comme fonctionnelles de densité, mais avec un traitement classique de $V_{ee}[\rho]$. En 1965, Kohn et Sham (KS)²⁴ ont suggéré une approche originale pour obtenir la fonctionnelle de l'énergie cinétique en introduisant le système dit « non interagissant ». Pour un tel système l'énergie cinétique est connue :

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \langle \psi_i | -1/2 \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad \text{Éq.35}$$

Et

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(r, s)|^2 \quad \text{Éq.36}$$

L'énergie cinétique de systèmes en interaction, est ajoutée à l'équation de cette manière :

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad \text{Éq.37}$$

Où:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_S[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad \text{Éq.38}$$

$E_{xc}[\rho]$ est appelée l'énergie d'échange-corrélation et contient la différence entre l'énergie cinétique exacte inconnue et l'énergie cinétique pour le système non-interagissant $T[\rho] - T_S[\rho]$. Cette différence est attendue très petite par rapport aux autres termes énergétiques. De même, la différence $V_{ee}[\rho] - J[\rho]$ prend en compte aussi l'interaction des systèmes due à la répulsion de Coulomb et de Pauli.

L'équation d'Euler peut être réécrite ainsi :

$$\mu = \vartheta_{eff}(r) + \frac{\delta T_S[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Éq.39}$$

où le potentiel efficace de Kohn-Sham est défini ainsi :

$$\vartheta_{eff}(r) = \vartheta(r) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} = \vartheta(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \vartheta_{xc}(r) \quad \text{Éq.40}$$

$$\text{Où } \vartheta_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Éq.41}$$

Dans la forme canonique, les équations de the Kohn-Sham peuvent être écrites ainsi :

$$[-1/2\nabla^2 + v_{eff}]\psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad \text{Éq.42}$$

$$v_{eff}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \vartheta_{xc}(r) \quad \text{Éq.43}$$

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\Psi_i(r, s)|^2 \quad \text{Éq.44}$$

Ces équations sont non linéaires et peuvent être résolues itérativement. L'énergie KS totale est alors :

$$E = \sum_i^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho] - \int v_{xc}(r)\rho(r)dr \quad \text{Éq.45}$$

Avec :

$$\sum_i^N \epsilon_i = \sum_i^N \langle \psi_i | -1/2 \nabla^2 + v_{eff}(r) | \psi_i \rangle = T_S[\rho] + \int v_{eff}(r)\rho(r)dr \quad \text{Éq.46}$$

De même, que pour les équations SCF de HF, dans les équations de KS les spin-orbitales sont construites à partir d'une combinaison linaires des fonctions d'onde atomiques (fonction de base):

$$\Phi_i = \sum_{\alpha}^M c_{\alpha i} \chi_{\alpha} \quad \text{Éq.47}$$

Les calculs itératifs sont réalisés en résolvant l'ensemble d'équations suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} h_{KS}C = SC\varepsilon \\ h_{\alpha\beta}C = \langle \chi_\alpha | h_{KS} | \chi_\beta \rangle \\ S_{\alpha\beta} = \langle \chi_\alpha | \chi_\beta \rangle \\ h_{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{Ne} + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + V_{xc} \end{array} \right. \quad \text{Éq.48}$$

L'opérateur h_{KS} est analogue à HF et est appelé l'opérateur de KS.

2.4.4. Approximations pour la formule d'échange-corrélation

Même si la DFT est une théorie exacte, l'expression mathématique explicite de la fonctionnelle d'échange-corrélation pour un système poly-électronique est inconnu. Il existe néanmoins des approximations, permettant de construire des outils computationnels basés sur la DFT.

Généralement, l'énergie d'échange-corrélation E_{XC} , est écrite comme la somme de l'énergie d'échange, E_X , et de corrélation, E_C , de manière analogue au trou d'échange-corrélation. L'énergie d'échange-corrélation est aussi représentée par la densité d'énergie d'échange (ε_x) et de corrélation (ε_c):

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_X(x)[\rho(r)]dr + \int \rho(r)\varepsilon_C(x)[\rho(r)]dr \quad \text{Éq.49}$$

L'énergie d'échange (corrélation) est définie comme la somme de l'énergie d'échange des électrons de spin α et ceux de spin β :

$$E_X[\rho] = E_X^\alpha[\rho_\alpha] + E_X^\beta[\rho_\beta] \quad \text{Éq.50}$$

$$E_C[\rho] = E_C^{\alpha\alpha}[\rho_\alpha] + E_C^{\beta\beta}[\rho_\beta] + E_C^{\alpha\beta}[\rho_\alpha, \rho_\beta] \quad \text{Éq.51}$$

Dans l'approximation de la densité locale (LDA) ²⁵ la densité est assumée comme celle d'un gaz électronique uniforme homogène. La formule de Dirac ²⁶ est utilisée pour décrire l'énergie d'échange:

$$E_X^{LDA}[\rho] = -C_X \int \rho^{4/3}(r)dr \quad \text{Éq.52}$$

$$\varepsilon_X^{LDA} = -C_X \rho^{1/3} \quad \text{Éq.53}$$

Dans le cas de polarisation de spin l'approximation devient :

$$E_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3}C_X \int (\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3})dr \quad \text{Éq.54}$$

$$\varepsilon_X^{LDA} = -\sqrt{2}C_X \rho^{1/3} (\rho_\alpha^{1/3}(r) + \rho_\beta^{1/3}) \quad \text{Éq.55}$$

La méthode X_α de Slater²⁷ inclue l'énergie de corrélation en introduisant le paramètre α approprié :

$$\varepsilon_{X\alpha} = -\frac{3}{2}\alpha C_X \rho^{1/3} \quad \text{Éq.56}$$

Les fonctionnelles LDA les plus implémentées dans les programmes DFT sont basées sur la formule générale :

$$E_{XC}[\rho] = \frac{A(\text{const})}{r_s} - C(\text{const})h_X(\vec{r}_1, \vec{r}_2) \frac{r_s}{C} \quad \text{Éq.57}$$

Où r_s est le rayon de Wigner-Seitz, $r_s = \left[\frac{3}{4\pi} \frac{1}{\rho}\right]^{1/3}$ et h_x est le trou d'échange.

Dans le cas de où l'on a une polarisation de spin, la densité est donnée par :

$$\xi = \frac{\rho_\alpha(\vec{r}) - \rho_\beta(\vec{r})}{\rho(\vec{r})} \quad \text{Éq.58}$$

Les méthodes basées sur les approximations de gradient généralisé (GGA)²⁸⁻³⁴ incluent une correction sous la forme d'une densité de gradient afin de représenter un peu mieux l'inhomogénéité de la densité électronique. La formule générale est :

$$E_{XC}(\rho) = \int \varepsilon_{XC}(\rho) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \int B_{XC}(\rho) |\nabla \rho|^2 d\vec{r} \quad \text{Éq.59}$$

B_{xc} est généralement calculé dans le cadre de l'approximation de phase aléatoire

$$B_{XC}(\rho) = \frac{C(rs)}{\rho^{4/3}} \quad \text{Éq.60}$$

Plusieurs approximations GGA différentes ont été proposées jusque-là et ont été paramétrées pour les calculs de certaines propriétés spécifiques.

Pour une meilleure description de la partie d'échange, des combinaisons appropriées entre l'énergie d'échange exacte d'Hartree-Fock ((ij/ji) dans l'équation 11) et la corrélation de type GGA ont été proposés. Ces fonctionnelles sont appelées des fonctionnelles d'échange-corrélation hybrides. Elles ont été d'abord introduites par Becke,³⁵ qui a développé une formule incluant une portion exacte de l'énergie d'échange HF et différents paramètres d'approximations d'énergies d'échange-corrélation comme montré dans ce qui suit:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_{XC}^{\text{exact}} + b\Delta E_X^{B88} + (1 - c)E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP} \quad \text{Éq.61}$$

Plusieurs améliorations des formules précédentes (équation 60 et 61) ont été proposées. Par exemple pour les fonctionnelles méta-GGA, la dépendance de la densité du Laplacien et de l'énergie cinétique (le Laplacien de l'énergie orbitale) sont incluses en plus du gradient d'énergies. Les fonctionnelles dérivées dans le cadre du formalisme du potentiel efficace optimisé se sont aussi avérées prometteuses.³⁶ Aujourd'hui, une classe de fonctionnelles commence à devenir populaire en particulier pour l'étude des interactions faibles.^{37,38}

2.4.5. Bases de fonctions atomiques

En général une base est un ensemble de vecteurs qui définissent un espace. En chimie quantique, une base est généralement un ensemble de fonctions mono-électroniques qui permettent de construire des orbitales moléculaires. Il existe, entre autres, deux grands types de bases atomiques pour exprimer les orbitales moléculaires :

- Les fonctions de Slater (STO) : $Nr^{n-1}e^{-\zeta r}Y_{l,m}(\theta, \varphi)$
- Les fonctions gaussiennes (GTO) : $Nr^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2}Y_{l,m}(\theta, \varphi)$

$Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ représente la partie harmonique sphérique, N est un facteur de normalisation et ζ contrôle la 'largeur' des orbitales.

Les fonctions de Slater décrivent très bien l'occupation électronique au voisinage du noyau ainsi qu'à grande distance mais en pratique les fonctions gaussiennes sont préférées car elles sont plus rapides à traiter numériquement. Cependant leurs comportements à courte et longue distances du noyau n'est pas bon (dérivée nulle et décroissance trop rapide). L'idée est alors de remplacer une STO par une combinaison linéaire de N gaussiennes dites primitives donnant des orbitales de types gaussiennes contractées (CGTO ou encore STO-nG) : $N \sum_i c_i r^{2n-2-l} e^{-\zeta_i r^2} Y_{l,m}(\theta, \varphi)$. Les exposants ζ sont ajustés pour permettre de reproduire les fonctions de type Slater.

On parlera de bases minimales lorsque chaque orbitale est décrite par une seule fonction de base. Une base est dite à valence séparée lorsqu'une seule fonction de base est utilisée pour décrire les orbitales atomiques internes et plus d'une fonction de base est utilisée pour décrire les orbitales de valence. Ainsi dans les bases double, triple et quadruple zêta (noté DZVP, TZVP etc.) chaque orbitale atomique est représentée respectivement par 2, 3

ou 4 combinaisons de STO-nG. Plus le nombre de combinaisons de gaussiennes est grand plus les fonctions de bases gagnent en flexibilité, c'est-à-dire qu'elles sont plus aptes à traduire les distorsions dues à l'environnement.

Le nombre de combinaisons de gaussiennes n'est pas le seul facteur de flexibilité pour une base de fonctions. Afin de permettre à une orbitale atomique de se décaler dans une direction donnée on ajoute de fonctions dites de polarisations qui correspondent à des orbitales atomiques inoccupées dans l'atome à l'état fondamental.

Il est aussi possible d'ajouter des fonctions diffuses, qui sont des fonctions dont l'exposant ζ est très faible leur permettant de recouvrir l'espace situé à grande distance du noyau. Ces fonctions diffuses sont absolument nécessaires pour l'étude d'anions.

2.4.6. Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire

Le calcul de l'énergie potentiel système moléculaire via des méthodes quantiques implique l'évaluation d'intégrales bi-électroniques du type :

$$(pq|rs) = \iint \chi_p(\vec{x}_1)\chi_q^*(\vec{x}_1)\frac{1}{r_{12}}\chi_r(\vec{x}_2)\chi_s^*(\vec{x}_2)d\vec{x}_1d\vec{x}_2 \quad \text{Éq.62}$$

Que l'on peut aussi écrire comme une répulsion entre deux densités électroniques généralisées :

$$(pq|rs) = \iint \rho_{pq}(\vec{x}_1)\frac{1}{r_{12}}\rho_{rs}(\vec{x}_2)d\vec{x}_1d\vec{x}_2 \quad \text{Éq.63}$$

avec $\rho_{pq}(\vec{x}_1) = \chi_p(\vec{x}_1)\chi_q^*(\vec{x}_1)$ et $\rho_{rs}(\vec{x}_2) = \chi_r(\vec{x}_2)\chi_s^*(\vec{x}_2)$.

L'évaluation de cette intégrale est véritablement 'le goulot d'étranglement' des calculs quantiques. Ce calcul peut être contourné grâce à une approximation des deux densités ρ_{ij} par une base auxiliaire $\{\chi_i^{\text{aux}}\}$:

$$\bar{\rho}_{pq}(\vec{x}_1) = \sum_i^{N_{\text{fit}}} c_i^{\text{pq}} \chi_i^{\text{aux}} \quad \text{Éq.64}$$

Où c_i^{pq} sont des coefficients d'ajustement qui peuvent être obtenus de différentes manières selon le potentiel à approcher. Si l'on minimise la fonctionnelle pondérée par un facteur $1/r_{12}$ suivante.³⁹⁻⁴¹

$$\Delta_{\text{pq}} = \int \int \frac{[\rho_{pq}(\vec{x}_1) - \bar{\rho}_{pq}(\vec{x}_1)][\rho_{pq}(\vec{x}_2) - \bar{\rho}_{pq}(\vec{x}_2)]}{r_{12}} d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \quad \text{Éq.65}$$

Alors cela minimise l'erreur sur le champ électrique et donne les coefficients d'ajustement suivants:^{40,41}

$$d_Q^{pq} = \sum_P (pq|P) [J^{-1}]_{PQ} \quad \text{Éq.66}$$

Où

$$(pq|P) = \int \int \chi_p(\vec{x}_1) \chi_q(\vec{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \chi_P^{\text{aux}}(\vec{x}_2) d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \quad \text{Éq.67}$$

Et

$$J_{PQ} = \int \int \chi_P^{\text{aux}}(\vec{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \chi_Q^{\text{aux}}(\vec{x}_2) d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \quad \text{Éq.68}$$

Ainsi l'intégrale bi-électronique à quatre centres devient :

$$\begin{aligned} (pq|rs) &= \iint \rho_{pq}(\vec{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \rho_{rs}(\vec{x}_2) d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \\ &= \iint \sum_Q d_Q^{pq} \chi_Q^{\text{aux}} \frac{1}{r_{12}} \rho_{rs}(\vec{x}_2) d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \\ &= \sum_Q d_Q^{pq} (Q|rs) \\ &= \sum_{PQ} (pq|P) [J^{-1}]_{PQ} (Q|rs) \end{aligned} \quad \text{Éq.69}$$

Cette méthode d'ajustement variationnel du potentiel coulombien, développée par Dunlap, Connolly et Sabin⁴²⁻⁴⁴ donne des résultats d'énergie dont la précision est dans la limite de la précision intrinsèque des méthodes DFT (et l'emploi de bases gaussiennes).⁴⁵ La plupart des méthodes d'ajustement modernes sont basées sur un ajustement variationnel du potentiel coulombien. De plus il a été montré que la densité approchée obtenue à partir de l'approximation du potentiel coulombien peut être utilisée pour le calcul de l'énergie d'échange-corrélation.⁴⁶ Dans ce cas on parle alors de théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire (ADFT). Ce cadre théorique permet des calculs ab initio de systèmes avec des milliers de fonctions de base⁴⁷ et il est aujourd'hui établi que l'ajustement du potentiel permet une accélération considérable des calculs HF ou DFT pour un cout en précision négligeable.

2.4.7. Les pseudo-potentiels

La majorité des réactions chimique met en jeu les électrons de valence tandis que les électrons de cœur eux sont fortement liés au noyau et sont peu sensible à l'environnement. La distribution des électrons de cœur peut donc être considérée

pratiquement constante. Ceci est le fondement l'approximation de 'cœur gelé'. Dans cette approximation seuls les électrons de valence sont explicités dans les calculs quantique permettant un gain important au niveau des ressources informatiques et donc de temps de calcul.

Les électrons de valence étant seuls explicités, il s'agit de décrire implicitement les électrons de cœur par un potentiel ionique effectif qui agit sur les électrons de valence et qui regroupe l'effet du noyau et des électrons de cœur. C'est le pseudo-potentiel.

Les pseudo-potentiels sont générés pour les atomes isolés et sont ensuite utilisés dans des calculs moléculaires, en reposant sur l'hypothèse de la transférabilité de pseudo-potentiel. Il existe alors plusieurs schémas pour générer un pseudo-potentiel et donc plusieurs classes de pseudo-potentiels, tels que les pseudo-potentiels à conservation de norme.

2.4.8. Limites de la DFT et forces de dispersion de London

La DFT est devenue la méthode de choix dans bien des calculs de structure électronique de solide et de molécules. Sa formulation originelle pour les systèmes électroniques à l'état fondamental a été étendue. Les calculs de la structure électronique d'états énergétiques électroniques plus hauts peuvent être réalisés avec une précision suffisante basée sur la DFT dépendante du temps (TD-DFT).⁴⁸ Les Méthodologies pour inclure les calculs de propriétés magnétiques ont aussi été développées.⁴⁹

Mais les principales limites de la DFT résident dans la description de la densité électronique de systèmes dont la densité électronique est inhomogène ou non locale. Ainsi, les fonctionnelles d'échange-corrélation conventionnelles échouent, par exemple, dans la description correcte du comportement attractif de longue portée des forces de dispersion de London qui décroissent en $1/r^6$.⁵⁰

Ces forces de dispersion sont des forces faibles purement issues de la corrélation des électrons et la création de dipôles induits. Ces forces représentent la partie majeure des forces de Van der Waals (orientation, induction, dispersion) et leur importance est particulièrement grande lorsque les systèmes modélisés interagissent via des liaisons non covalentes, tel que c'est le cas pour les biopolymères.

Pour pallier à cette limite, il est possible de corriger l'énergie DFT à posteriori par un terme empirique d'énergie de dispersion (DFT-D).⁵¹ Ce terme de dispersion, limité à la

contribution dipôle-dipôle peut être exprimé comme la somme de toutes les contributions des paires atomiques i,j dans un système à N noyaux :

$$E_{\text{disp}} = -S_6 \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^{N-1} (C_6^{ij}/r_{ij}^6) f_{\text{damp}}(r_{ij}) \quad \text{Éq.70}$$

E_{disp} est simplement ajoutée à l'énergie DFT totale d'un système et capture. Les coefficients C_6^{ij} sont construits à partir des coefficients C_6^i tel que proposé par Wu et Yang⁵² suivant l'expression:

$$C_6^{ij} = (2C_6^i C_6^j)/(C_6^i + C_6^j) \quad \text{Éq.71}$$

La fonction d'amortissement $f_{\text{damp}}(r_{ij})$ assure que l'énergie E_{disp} soit nulle à courte portée des noyaux.

2.5. La Mécanique Moléculaire

Les méthodes de chimie quantique telle que la DFT sont des méthodes précises mais lourdes en termes de cout computationnel. De fait, elles ne permettent pas la description de systèmes sur de grandes échelles de temps ou d'espace en des durées de calcul raisonnables. De plus les calculs de structure électronique basés sur les méthodes quantiques se concentrent sur l'étude de l'état de plus basse énergie (l'état fondamental) et aucun effet thermique n'est considéré. Des méthodes de simulations spécifiques doivent être utilisées pour rendre compte des effets de température finie. La dynamique moléculaire, c'est-à-dire l'emploi de la mécanique newtonienne pour modéliser des systèmes moléculaires, peut alors être envisagé comme alternative lorsque les phénomènes investigués n'impliquent pas de changements de structures électroniques importants (rupture de liaisons, transfert d'électrons...).

2.5.1. Les champs de force

La mécanique moléculaire décrit les interactions interatomiques par des modèles empiriques paramétrés afin de reproduire au mieux : des données expérimentales ou des grandeurs calculées par des méthodes ab initio. Contrairement à la mécanique quantique, les électrons ne sont pas traités explicitement et seuls les atomes sont représentés par des masses ponctuelles chargées.

En mécanique moléculaire, la forme analytique de l'énergie potentielle et l'ensemble des paramètres nécessaires à son calcul constitue ce que l'on appelle *le champ de forces*. Il

existe différents champs de forces différant entre autres, par l'expression de l'énergie potentielle et les paramètres utilisés. Les champs de forces les plus usités (parfois regroupés comme les *champs de force de Classe I*), tels que GROMOS⁵³, AMBER⁵⁴, CHARMM⁵⁵ et OPLS-AA⁵⁶ ont des fonctions d'énergie potentielle E_{total} assez proches définies comme la somme des contributions des interactions auxquelles chaque atome est soumis.

$$E_{total} = E_{bonded} + E_{non\ bonded} \quad \text{Éq.72}$$

Les interactions entre atomes se divisent en deux catégories :

- E_{bonded} : les interactions entre atomes liés distants de moins de quatre liaisons covalentes, qui correspondent aux termes d'élongation des liaisons covalentes entre deux atomes (E_{bond}), de déformation des angles de valence entre trois atomes (E_{angle}) et de torsion des angles dièdres formés par quatre atomes liés consécutivement ($E_{torsion}$).

$$E_{bonded} = E_{bond} + E_{angle} + E_{torsion} \quad \text{Éq.73}$$

- $E_{non\ bonded}$: les interactions entre atomes non-liés c'est-à-dire : les interactions de type Van der Waals(E_{vdw}) et électrostatiques ($E_{coulomb}$).

$$E_{non\ bonded} = E_{coulomb} + E_{vdw} \quad \text{Éq.74}$$

2.5.2. Le champ de force OPLS-AA

Développé par le professeur Jorgensen⁵⁷ en 1988, OPLS-AA, ou *Optimized Potentials for Liquid Simulations - All Atoms*, est un champ de force qui est aujourd'hui bien établis et très utilisé pour la modélisation de molécules organiques en phase liquide.^{56,58-60} Dans ce champ de force, aucune fonction spéciale n'est nécessaire pour décrire les liaisons hydrogène et aucun site additionnel n'est nécessaire pour la description de paires d'électrons non liantes.

- Les énergies E_{bond} , E_{angle} et $E_{torsion}$ entre atomes liés (Equation 73) ont la forme suivante :

$$E_{bond} = \sum_{bonds\ ij} K_{r,ij} (r_{ij} - r_{eq,ij})^2 \quad \text{Éq.75}$$

Où r_{ij} est la distance entre les atomes liés par la liaison entre les atomes i et j , $r_{eq,ij}$ est la distance à l'équilibre entre les atomes i et j . $K_{r,ij}$ représente la constante de l'oscillateur harmonique associée à la liaison entre les atomes i et j .

$$E_{\text{angle}} = \sum_{\text{angles } ijk} K_{\theta,ijk} (\theta_{ijk} - \theta_{\text{eq},ijk})^2 \quad \text{Éq.76}$$

Où θ_{ijk} est l'angle formé par les atomes i, j et k, $\theta_{\text{eq},ijk}$ est l'angle à l'équilibre formé par les atomes i, j et k. $K_{\theta,ijk}$ représente la constante de l'oscillateur harmonique associée à l'angle formé par les atomes i, j et k.

$$E_{\text{torsion}} = \sum_{n=1}^3 \sum_{\text{torsions } ijkl} \frac{V_n^{ijkl}}{2} [1 + (-1)^n * \cos(n\varphi_{ijkl})] \quad \text{Éq.77}$$

Où φ_{ijkl} est l'angle entre les plans formés par les atomes i, j, k et j, k, l. Les constantes V_n^{ijk} sont associées à l'angle formé.

- Les énergies E_{coulomb} et E_{vdw} composant $E_{\text{non bonded}}$ (Equation 75) ont la forme suivante :

$$E_{\text{coulomb}} = \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{r_{ij}^{12}} e^2 f_{ij} \quad \text{Éq.78}$$

q_i et q_j sont les charges portés par les atomes i et j et r_{ij} est la distance entre ces deux mêmes atomes. f_{ij} est un facteur qui vaut 1 sauf pour les interactions intramoléculaire 1-4 pour lesquelles $f_{ij} = 0,5$.

$$E_{\text{vdw}} = \sum_i \sum_j 4\epsilon_{ij} \left(\frac{\sigma_{ij}^{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^6}{r_{ij}^6} \right) f_{ij} \quad \text{Éq.79}$$

E_{vdw} est un potentiel de Lennard Jones de type 6-12, la règle de combinaison de Good-Hope⁶¹ permet d'obtenir $\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{1/2}$ et $\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2}$ où σ est la distance à laquelle, le potentiel inter-particule est nul et ϵ est la profondeur du puit de potentiel. f_{ij} est un facteur qui vaut 1 sauf pour les interactions intramoléculaire 1-4 pour lesquelles $f_{ij} = 0,5$.

2.6. Les méthodes hybrides QM/MM

La taille et la complexité d'une biomolécule typique, mais aussi l'échelle de temps qui doit être atteinte rendent les calculs ab initio des biomolécules difficilement accessibles et font de l'utilisation de la mécanique moléculaire une nécessité. Or les méthodes de mécanique moléculaire, lourdement paramétrées, ne permettent pas une étude convenable de phénomènes impliquant un réarrangement électronique important. L'idée proposée par Warshel et Levitt⁶² est de combiner méthode QM et méthode MM. Cette approche

hybride porte l'abréviation QM/MM, un thème de recherche ouvert et d'actualité non seulement pour les biomolécules⁶³⁻⁶⁷ mais aussi pour l'étude de systèmes inorganiques/organométalliques⁶⁸⁻⁷⁹, les solides⁸⁰⁻⁸⁵ et l'étude de processus en milieu aqueux.⁸⁶⁻⁹³

Il s'agit dans les méthodes QM/MM, de diviser le système modélisé en deux parties : une région décrite avec précision (méthode QM) et une région décrite avec des méthodes classiques (MM) moins coûteuses en temps de calcul. La région décrite de manière quantique correspond à la région où les réactions chimiques ont lieu (formation, rupture de liaisons, état excité etc.) tandis que les régions qui subissent peu de changement chimiques (typiquement les solvants) sont décrites de manière classique permettant ainsi un gain de temps de calcul très important. Une troisième région peut être utilisée pour décrire la zone frontière. La division spatiale du système en sous régions est justifiée par le fait que la plupart des réactions chimiques ont un caractère très locale.

L'énergie potentielle de la région quantique et la région classique sont calculées de manière usuelle mais l'énergie totale du système ne peut pas se limiter à la somme des énergies de ces deux régions puisque ces dernières interagissent ensemble. Il faut donc traiter l'interaction entre ces deux régions et ce défi est d'autant plus dur si la frontière entre ces deux régions intercepte une liaison chimique. La région frontière peut alors contenir des atomes supplémentaires n'existant pas dans le modèle de base. L'énergie QM/MM d'un système peut être évaluée suivant deux grands schémas : les schémas additifs et les schémas soustractifs.

2.6.1. Energie QM/MM : schéma soustractif

Dans les schémas soustractifs, l'énergie QM/MM est obtenue en trois étapes. Tout d'abord, l'énergie du système total est évaluée au niveau MM. Ensuite l'énergie QM de la région QM est ajoutée. Finalement, l'énergie MM de la région QM est soustraite de l'énergie totale obtenue afin de corriger le fait que l'énergie de la région QM est comptée deux fois :

$$E_{QM/MM} = E_{MM}(QM + MM) + E_{QM}(QM) - E_{MM}(QM) \quad \text{Éq.80}$$

L'avantage principal de ce schéma est l'absence de communication entre les routines QM et MM rendant l'implémentation relativement simple. Mais en contrepartie, un champ de force est requis pour la partie QM, or ce champ de force n'est pas toujours existant. De plus cette méthode ne simule pas la polarisation du nuage électronique dans la partie QM par l'environnement MM.

2.6.2. Energie QM/MM : schéma additif

Dans les schémas additifs, l'énergie totale du système est la somme de l'énergie QM de la région QM, de l'énergie MM de la région MM et d'un terme de couplage QM/MM. L'interaction entre région QM et région MM, à l'origine de ce terme de couplage, peut être décrite avec différents niveaux de sophistication :

$$E_{QM/MM} = E_{MM}(MM) + E_{QM}(QM) + E_{QM-MM}(QM + MM) \quad \text{Éq.81}$$

2.6.2.1. Inclusion mécanique

Dans cette approche, toutes les interactions entre les atomes de la région QM et MM sont décrites par le champ de force : les liaisons entre atomes QM et MM sont modélisées par un potentiel harmonique, les interactions non liantes sont décrites par un potentiel de Lennard-Jones etc. Avec cette approche la position des atomes QM est directement influencée par l'environnement MM, mais le nuage électronique QM n'est pas polarisé par ce même environnement.

Pour calculer les interactions électrostatiques entre les sous-systèmes il est possible soit d'attribuer les charges issues du champ de force aux atomes QM, ou de recalculer les charges des atomes QM à chaque étape de simulation.

Concernant les interactions de van der Waals, celles-ci sont tout simplement décrites par le champ de force, des paramètres van der Waals sont donc nécessaires pour *la région active* (les atomes QM). Lorsqu'ils n'existent pas, ces paramètres peuvent être empruntés à des atomes similaires. Et même lorsqu'ils existent, l'état des atomes QM peut changer en cours de réaction et on peut se demander si ces paramètres ne devraient pas être recalculés. En pratique, les paramètres Lennard Jones ne sont généralement pas mis à jour durant le calcul mais cela n'implique probablement pas de gros problèmes dans la mesure où le potentiel de Lennard Jones est une fonction à courte portée et seuls les atomes proches de la frontière QM/MM sont importants. Riccardi et al.⁹⁴ montrent à ce propos que les paramètres de van der Waals n'influencent presque pas les paramètres thermodynamiques calculées à partir de simulation QM/MM mais qu'elles influencent quelque peu certains détails géométriques autour de la région QM.

2.6.2.2. Inclusion électrostatique

Une première amélioration de l'inclusion mécanique est d'inclure les effets de polarisation de la densité électronique dans la partie QM par l'environnement MM⁹⁵ en incorporant par exemple les charges électriques ponctuelles des noyaux MM. Dans le schéma d'inclusion électrostatique, les interactions électrostatiques entre les deux régions

sont considérées lors du calcul ab-initio. Les atomes MM chargés sont considérés dans l'hamiltonien QM en tant qu'opérateur mono-électronique :

$$H_i^{QM-MM} = H_i^{QM} - \sum_A^M \frac{e^2 Q_A}{4\pi\epsilon_0 |r_i - R_A|} \quad \text{Éq.82}$$

r_i et R_A sont les positions de l'électron i et de l'atome MM A de charge partielle Q_A . H_i^{QM} est l'opérateur mono-électronique original pour l'énergie cinétique et l'énergie d'attraction nucléaire.

Dans cette approche, les atomes MM polarisent la densité électronique suivant leurs charges partielles Q_A issues du champ de force. Or ces charges partielles sont paramétrées pour donner des simulations MM correctes plutôt qu'une distribution de charge physiquement correcte. On peut alors se demander si la polarisation induite par ces charges MM est réaliste ou pas.

L'inclusion électrostatique est la méthode la plus populaire.

2.6.2.3. Inclusion polarisable

L'étape suivante en termes de sophistication est d'inclure la polarisabilité des atomes MM permettant la polarisation des deux régions (QM et MM). Pour cela, différentes approches ont été mises au point^{96,97} mais il n'existe pas encore de champs de force polarisable bien établi pour les biomolécules. De plus l'inclusion de la polarisation nécessite le calcul de la polarisation de la région MM à chaque étape des calculs itératifs QM auto-consistants. De plus la polarisation elle-même est déterminée de manière auto-consistante rendant les calculs particulièrement lourds.

2.6.2.4. Saturation de liaisons rompues à la frontière QM/MM

Si les sous-systèmes QM et MM sont connectés par des liaisons chimiques, une attention particulière doit être portée lors de l'évaluation de l'énergie QM. En effet si la frontière entre région QM et MM coupe une liaison chimique, elle laisserait dans la région QM un ou plusieurs électrons non liés qui sont en réalité lié avec des atomes MM. La solution la plus simple à ce problème est d'introduire un atome monovalent à une position approprié le long de la liaison coupée et qui serait alors lié de manière covalente à l'atome QM dont la liaison a été rompue. Un hydrogène peut remplir ce rôle, mais il n'est pas interdit d'employer un groupement tel que le groupement méthyle. Une alternative populaire à cette solution est de remplacer la liaison chimique par une orbitale saturée.^{62,98,99}

2.7. Conclusion

Trois grandes méthodes de calcul de l'énergie potentielle d'une molécule viennent d'être présentées. Les méthodes quantiques, ou méthode de calcul de structure électronique HF et DFT ont été brièvement présentées. Ces méthodes sont précises et coûteuses. La méthode DFT permet en plus d'incorporer de la corrélation à un prix moindre que les méthodes post-HF. La méthode MM elle permet de décrire avec des formulations peu coûteuses les interactions interatomiques grâce à un champ de force lourdement paramétré. Et finalement la méthode QM/MM et ses différents parfums ont été introduits, montrant les capacités et limites de cette méthode.

Références

- (1) Schiewer, S.; Volesky, B. Ionic strength and electrostatic effects in biosorption of protons. *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31* (7), 1863–1871 DOI: 10.1021/es960434n.
- (2) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels : Interaction of U-units with divalent ions from quantum chemical DFT calculations. 1–8.
- (3) Fatin-Rouge, N.; Dupont, A.; Vidonne, A.; Dejeu, J.; Fievet, P.; Foissy, A. Removal of some divalent cations from water by membrane-filtration assisted with alginate. *Water Res.* **2006**, *40* (6), 1303–1309 DOI: 10.1016/j.watres.2006.01.026.
- (4) Haug, A.; Bjerrum, J.; Buchardt, O.; Olsen, G. E.; Pedersen, C.; Toft, J. The Affinity of Some Divalent Metals for Different Types of Alginates. *Acta Chemica Scandinavica*. 1961, pp 1794–1795.
- (5) Fuks, L.; Filipiuk, D.; Majdan, M. Transition metal complexes with alginate biosorbent. *J. Mol. Struct.* **2006**, *792–793*, 104–109 DOI: 10.1016/j.molstruc.2005.12.053.
- (6) Song, D.; Park, S. B. S.; Kang, H. W.; Park, S. B. S.; Han, J. Recovery of Lithium (I), Strontium (II), and Lanthanum (III) Using Ca – Alginate Beads. **2013**, No. I.
- (7) Cathell, M. D.; Schauer, C. L. Structurally colored thin films of Ca²⁺-cross-linked alginate. *Biomacromolecules* **2007**, *8* (1), 33–41 DOI: 10.1021/bm060433f.
- (8) Plazinski, W.; Drach, M. Calcium- α -1-gulonate complexes: Ca²⁺ binding modes from DFT-MD simulations. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (40), 12105–12112 DOI: 10.1021/jp405638k.
- (9) Steginsky, C. a; Beale, J. M.; Floss, H. G.; Mayer, R. M. Structural determination of alginic acid and the effects of calcium binding as determined by high-field n.m.r. *Carbohydr. Res.* **1992**, *225* (1), 11–26 DOI: 10.1016/0008-6215(92)80036-z.
- (10) Golmohamadi, M.; Wilkinson, K. J. Diffusion of ions in a calcium alginate hydrogel-structure is the primary factor controlling diffusion. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *94* (1), 82–87 DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.01.046.
- (11) Chen, J. P.; Hong, L.; Wu, S.; Wang, L. Elucidation of interactions between metal ions and Ca alginate-based ion-exchange resin by spectroscopic analysis and modeling simulation. *Langmuir* **2002**, *18* (24), 9413–9421 DOI: 10.1021/la026060v.
- (12) Plazinski, W. Sorption of metal cations by alginate-based biosorbents. On the correct determination of the thermodynamic parameters. *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *368* (1), 547–551 DOI: 10.1016/j.jcis.2011.11.025.

- (13) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications, 1996; Vol. 7.
- (14) Hehre, W. J. Ab initio molecular orbital theory. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9* (11), 399–406 DOI: 10.1021/ar50107a003.
- (15) Helgaker, T.; Jørgensen, P.; Olsen, J. *Molecular Electronic-Structure Theory*; John Wiley & Sons, Ltd: UK, 2000.
- (16) Kolos, W.; Wolniewicz, L. Accurate Adiabatic Treatment of the Ground State of the Hydrogen Molecule. *J. Chem. Phys.* **1964**, *41* (12), 3663–3673 DOI: 10.1063/1.1725796.
- (17) Sutcliffe, B. The decoupling of electronic and nuclear motions in the isolated molecule Schrodinger Hamiltonian. In *Advances in Chemical Physics*; John Wiley & Sons, Inc., 2000; Vol. 114, pp 1–121.
- (18) Sutcliffe, B. T. The Nuclear Motion Problem in Molecular Physics. *Adv. Quantum Chem.* **1997**, *28* (C), 65–80 DOI: 10.1016/S0065-3276(08)60207-5.
- (19) Roothaan, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23* (2), 69–89 DOI: 10.1103/RevModPhys.23.69.
- (20) Hall, G. G. The Molecular Orbital Theory of Chemical Valency. VIII. A Method of Calculating Ionization Potentials. *Proc. R. Soc. Ser. A* **1951**, *205* (1083), 541–552 DOI: 10.1098/rspa.1951.0048.
- (21) Pople, J. A.; Nesbet, R. K. Self-Consistent Orbitals for Radicals. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22* (3), 571 DOI: 10.1063/1.1740120.
- (22) Parr, R. G.; Yang, W. T.; Weitao, Y. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, 2015; Vol. 52.
- (23) Hohenberg, P.; Kohn, W. The Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136* (3B), B864 DOI: 10.1103/PhysRevB.7.1912.
- (24) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138 DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133.
- (25) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* **1980**, *58* (8), 1200–1211 DOI: 10.1139/p80-159.
- (26) Dirac, P. A. M. Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1930**, *26* (3), 376 DOI: 10.1017/S0305004100016108.
- (27) Slater, J. C. A Simplification of the Hartree-Fock Method. *Phys. Rev.* **1951**, *81* (3), 385–390 DOI: 10.1103/PhysRev.81.385.
- (28) Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct

- asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, 38 (6), 3098–3100 DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
- (29) Handy, N. C.; Cohen, A. J. Left-right correlation energy. *Mol. Phys.* **2001**, 99 (5), 403–412 DOI: 10.1080/00268970010018431.
- (30) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, 37 (2), 785–789 DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785.
- (31) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157 (3), 200–206 DOI: 10.1016/0009-2614(89)87234-3.
- (32) Perdew, J. P.; Wang, Y. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. *Phys. Rev. B* **1992**, 45 (23), 13244–13249 DOI: 10.1103/PhysRevB.45.13244.
- (33) Perdew, J. P. J.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B. Condens. Matter* **1992**, 46 (11), 6671–6687 DOI: 10.1103/PhysRevB.46.6671.
- (34) Perdew, J. P. J.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77 (18), 3865–3868 DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
- (35) Stephens, P. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98 (45), 11623–11627.
- (36) Kmmel, S.; Kronik, L. Orbital-dependent density functionals: Theory and applications. *Rev. Mod. Phys.* **2008**, 80 (1), 3–60 DOI: 10.1103/RevModPhys.80.3.
- (37) Savin, A.; Flad, H. Density functionals for the Yukawa electron-electron interaction. *Int. J. Quantum Chem.* **1995**, 56 (4), 327–332 DOI: 10.1002/qua.560560417.
- (38) Leininger, T.; Stoll, H.; Werner, H.-J.; Savin, A. Combining long-range configuration interaction with short-range density functionals. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 275 (3–4), 151–160 DOI: 10.1016/S0009-2614(97)00758-6.
- (39) Whitten, J. L. Coulombic potential energy integrals and approximations. *J. Chem. Phys.* **1973**, 58 (10), 4496–4501 DOI: 10.1063/1.1679012.
- (40) Dunlap, B. I.; Connolly, J. W. D.; Sabin, J. R. On the applicability of LCAOX methods to molecules containing transition metal atoms: The nickel atom and nickel hydride. *Int. J. Quantum Chem.* **1977**, 12 (11 S), 81–87 DOI: 10.1002/qua.560120813.

- (41) Dunlap, B. I.; Connolly, J. W. D.; Sabin, J. R. On some approximations in applications of $X\alpha$ theory. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71* (8), 3396 DOI: 10.1063/1.438728.
- (42) Dunlap, B. I.; Connolly, J. W. D.; Sabin, J. R. On first-row diatomic molecules and local density models. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71* (12), 4993 DOI: 10.1063/1.438313.
- (43) Mintmire, J. W.; Dunlap, B. I. Fitting the Coulomb potential variationally in linear-combination-of-atomic-orbitals density-functional calculations. *Phys. Rev. A* **1982**, *25* (1), 88–95 DOI: 10.1103/PhysRevA.25.88.
- (44) Mintmire, J. W.; Sabin, J. R.; Trickey, S. B. Local-density-functional methods in two-dimensionally periodic systems. Hydrogen and beryllium monolayers. *Phys. Rev. B* **1982**, *26* (4), 1743–1753 DOI: 10.1103/PhysRevB.26.1743.
- (45) Dunlap, B. I. Robust and variational fitting: Removing the four-center integrals from center stage in quantum chemistry. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2000**, *529* (1), 37–40 DOI: 10.1016/S0166-1280(00)00528-5.
- (46) Köster, A. M.; Reveles, J. U.; del Campo, J. M. Calculation of exchange-correlation potentials with auxiliary function densities. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121* (8), 3417–3424 DOI: 10.1063/1.1771638.
- (47) Calaminici, P.; Geudtner, G.; Köster, A. M. First-principle calculations of large fullerenes. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5* (1), 29–32 DOI: 10.1021/ct800347u.
- (48) Runge, E.; Gross, E. K. U. Density-functional theory for time-dependent systems. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52* (12), 997–1000 DOI: 10.1103/PhysRevLett.52.997. Casida, M. E. Time-dependent density functional response theory of molecular systems: Theory, computational methods, and functionals. *Theor. Comput. Chem.* **1996**, *4* (C), 391–439 DOI: 10.1016/S1380-7323(96)80093-8.
- (49) March, N. H. Electron Density Theory of Atoms and Molecules. *J. Phys. Chem* **1982**, *86*, 2262–2267.
- (50) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density functionals for noncovalent interaction energies of biological importance. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (1), 289–300 DOI: 10.1021/ct6002719.
- (51) Goursot, A.; Mineva, T.; Kevorkyants, R.; Talbi, D. Interaction between n-alkane chains: Applicability of the empirically corrected density functional theory for Van der Waals complexes. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (3), 755–763 DOI: 10.1021/ct600373f.
- (52) Wu, Q.; Yang, W. Empirical correction to density functional theory for van der Waals interactions. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116* (2), 515–524 DOI: 10.1063/1.1424928.
- (53) van Gunsteren, W. F.; Billeter, S. R.; Eising, A. A.; Hünenberger, P. H.; Krüger, P.; Mark, A. E.; Scott, W. R. P.; Tironi, I. G. Biomolecular simulation: the

- {GROMOS}96 manual and user guide. **1996**.
- (54) Duan, Y.; Wu, C.; Chowdhury, S.; Lee, M. C.; Xiong, G.; Zhang, W.; Yang, R.; Cieplak, P.; Luo, R.; Lee, T.; et al. A Point-Charge Force Field for Molecular Mechanics Simulations of Proteins Based on Condensed-Phase Quantum Mechanical Calculations. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24* (16), 1999–2012 DOI: 10.1002/jcc.10349.
- (55) MacKerell, A. D.; Banavali, N.; Foloppe, N. Development and current status of the CHARMM force field for nucleic acids. *Biopolymers* **2000**, *56* (4), 257–265 DOI: 10.1002/1097-0282(2000)56:4<257::AID-BIP10029>3.0.CO;2-W.
- (56) Damm, W.; Frontera, A.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. OPLS all-atom force field for carbohydrates. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18* (16), 1955–1970 DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199712)18:16<1955::AID-JCC1>3.0.CO;2-L.
- (57) Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (6), 1657–1666 DOI: 10.1021/ja00214a001.
- (58) Kahn, K.; Bruice, T. C. Parameterization of OPLS-AA force field for the conformational analysis of macrocyclic polyketides. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23* (10), 977–996 DOI: 10.1002/jcc.10051.
- (59) Kony, D.; Damm, W.; Stoll, S.; Van Gunsteren, W. F. An improved OPLS-AA force field for carbohydrates. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23* (15), 1416–1429 DOI: 10.1002/jcc.10139.
- (60) Bernardes, C. E. S.; Joseph, A. Evaluation of the OPLS-AA force field for the study of structural and energetic aspects of molecular organic crystals. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119* (12), 3023–3034 DOI: 10.1021/jp512349r.
- (61) Good, R. J.; Hope, C. J. New Combining Rule for Intermolecular Distances in Intermolecular Potential Functions. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53* (2), 540–543 DOI: 10.1063/1.1674022.
- (62) Warshel, A.; Levitt, M. Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme. *J. Mol. Biol.* **1976**, *103* (2), 227–249 DOI: 10.1016/0022-2836(76)90311-9.
- (63) Field, M. J. Simulating enzyme reactions: Challenges and perspectives. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23* (1), 48–58 DOI: 10.1002/jcc.1156.
- (64) Ridder, L.; Mulholland, A. J. Modeling biotransformation reactions by combined quantum mechanical/molecular mechanical approaches: from structure to activity. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3* (11), 1241–1256 DOI: 10.2174/1568026033452005.

- (65) Friesner, R. A.; Guallar, V. Ab Initio Quantum Chemical and Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (Qm/Mm) Methods for Studying Enzymatic Catalysis. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **2005**, *56* (1), 389–427 DOI: 10.1146/annurev.physchem.55.091602.094410.
- (66) Senn, H. M.; Thiel, W. QM/MM studies of enzymes. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11* (2), 182–187 DOI: 10.1016/j.cbpa.2007.01.684.
- (67) Senn, H. M.; Thiel, W. QM/MM methods for biomolecular systems. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (7), 1198–1229 DOI: 10.1002/anie.200802019.
- (68) Matsubara, T.; Maseras, F.; Koga, N.; Morokuma, K. Application of the New “Integrated MO + MM” (IMOMM) Method to the Organometallic Reaction $\text{Pt}(\text{PR}_3)_2 + \text{H}_2$ (R = H, Me, *t*-Bu, and Ph). *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (7), 2573–2580 DOI: 10.1021/jp951762x.
- (69) Maseras, F. The IMOMM method opens the way for the accurate calculation of “real” transition metal complexes. *Chem. Commun.* **2000**, No. 19, 1821–1827 DOI: 10.1039/b006249i.
- (70) Woo, T. K.; Margl, P. M.; Blochl, P. E.; Ziegler, T. Combined Car-Parrinello QM/MM implementation for ab initio molecular dynamics simulations of extended systems: Application to transition metal catalysis. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101* (40), 7877–7880 DOI: 10.1021/jp9717296.
- (71) Woo, T. K.; Margl, P. M.; Deng, L.; Cavallo, L.; Ziegler, T. Towards more realistic computational modeling of homogenous catalysis by density functional theory: combined QM/MM and ab initio molecular dynamics. *Catal. Today* **1999**, *50* (3–4), 479–500 DOI: 10.1016/S0920-5861(98)00483-0.
- (72) Yang, S. Y.; Ziegler, T. Combined car-parrinello QM/MM dynamic study on the propagation and termination steps of ethylene polymerization catalyzed by $[\text{Cp}2\text{ZrR}(\text{-Me})\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]$ (R = Me, Pr). *Organometallics* **2006**, *25* (4), 887–900 DOI: 10.1021/om050840s.
- (73) Guidoni, L.; Maurer, P.; Piana, S.; Rothlisberger, U. Hybrid Car-Parrinello/molecular mechanics modelling of transition metal complexes: Structure, dynamics and reactivity. *Quant. Struct. Relationships* **2002**, *21* (2), 119–127 DOI: 10.1002/1521-3838(200207)21:2<119::AID-QSAR119>3.0.CO;2-B.
- (74) Magistrato, A.; Togni, A.; Rothlisberger, U. Enantioselective palladium-catalyzed hydrosilylation of styrene: Influence of electronic and steric effects on enantioselectivity and catalyst design via hybrid QM/MM molecular dynamics simulations. *Organometallics* **2006**, *25* (5), 1151–1157 DOI: 10.1021/om050246i.
- (75) Rode, B. M.; Schwenk, C. F.; Hofer, T. S.; Randolph, B. R. Coordination and ligand exchange dynamics of solvated metal ions. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249* (24), 2993–3006 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.032.

- (76) Bühl, M.; Kabrede, H. Geometries of transition-metal complexes from density-functional theory. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2* (5), 1282–1290 DOI: 10.1021/ct6001187.
- (77) Tsushima, S.; Wahlgren, U.; Grenthe, I. Quantum chemical calculations of reduction potentials of AnO²⁺/AnO²⁺ (An = U, Np, Pu, Am) and Fe³⁺/Fe²⁺ couples. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (29), 9175–9182 DOI: 10.1021/jp062295u.
- (78) Chatwin, S. L.; Davidson, M. G.; Doherty, C.; Donald, S. M.; Jazzar, R. F. R.; Macgregor, S. A.; McIntyre, C. J.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. H - X bond activation via hydrogen transfer to hydride in ruthenium N-heterocyclic carbene complexes: Density functional and synthetic studies. *Organometallics* **2006**, *25* (1), 99–110 DOI: 10.1021/om0507427.
- (79) Genest, A.; Woiterski, A.; Kruger, S.; Shor, A. M.; Rosch, N. The IMOMM (Integrated Molecular Orbitals/Molecular Mechanics) approach for ligand-stabilized metal clusters. Comparison to full density functional calculations for the model thiolate cluster Cu₁₃(SCH₂CH₃)₈. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2* (1), 47–58 DOI: 10.1021/ct050202r.
- (80) Sauer, J.; Sierka, M. Combining quantum mechanics and interatomic potential functions in ab initio studies of extended systems. *J Comp Chem* **2000**, *21* (16), 1470–1493 DOI: 10.1002/1096-987x(200012)21:16<1470::aid-jcc5>3.0.co;2-l.
- (81) Eichler, U.; Koelmel, C. M.; Sauer, J. Combining ab initio techniques with analytical potential functions for structure predictions of large systems: method and application to crystalline silica polymorphs. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18* (4), 463–477 DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199703)18:4<463::AID-JCC2>3.0.CO;2-R.
- (82) Sherwood, P.; De Vries, A. H. ; Collins, S. J.; Greatbanks, S. P.; Burton, N. a.; Vincent, M. a.; Hillier, I. H. Computer simulation of zeolite structure and reactivity using embedded cluster methods. *Faraday Discuss* **1997**, *106* (0), 79–92 DOI: 10.1039/A701790A.
- (83) French, S. A.; Sokol, A. A.; Bromley, S. T.; Catlow, C. R. A.; Sherwood, P. Identification and characterization of active sites and their catalytic processes - The Cu/ZnO methanol catalyst. *Top. Catal.* **2003**, *24* (1–4), 161–172 DOI: 10.1023/B:TOCA.0000003087.47073.de.
- (84) To, J.; Sherwood, P.; Sokol, A. a.; Bush, I. J.; Catlow, C. R. a.; van Dam, H. J. J.; French, S. a.; Guest, M. F. QM/MM modelling of the TS-1 catalyst using HPCx. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16* (20), 1919 DOI: 10.1039/b601089j.
- (85) Yoshihito Shiota; Kunihiko Suzuki, and; Yoshizawa*, K. QM/MM Study on the Catalytic Mechanism of Benzene Hydroxylation over Fe-ZSM-5. **2006** DOI: 10.1021/OM0509591.
- (86) Cembran, A.; Gao, J. Excited state intramolecular proton transfer in 1-(trifluoroacetyl-amino)naphthaquinone: a CASPT2//CASSCF computational study.

- Mol. Phys.* **2006**, *104* (5–7), 943–955 DOI: 10.1080/00268970500417556.
- (87) Tongraar, A.; Kerdcharoen, T.; Hannongbua, S. Simulations of liquid ammonia based on the combined Quantum Mechanical/Molecular Mechanical (QM/MM) approach. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (14), 4924–4929 DOI: 10.1021/jp057342h.
- (88) Tubert-Brohman, I.; Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. Elucidation of hydrolysis mechanisms for fatty acid amide hydrolase and its Lys142Ala variant via QM/MM simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (51), 16904–16913 DOI: 10.1021/ja065863s.
- (89) Acevedo, O.; Jorgensen, W. L.; Evanseck, J. D. Elucidation of rate variations for a diels-alder reaction in ionic liquids from QM/MM simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (1), 132–138 DOI: 10.1021/ct6002753.
- (90) Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. Understanding rate accelerations for Diels-Alder reactions in solution using enhanced QM/MM methodology. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (4), 1412–1419 DOI: 10.1021/ct700078b.
- (91) Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. Cope elimination: Elucidation of solvent effects from QM/MM simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (18), 6141–6146 DOI: 10.1021/ja057523x.
- (92) Alexandrova, A. N.; Jorgensen, W. L. Why urea eliminates ammonia rather than hydrolyzes in aqueous solution. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (4), 720–730 DOI: 10.1021/jp066478s.
- (93) Gunaydin, H.; Acevedo, O.; Jorgensen, W. L.; Houk, K. N. Computation of accurate activation barriers for methyl-transfer reactions of sulfonium and ammonium salts in aqueous solution. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (3), 1028–1035 DOI: 10.1021/ct050318n.
- (94) Riccardi, D.; Li, G.; Cui, Q. Importance of van der Waals Interactions in QM/MM Simulations. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (20), 6467–6478 DOI: 10.1021/jp037992q.
- (95) Field, M. J.; Bash, P. A.; Karplus, M. A combined quantum mechanical and molecular mechanical potential for molecular dynamics simulations. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11* (6), 700–733 DOI: 10.1002/jcc.540110605.
- (96) Lamoureux, G.; Roux, B. Modeling induced polarization with classical Drude oscillators: Theory and molecular dynamics simulation algorithm. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119* (6), 3025–3039 DOI: 10.1063/1.1589749.
- (97) Warshel, A.; Kato, M.; Pislakov, A. V. Polarizable force fields: History, test cases, and prospects. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (6), 2034–2045 DOI: 10.1021/ct700127w.
- (98) Assfeld, X.; Rivail, J.-L. Quantum chemical computations on parts of large molecules: the ab initio local self consistent field method. *Chem. Phys. Lett.* **1996**,

263 (1), 100–106 DOI: 10.1016/S0009-2614(96)01165-7.

- (99) Gao, J.; Amara, P.; Alhambra, C.; Field, M. J. A Generalized Hybrid Orbital (GHO) Method for the Treatment of Boundary Atoms in Combined QM/MM Calculations. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (24), 4714–4721 DOI: 10.1021/jp9809890.

CHAPITRE 3

Théories, méthodes et outils de la chimie quantique – Simulation et outils numériques

Sommaire

3.1. Optimisation des structures (recherche locale)	79
3.2. Les Simulations déterministes	81
3.2.1. La Dynamique classique	81
3.2.1.1 Principe	81
3.2.1.2. Algorithmes de Verlet	82
3.2.2. Dynamique moléculaire de Born-Oppenheimer	83
3.2.3. Ensembles thermodynamiques	84
3.3. Les Simulations stochastiques : Monte Carlo	85
3.3.1. Principe	85
3.3.2. L'hypothèse d'ergodicité	85
3.3.3. Algorithme de Métropolis	86
3.4. Implémentation de méthode de recuit parallèle Monte-Carlo dans deMon2k	88
3.4.1. Recuit Parallèle Monte-Carlo (RPMC)	88
3.4.2 Stratégie d'implémentation	90
3.4.3. Structure de deMon2k	90
3.4.4. Structure du code Monte Carlo dans deMonNano	91
3.4.5. Détermination des sous-programmes Monte Carlo	92
3.4.6. RPMC dans deMon2k	93

3.1. Optimisation des structures (recherche locale)

L'approche traditionnelle pour l'étude computationnelle de la réactivité d'un système est de caractériser les points stationnaires sur la surface d'énergie potentielle. Les minima sont identifiés comme étant les réactifs et les produits tandis que les points de selles les

plus bas en énergie peuvent être interprétés comme étant les états de transition. Déterminer la géométrie optimale d'un système (réactif ou produit) à partir d'une structure d'essai (réaliste) est de fait un problème routinier en chimie computationnelle. Il existe pour cette optimisation plusieurs méthodes dont l'objectif est de trouver sur la surface d'énergie potentielle du système un minimum, c'est-à-dire, un point où le gradient $\nabla E(x_k) = \left(\frac{\partial E}{\partial x_1}, \frac{\partial E}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial E}{\partial x_n}\right)^T$ est nul et le hessien, $(\nabla^2 E(x))_{ij} = \frac{\partial^2 E(x)}{\partial x_i \partial x_j}$ est positif dans toutes les directions. Pour ce faire, il existe des méthodes d'optimisation sans contraintes qui peuvent être locales ou globales, les méthodes de recherche locale pouvant être déterministes ou probabilistes. Les méthodes d'optimisations locales déterministes peuvent-elles même faire intervenir un calcul de gradient (méthodes à direction de descente) ou pas (méthode de simplex). La convergence sera alors atteinte plus ou moins rapidement.

On peut présenter trois méthodes de descentes particulièrement utilisées dans les codes de chimie quantique. Le principe étant de minimiser l'énergie potentielle d'un système moléculaire $E(x)$ en fonction des coordonnées des noyaux le constituant grâce à un schéma itératif de la forme :

$$x_{k+1} = x_k - \rho_k d_k \quad \text{Éq.1}$$

ρ_k étant le pas et d_k la direction. Le pas peut être fixé ou calculé à chaque étape.

- La méthode du gradient est une méthode plutôt simple pour laquelle on choisit $d_k = -\nabla E(x_k)$. La distance entre un point x_k et x_{k+1} est calculée en fonction de la valeur du gradient $\nabla E(x_k)$ et d'un pas ρ_k qui peut être fixe (méthode du gradient à pas constat) ou non (méthode du gradient à pas variable) :

$$x_{k+1} = x_k - \rho_k \nabla E(x_k)$$

De grands pas ρ accélèrent la convergence mais peuvent faire diverger les calculs.

- La méthode du gradient conjuguée¹ corrige la direction d_k en considérant non seulement le gradient au point x_k mais aussi le gradient aux points précédents, et en particulier au point x_{k-1} pour déterminer la direction de descente):

$$x_{k+1} = x_k - L(\nabla E(x_0) + \nabla E(x_1) + \dots + \nabla E(x_k))$$

- La méthode de Newton, normalement utilisée pour trouver les ‘zéros’ d’un ensemble de fonctions non linéaires peut être utilisée pour trouver un optimum. L’idée est d’utiliser la dite méthode pour résoudre l’équation $\nabla E(x_k) = 0$:

$$x_{k+1} = x_k - \frac{\nabla E(x_k)}{\nabla^2 E(x_k)}$$

La direction de descente dépend alors du hessien. Le calcul du hessien est une étape très coûteuse. Afin de contourner le problème, il est possible soit de conserver l’hessien et de ne l’actualiser que périodiquement, ou d’approximer l’hessien. On parle alors de méthode de quasi-Newton.

3.2. Les Simulations déterministes

Pour étudier la réactivité d’un système, la recherche de points stationnaires sur la surface d’énergie potentielle peut être insuffisante et un échantillonnage de l’espace de phase peut être nécessaire lorsqu’il s’agit par exemple d’évaluer des moyennes sur un ensemble. On a alors recours à des méthodes de simulation que l’on classe en deux grandes classes : les méthodes déterministes et les méthodes stochastiques. Celles-ci sont largement couvertes par la dynamique moléculaire (MD) et la méthode Monte Carlo, respectivement. Les deux méthodes aboutissent aux mêmes moyennes des quantités statistiques, à condition que le système étudié soit ergodique et utilise le même ensemble statistique

3.2.1. La Dynamique classique

3.2.1.1 Principe

La dynamique moléculaire classique² représente une évolution temporelle des mouvements moléculaires et permet d’étudier les propriétés dépendantes du temps. C’est aujourd’hui une méthode mature.³ La dynamique moléculaire permet de produire une succession de conformations qui décrit l’évolution de la position des atomes au cours du temps. Les variations des positions atomiques résultent de l’ensemble des forces auxquelles les atomes sont soumis au cours du temps suivant l’équation fondamentale de la dynamique, la seconde loi de Newton :

$$F_i(t) = m_i \cdot a_i(t) \tag{Éq.2}$$

Où $F_i(t)$ est la force s’exerçant sur l’atome i , m_i est la masse de l’atome i et $a_i(t)$ est l’accélération de l’atome i à un instant t donné.

Et puisqu' il est possible de déterminer la force $F_i(t)$ qui s'exerce sur un atome i en dérivant par rapport à ses coordonnées spatiales la fonction énergie potentielle $E(r_i, \dots, r_n)$ à partir des coordonnées des différents atomes à un instant t :

$$F_i(t) = - \frac{d}{dr_i} E(r_i, \dots, r_n) \quad \text{Éq.3}$$

Où $F_i(t)$ est la force s'exerçant sur l'atome i , $E(r_i, \dots, r_n)$ est l'énergie potentielle de l'atome i en fonction des coordonnées des n atomes de coordonnées r_i .

Alors:

$$- \frac{d}{dr_i} E(r_i, \dots, r_n) = m_i \cdot \frac{dr_i}{dt^2} \quad \text{Éq.4}$$

Où m_i est la masse de l'atome i , $E(r_i, \dots, r_n)$ est l'énergie potentielle de l'atome i en fonction des coordonnées des n atomes de coordonnées r_i .

L'intégration des équations de mouvements selon des pas infinitésimaux conduit alors à la trajectoire du système. Il en résulte un mouvement atomique correspondant à des oscillations autour d'un minimum énergétique ou au passage d'un minimum à un autre s'accompagnant d'une variation de l'énergie potentielle au cours du temps.

3.2.1.2. Algorithmes de Verlet

Un développement en série de Taylor de $r_i(t)$ autour du temps t donne :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \frac{\partial r_i(t)}{\partial t} \Delta t + \frac{\partial^2 r_i(t)}{2\partial^2 t} (\Delta t)^2 + \frac{1}{3!} \frac{\partial^3 r_i(t)}{\partial^3 t} (\Delta t)^3 + O((\Delta t)^4) \quad \text{Éq.5}$$

Où $r_i(t)$ est le vecteur coordonnées d'un atome i à l'instant t .

En notant la vitesse $\frac{\partial r_i(t)}{\partial t}$ par $v_i(t)$ et en remplaçant l'accélération $\frac{\partial^2 r_i(t)}{\partial^2 t}$ par $\frac{F_i(t)}{m_i}$ (suivant Éq.2) on obtient :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + v_i(t)\Delta t + \frac{F_i(t)}{2m_i} (\Delta t)^2 + \frac{1}{3!} \frac{\partial^3 r_i(t)}{\partial^3 t} (\Delta t)^3 + O((\Delta t)^4) \quad \text{Éq.6}$$

En réalisant le même développement au temps antérieurs $t-\Delta t$, on obtient :

$$r_i(t - \Delta t) = r_i(t) - v_i(t)\Delta t + \frac{F_i(t)}{2m_i} (\Delta t)^2 - \frac{1}{3!} \frac{\partial^3 r_i(t)}{\partial^3 t} (\Delta t)^3 + O((\Delta t)^4) \quad \text{Éq.7}$$

A partir des équations 6 et 7 on obtient :

$$r_i(t + \Delta t) = 2 r_i(t) - r_i(t - \Delta t) + \frac{F_i(t)}{2m_i} (\Delta t)^2 + O((\Delta t)^4) \quad \text{Éq.8}$$

On considérant les membres de l'ordre de $(\Delta t)^4$ négligeables, on obtient l'approximation :

$$r_i(t + \Delta t) \approx 2 r_i(t) - r_i(t - \Delta t) + \frac{F_i(t)}{2m_i} (\Delta t)^2 \quad \text{Éq.9}$$

L'Éq. 16 définit l'algorithme de Verlet⁴ qui permet de calculer les positions des atomes à un temps $t+\delta t$ lorsque l'on connaît ces dernières au temps t et pour un pas d'intégration δt très petit. L'inconvénient majeur de cette méthode est l'absence de déclaration de vitesse des particules et pour cause, même si ces vitesses peuvent être définies, elles nécessiteraient des temps de calculs supplémentaires. De fait, l'algorithme vitesse-Verlet⁵ (Éq.10 et Éq.11) est préféré à l'algorithme de Verlet standard.

$$r_i(t + \Delta t) \approx r_i(t) + v_i(\Delta t) + \frac{F_i(t)}{2m_i} (\Delta t)^2 \quad \text{Éq.10}$$

$$v_i(t + \Delta t) \approx v_i(t) + \frac{F_i(t)+F_i(t+\Delta t)}{2m_i} (\Delta t) \quad \text{Éq.11}$$

Finalement, pour obtenir la trajectoire de n atomes sous l'effet d'un potentiel donné il 'suffit' de partir d'une structure raisonnable du système (expérimentale ou modèle) et de réaliser une minimisation afin d'éviter qu'une énergie mécanique trop forte ne 'détruise' le système dès le début de la production de dynamique moléculaire. Ensuite il s'agit d'attribuer les vitesses de départ des atomes de manière aléatoire suivant une distribution gaussienne de Maxwell-Boltzmann correspondant à la température T de la simulation. Puis d'intégrer de manière itérative l'algorithme vitesse-Verlet.

3.2.2. Dynamique moléculaire de Born-Oppenheimer

Dans une simulation de dynamique moléculaire les particules évoluent sous l'effet d'un potentiel. Dans le cas de la dynamique moléculaire classique ce potentiel est décrit par un champ de force. La dynamique moléculaire classique est une méthode mature mais elle ne permet pas en revanche d'étudier des réactions chimiques telles que les transitions électroniques, les phénomènes de transport de protons ou d'électrons ou les formations ou ruptures de liaisons covalentes.

On peut alors envisager une dynamique moléculaire *ab initio* impliquant un calcul de structure électronique et pour laquelle le potentiel n'est pas préétabli par un champ de

force. Dans ce cas de figure, l'énergie du système est déterminée par des méthodes ab-initio (DFT ou HF) à chaque pas de temps de dynamique.

D'un point de vue algorithmique, les mouvements des noyaux et des électrons sont intégrés par des algorithmes différents, le but étant de maintenir la fonction d'onde qui minimise l'énergie en même temps que les noyaux sont propagés. La structure électronique évolue alors de manière auto-cohérente alors que les positions nucléaires sont propagées, ce qui permet l'accès direct aux propriétés électroniques et leurs changements tout au long de la trajectoire. Étant donné que, dans ces approches, le problème électronique est résolu de manière à ce que les électrons suivent d'une façon instantanée le mouvement des noyaux, elles constituent des techniques de dynamique moléculaire dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer.

De fait le pas de temps est gouverné par la dynamique des noyaux, comme dans la dynamique moléculaire classique, ce qui permet de choisir des pas de temps similaires à ceux utilisés dans la MD classique. À chaque pas, le problème électronique doit être résolu de la manière la plus précise possible de manière auto-cohérente suivant une des différentes méthodes de calcul de structure électronique (HF, post-HF, DFT, DFTB...). La limite des calculs QM/MM est de l'ordre de quelques centaines de picosecondes, la limite est à peu près cent fois supérieure si les calculs QM sont de type *density functional tight-binding* DFTB.⁶

3.2.3. Ensembles thermodynamiques

Une simulation peut être caractérisée par des grandeurs comme le nombre de particules (N), le volume (V), la pression (P), la température (T), l'énergie (E), le potentiel chimique (μ), etc. Dans les simulations de dynamique moléculaire, on fixe quelques-unes de ces grandeurs et les autres sont susceptibles de montrer des fluctuations au cours de la simulation (elles sont déterminées par leurs moyennes statistiques).

C'est le choix des grandeurs fixées qui définit l'ensemble statistique utilisé dans la simulation et qui renvoie à la situation expérimentale reproduite. Historiquement, l'ensemble microcanonique NVE (nombre de particules, volume et énergie totale constants) est l'ensemble naturel de la dynamique moléculaire. Cependant, cet ensemble se trouve relativement éloigné des conditions expérimentales d'un système réel : l'énergie est une constante du mouvement tandis que la pression et la température fluctuent. Les simulations ont donc été par la suite réalisées dans différents ensembles statistiques tel que l'ensemble NVT afin de se rapprocher au mieux des observations expérimentales.

3.3. Les Simulations stochastiques : Monte Carlo

3.3.1. Principe

En dynamique moléculaire, les atomes sont assimilés à des particules classiques et il est possible de déterminer la trajectoire d'un atome en connaissant les forces appliquées et en intégrant les équations de Newton. C'est en cela que c'est une méthode déterministe.

La méthode Monte-Carlo^{7,8}, elle, est une méthode de simulation stochastique dont l'objectif est de générer aléatoirement un ensemble de configurations C_i représentatives d'un système moléculaire sous certaines conditions thermodynamiques. L'ensemble des configurations C_i générées est obtenu par des mouvements arbitraires des coordonnées x_i des noyaux du système moléculaire d'intérêt.

Cet échantillonnage permet d'estimer des grandeurs macroscopiques en moyennant des grandeurs microscopiques.

3.3.2. L'hypothèse d'ergodicité

Habituellement les grandeurs macroscopiques O d'un système à l'équilibre sont évaluées par une moyenne $\langle O \rangle$ moyennée sur de nombreuses mesures obtenues au cours du temps :

$$\langle O \rangle = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int O(x(t), \dot{x}(t)) dt \quad \text{Éq.12}$$

On émet l'hypothèse que la valeur moyenne d'une grandeur calculée de manière statistique est égale à la moyenne d'un très grand nombre de mesures prises dans le temps. C'est l'**hypothèse d'ergodicité**:

$$\langle O \rangle = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int O(x(t), \dot{x}(t)) dt = \int \int \pi(x, \dot{x}) O(x, \dot{x}) dx d\dot{x} \quad \text{Éq.13}$$

$$\pi(x, \dot{x}) = \frac{e^{-E_i/k_B T}}{\Omega} \quad \text{Éq.14}$$

Où $\pi(x, \dot{x})$ est la probabilité d'obtenir une configuration O_i , E_i l'énergie totale de la configuration O_i et Ω la fonction de partition de l'ensemble thermodynamique de la molécule considérée.

C'est sur l'hypothèse d'ergodicité que repose l'évaluation d'une grandeur physique d'une molécule à partir d'un échantillonnage aléatoire de son espace de phase, grâce à la Méthode Monte Carlo.

$$\langle O \rangle = \int \int \pi(x, \dot{x}) O(x, \dot{x}) dx d\dot{x} \approx \sum_k \pi_k(x, \dot{x}) O_k(x, \dot{x}) \quad \text{Éq.15}$$

Ainsi il suffirait de générer suffisamment de configurations pour une molécule, de calculer la probabilité correspondante et de ‘mesurer’ O_k . En sommant assez de mesures O_k pondérées par leur probabilité, on obtiendrait une valeur approchée de $\langle O \rangle$. C’est l’échantillonnage direct, une des méthodes de la Monte Carlo.

L’échantillonnage direct pose deux problèmes. D’une part le calcul de $\pi_k(x, \dot{x})$ nécessiterait la connaissance de la fonction de partition Ω or la fonction de partition requiert la connaissance de toutes les configurations possibles d’une molécule ce qui est pratiquement incalculable pour les grandes molécules. D’autre part l’échantillonnage direct génère équiprobablement toutes les configurations. Or, parmi ces configurations, certaines ont des énergies trop élevées et participent donc très peu à la détermination des grandeurs moyennes. Lorsque l’on veut évaluer la valeur d’une observable, on préfère donc se restreindre à la prise en compte des configurations dont la probabilité d’existence est non négligeable, c’est-à-dire celles dont le poids de Boltzmann $e^{-E_i/k_B T}$ est non négligeable (ce qui correspond aux états les plus stables).

Une alternative à l’échantillonnage direct est le célèbre algorithme de Métropolis.

3.3.3. Algorithme de Métropolis

Afin de pallier aux défauts de l’échantillonnage direct, l’idée est d’avoir recours à une chaîne de Markov qui permet de générer une suite de configurations telle qu’une configuration C_{i+1} ne dépend que de la configuration précédente C_i . Cette chaîne de Markov est complètement décrite par la loi de probabilité $\pi(C_i \rightarrow C_{i+1})$, qui est la probabilité d’obtenir une configuration C_{i+1} , donnée à partir d’une configuration C_i et qui doit surtout permettre de générer les configurations avec les probabilités adéquates.

A partir d’une configuration C_i il est possible d’atteindre n’importe quelle autre configuration C_j ou de ne pas se déplacer, ce qui donne la condition de normalisation suivante :

$$\sum_j \pi(C_i \rightarrow C_j) = 1 \quad \text{Éq.16}$$

Qui s’écrit aussi :

$$\sum_{j \neq i} \pi(C_i \rightarrow C_j) = 1 - \pi(C_i \rightarrow C_i) \quad \text{Éq.17}$$

D'autre part, une configuration C_i peut être atteinte à partir de n'importe quelle configuration :

$$\pi(C_i) = \sum_j \pi(C_j) \pi(C_j \rightarrow C_i) \quad \text{Éq.18}$$

Qui s'écrit encore :

$$\pi(C_i) - \pi(C_i) \pi(C_i \rightarrow C_i) = \sum_{j \neq i} \pi(C_j) \pi(C_j \rightarrow C_i) \quad \text{Éq.19}$$

$$\pi(C_i) (1 - \pi(C_i \rightarrow C_i)) = \sum_{j \neq i} \pi(C_j) \pi(C_j \rightarrow C_i) \quad \text{Éq.20}$$

En injectant Éq.17 dans Éq.20 on obtient :

$$\pi(C_i) \sum_{j \neq i} \pi(C_i \rightarrow C_j) = \sum_{j \neq i} \pi(C_j) \pi(C_j \rightarrow C_i) \quad \text{Éq.21}$$

Une solution possible à cette équation est le **bilan détaillé** :

$$\pi(C_i) \pi(C_i \rightarrow C_j) = \pi(C_j) \pi(C_j \rightarrow C_i) \quad \text{Éq.22}$$

L'**algorithme de Métropolis** qui permet de satisfaire ce bilan détaillé est :

$$\pi(C_i \rightarrow C_j) = \min \left[1, \frac{\pi(C_j)}{\pi(C_i)} \right] \quad \text{Éq.23}$$

Qui peut aussi être écrit :

$$\pi(C_i \rightarrow C_j) = \min \left[1, \exp \left(\frac{U_i - U_j}{k_B T} \right) \right] \quad \text{Éq.24}$$

Cet algorithme permet d'échantillonner les configurations C_i d'énergie potentielle U_i en générant les bonnes probabilités. Il suffit alors à partir d'une configuration C_i de :

- proposer une configuration C_{i+1} générée aléatoirement,
- évaluer le rapport des probabilités de ces deux configurations.
 - Si le rapport est supérieur à 1, la nouvelle configuration C_{i+1} est acceptée
 - Si le rapport est inférieur à 1, la nouvelle configuration C_{i+1} est acceptée avec une probabilité $\frac{\pi(C_j)}{\pi(C_i)}$

Ainsi, non seulement l'algorithme échantillonnera les configurations possibles en préférant les configurations les plus stables mais en plus, les bonnes probabilités $\pi(C_i)$ sont obtenues (pour de longues simulations) sans évaluer la fonction de partition.

3.4. Implémentation de méthode de recuit parallèle Monte-Carlo dans deMon2k

3.4.1. Recuit Parallèle Monte-Carlo (RPMC)

La méthode de recuit parallèle^{9,10} est une des méthodes Monte Carlo dont l'idée générale est de simuler plusieurs répliques d'un système d'intérêt, typiquement dans l'ensemble canonique, et généralement à différentes températures et d'échanger à certains moments les configurations entre deux répliques évoluant à des températures voisines.

Les répliques évoluant à basses températures réalisent un échantillonnage précis d'une région de l'espace configurationnel mais peuvent se retrouver coincées à cause de barrières énergétiques. Les répliques évoluant à hautes températures permettent, elles, l'évaluation de larges volumes d'espaces configurationnels. La méthode de recuit parallèle consiste alors à échanger les configurations entre deux répliques de températures adjacentes.

L'échange de configurations C_i et C_j entre deux répliques, évoluant aux températures T et T' respectivement, est proposée au bout d'un certains nombres d'étapes. La probabilité de l'acceptation de l'échange de configurations $\pi(C_i(T) \rightarrow C_i(T'); C_j(T') \rightarrow C_j(T))$ proposée, suit la loi suivante¹¹ qui vérifie le bilan détaillé (chapitre 3):

$$\pi(C_i(T) \rightarrow C_i(T'); C_j(T') \rightarrow C_j(T)) = \min [1, \exp ((\beta_i - \beta_j)(U_i - U_j))] \quad \text{Éq. 25}$$

Où U_i est l'énergie potentielle de la configuration C_i , et $\beta_i = \frac{1}{k_B T_i}$. Avec k_B la constante de Boltzman et T_i la température à laquelle évolue la réplique i .

L'utilité et la puissance de la méthode de recuit parallèle est aujourd'hui reconnue¹² et cette méthode a été utilisée pour l'étude de biomolécule telles que les protéines et la détermination de leurs énergies libres de repliements en révélant certains détails mécanistiques.¹³⁻¹⁶ Les méthodes de recuits parallèles ont aussi facilité la simulation de membranes de proteines.^{17,18} et se sont montrées particulièrement efficaces pour l'interprétation de données RMN.¹⁹⁻²²

Dans le cadre de cette thèse on se propose d'implémenter dans deMon2k, un code de recuit parallèle Monte Carlo. Cette méthode peut être une alternative à la mécanique

moléculaire et il nous a semblé important d'ajouter un module RPMC en plus du module de dynamique moléculaire dans le code deMon2k pour l'échantillonnage de l'espace configurationnel des polysaccharides. L'intérêt serait aussi de la coupler à la DFT pour un schéma QM/MC.

Cette méthode a déjà été implémentée dans le programme deMonNano²³⁻²⁵ un programme faisant partie de la *famille* de codes deMon. De fait deMonNano et deMon2k partagent énormément de point communs d'un point de vue informatique : sous-programmes communs, écriture des codes suivant le même langage (Fortran) mais aussi les mêmes normes d'écritures (indentation, nom des arguments etc.). Néanmoins l'existence de certaines différences entre ces deux codes fait de l'implémentation du code Monte Carlo dans deMon2k un vrai défi.

En réalité, les sous-programmes Monte Carlo implémentés dans deMonNano permettent non seulement de réaliser des recuits parallèles mais aussi de réaliser une méthode d'**optimisation globale dites *basin-hopping***. Dans cette méthode d'optimisation globale il s'agit d'échantillonner l'espace configurationnel d'un système suivant une chaîne de Markov Monte Carlo puis d'associer à n'importe quel point de l'espace configurationnel le minimum local obtenu à partir de ce point-là (Figure 1). Ainsi, la surface d'énergie potentielle est transformée en une collection de marches, éliminant ainsi tous les états de transition. Cette déformation de la surface d'énergie potentielle garde néanmoins le minimum global.²⁶

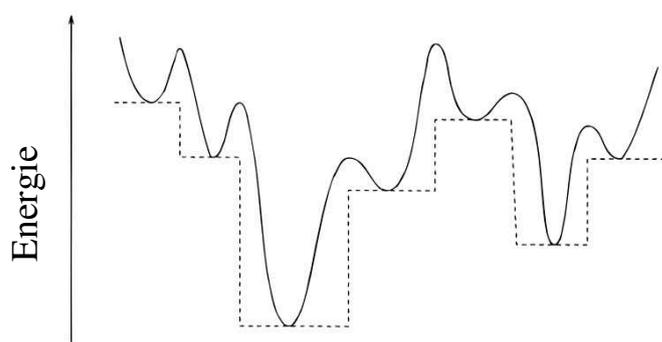


Figure 1 Diagramme schématisant les effets d'une optimisation basin-hopping sur une surface d'énergie potentielle unidimensionnelle. La courbe pleine représente l'énergie de la surface d'origine tandis que la courbe en pointillés représente la surface déformée par basin-hopping.²⁶

Dans ce paragraphe les avancées réalisées dans le sens du portage des sous-programmes Monte Carlo à partir de deMonNano vers deMon2k seront présentées.

3.4.2 Stratégie d'implémentation

L'implémentation des sous-programmes Monte Carlo dans deMon2k a nécessité plusieurs étapes et procédures qui incluent la recherche de sous-programmes, leurs modifications, leur inclusion dans deMon2k, etc. Les priorités au cours de ce travail ont été d'abord d'implémenter les sous-programmes donnant un code compilable, puis de s'assurer du bon fonctionnement du code avant de l'optimiser (gestion de la mémoire entre autres) et finalement de normaliser l'écriture des sous-programmes suivant les normes utilisés dans deMon2k (indentation, nom des arguments etc.). Ces priorités permettent de baliser le travail et de faire un suivi de la progression. La phase d'implémentation se conclut par une compilation sans problèmes de tout le code deMon2k incluant les nouveaux sous-programmes Monte Carlo.

3.4.3. Structure de deMon2k

Dans deMon2k (Figure 2) chaque sous-programme est écrit dans un fichier .f et l'appel de chaque sous-programme se fait par un autre sous-programme (ou le programme principal) via l'instruction CALL. Les arguments locaux d'un sous-programme sont déclarés dans le sous-programme en question tandis que les arguments communs à plusieurs sous-programmes sont déclarés dans des fichiers .h. Lorsqu'un sous-programme nécessite une variable commune, le fichier .h déclarant la dite variable est tout simplement inclus en début du sous-programme en question via l'instruction INCLUDE.

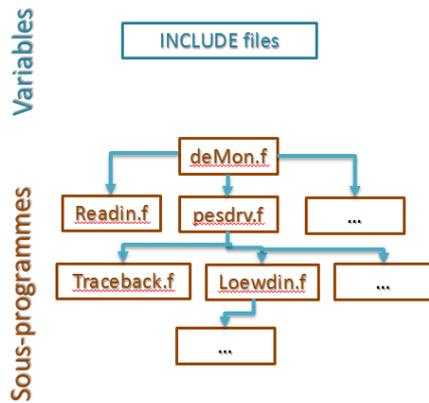


Figure 2 Représentation schématique de deMon2k, le programme principal (deMon.f) fait appel (flèches bleues) aux autres sous-programmes (cases marrons). Les arguments communs sont déclarés dans les fichiers .h à part (cases bleues) qui sont incluses dans les sous-programmes les nécessitant.

3.4.4. Structure du code Monte Carlo dans deMonNano

Le code deMonNano (Figure 3) diffère de deMon2k par le fait qu’il contienne un *cœur* (ou *framework*) analogue à deMon2k, sur lequel se ‘greffe’ une *enveloppe* (ou *shell*) comprenant les modules gérant les étapes des simulations (dynamiques ou stochastiques) et d’optimisations (calcul de gradient etc.).

Les modules principaux à cette shell sont : le module `struct_database.f90` comprenant toutes les variables communes et nécessaires aux modules de la *shell*, le module `struct_demon.f90` qui associe attribue aux variables de `struct_database.f90` les valeurs issues du *framework* lorsque c’est nécessaire. Et finalement la *shell* contient tous les modules contenant les procédures (sous-programmes et fonctions) principales nécessaires à la gestion et les calculs de chaque étapes d’optimisation ou de simulation.

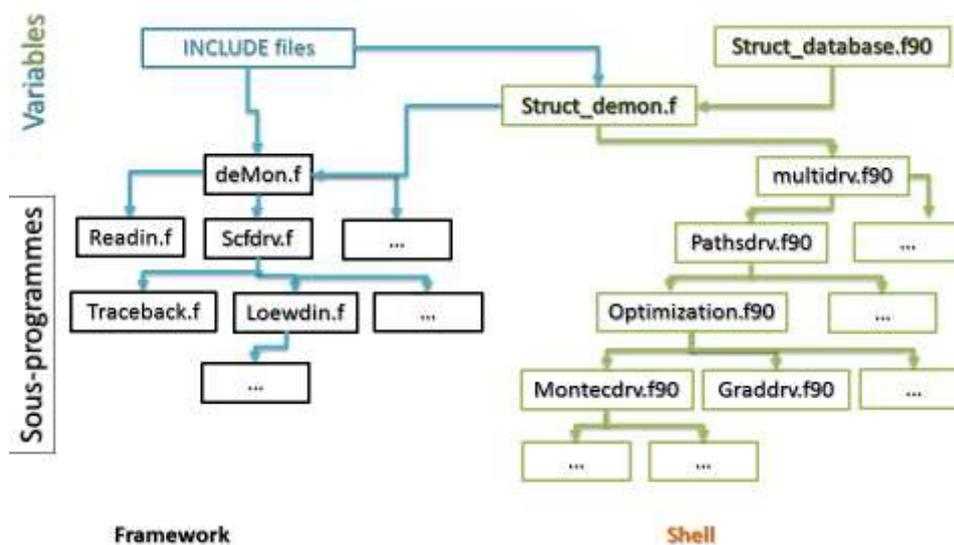


Figure 3 Représentation schématique de deMonNano. deMonNano est composé d'un framework et d'une enveloppe (shell). Tout comme deMon2k, dans le framework le programme principal (deMon.f) fait appel (flèches bleues) aux autres sous-programmes (cases marrons). Les variables communes sont déclarées dans les fichiers .h à part (cases bleues) qui sont incluses dans les sous-programmes les nécessitant. Le programme principal fait aussi appel à une shell composée de modules (cases vertes) comprenant des variables et des sous-programmes utilisés dans la shell.

La différence de structure entre deMonNano et deMon2k et en particulier la *shell* de deMonNano contenant les sous-programmes nécessaires à la simulation Monte Carlo, est à l'origine des défis de ce travail d'implémentation. L'un des défis principaux est le fait que les sous-programmes intéressants sont rassemblés en modules dans deMonNano, or dans deMon2k chaque sous-programme est écrit dans un fichier à part.

3.4.5. Détermination des sous-programmes Monte Carlo

Une fois les deux codes parcourus et les sources probables de complications notées, une étape très importante a été de déterminer quels modules de deMonNano sont nécessaires pour les simulations Monte Carlo.

En effet la *shell* de deMonNano englobe les modules pour les simulations Monte Carlo mais aussi pour les simulations dynamiques et les optimisations. De fait, un grand nombre de modules de la *shell* ne doivent pas être considérés (calcul de gradients, dynamique moléculaire etc.).

L'ensemble des modules fondamentaux pour Monte Carlo a été déterminé en localisant et en suivant les différentes variables et procédures mais aussi grâce à une méthode de *fail&retry* en compilant régulièrement le code deMon2k. Dans ce contexte, l'effort de commentaires de Jérôme Cuny, ajoutés dans les modules RPMC de deMonNano a été d'une grande utilité dans le déchiffrage des sous-programmes.

3.4.6. RPMC dans deMon2k

Une fois les modules Monte Carlo déterminés, une grande étape a donc été d'extraire de chaque module Monte Carlo de deMonNano tous les sous-programmes pour les implémenter dans deMon2k. Au cours de cette étape, de nombreuses modifications ont été apportées aux sous-programmes avec entre autres, l'élimination des lignes de code qui concernent les calculs DFT-B puisque ces calculs sont propres à deMonNano mais n'existent pas dans deMon2k. Les lignes de codes faisant appel aux sous-programmes pour l'évaluation de l'énergie du système totale lors d'une étape Monte Carlo ont aussi été modifiées afin de faire appel aux sous-programmes existants dans deMon2k. En plus du travail sur les modules et les sous-programmes extraits, un renommage de certaines variables a été réalisé pour éliminer les problèmes de conflits de nommages de variables.

A ce niveau, un pilote Monte Carlo a été implémenté dans deMon2k et toutes les routines nécessaires ainsi que toutes les fonctionnalités concernant la méthode et l'optimisation globale (voir plus haut) ont été structurés en différents sous-programmes séparés et inclus dans deMon2k. Le schéma représentatif est donné dans la Figure 4.

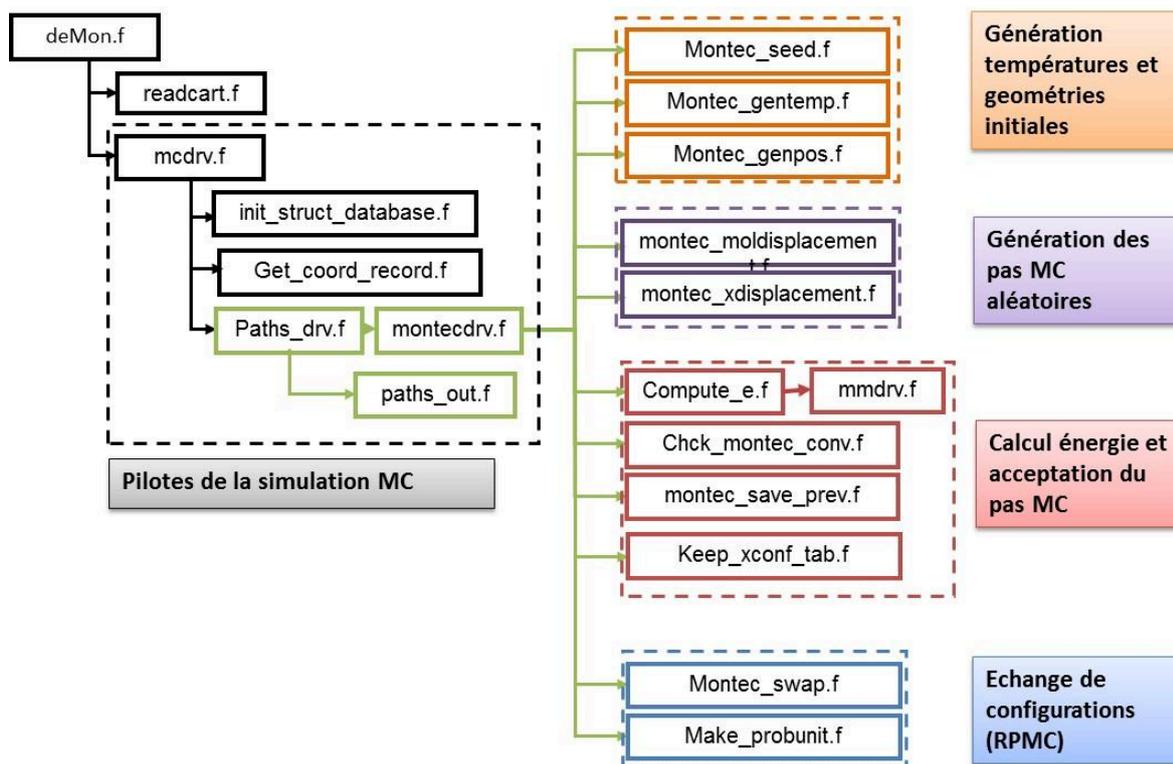


Figure 4 Représentation en bloc de deMon2k et des sous-programmes Monte-Carlo. Seule une partie des sous-programmes sont représentés par soucis de clarté.

Après la lecture des coordonnées des coordonnées cartésiennes (readcart.f sur la Figure 4) ou des quaternions du système moléculaire, les pilotes MC (mcdrv.f , pathsdrv.f) appellent le sous-programmes Monte Carlo (montecdrv.f) qui gère le recuit parallèle décrit plus haut. Ce sous-programme fait appel aux sous-programmes calculant chaque étape du recuit parallèle.

Au stade d'implémentation actuel, le travail consiste à compléter les sous-programmes de lecture/écriture de deMon2k afin qu'il lise à partir des fichiers d'entrée les variables nécessaires pour réaliser des simulations Monte Carlo y compris à partir de quaternions. Il s'agit aussi de s'assurer de la bonne transmission des arguments entre les sous-programmes Monte Carlo en contrôlant l'absence de conflits entre arguments et en vérifiant que les sous-programmes de lecture attribuent comme il se doit les valeurs aux arguments adéquats (températures, coordonnées molécules, etc.).

Références

- (1) Hestenes, M. R.; Stiefel, E. Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems. *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1952**, *49* (6), 409–436 DOI: 10.6028/jres.049.044.
- (2) Alder, B. J.; Wainbright, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27* (5), 1208 DOI: 10.1063/1.1743957.
- (3) Schlick, T.; Collepardo-Guevara, R.; Halvorsen, L. A.; Jung, S.; Xiao, X. Biomolecular modeling and simulation: a field coming of age. *Q. Rev. Biophys.* **2011**, *44* (2), 191–228 DOI: 10.1017/S0033583510000284.
- (4) Verlet, L. Computer “experiments” on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Phys. Rev.* **1967**, *159* (1), 98–103 DOI: 10.1103/PhysRev.159.98.
- (5) Swope, W. C. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76* (1), 637 DOI: 10.1063/1.442716.
- (6) Groenhof, G. Introduction to QM/MM Simulations; 2013; pp 43–66.
- (7) Metropolis, N.; Rosenbluth, A. W.; Rosenbluth, M. N.; Teller, A. H.; Teller, E. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21* (6), 1087–1092 DOI: 10.1063/1.1699114.
- (8) N. Metropolis, S. U. The Monte Carlo Method. *J. Am. Stat. Assoc.* **1949**, *44* (247), 335–341 DOI: 10.1080/01621459.1949.10483310.
- (9) Swendsen, R. H.; Wang, J. S. Replica Monte Carlo simulation of spin-glasses. *Phys. Rev. Lett.* **1986**, *57* (21), 2607–2609 DOI: 10.1103/PhysRevLett.57.2607.
- (10) Geyer, C. J. Markov Chain Monte Carlo Maximum Likelihood. *Comput. Sci. Stat. Proc. 23rd Symp. Interface* **1991**, No. 1, 156–163.
- (11) Nakayama, A.; Seki, N.; Taketsugu, T. Efficient sampling for ab initio Monte Carlo simulation of molecular clusters using an interpolated potential energy surface. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130* (2), 24107 DOI: 10.1063/1.3055910.
- (12) Deem, M. W.; Earl, D. J.; Deem, M. W. Parallel tempering: theory, applications, and new perspectives. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (23), 3910–3916 DOI: 10.1039/b509983h.
- (13) Giovanni Bussi, *; Francesco Luigi Gervasio, *; Alessandro Laio, † and; Parrinello, M. Free-Energy Landscape for β Hairpin Folding from Combined Parallel Tempering and Metadynamics. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (41), 13435–13441 DOI: 10.1021/JA062463W.
- (14) Zhou, R. Trp-cage: folding free energy landscape in explicit water. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100* (23), 13280–13285 DOI: 10.1073/pnas.2233312100.

- (15) Zhou, R.; J.Berne, B. Can a continuum solvent model reproduce the free energy landscape of a beta-hairpin in water? *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99* (20), 12777–12782 DOI: 10.1073/pnas.142430099.
- (16) Zhou, R. Exploring the protein folding free energy landscape: Coupling replica exchange method with P3ME/RESPA algorithm. In *Journal of Molecular Graphics and Modelling*; 2004; Vol. 22, pp 451–463.
- (17) Kokubo, H.; Okamoto, Y. Self-assembly of transmembrane helices of bacteriorhodopsin by a replica-exchange Monte Carlo simulation. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392* (1–3), 168–175 DOI: 10.1016/j.cplett.2004.04.112.
- (18) Kokubo, H.; Okamoto, Y. Prediction of membrane protein structures by replica-exchange Monte Carlo simulations: Case of two helices. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120* (22), 10837–10847 DOI: 10.1063/1.1712942.
- (19) Haliloglu, T.; Kolinski, A.; Skolnick, J. Use of Residual Dipolar Couplings as Restraints in Ab Initio Protein Structure Prediction. *Biopolymers* **2003**, *70* (4), 548–562 DOI: 10.1002/bip.10511.
- (20) La Penna, G.; Mitsutake, A.; Masuya, M.; Okamoto, Y. Molecular dynamics of C-peptide of ribonuclease A studied by replica-exchange Monte Carlo method and diffusion theory. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *380* (5–6), 609–619 DOI: 10.1016/j.cplett.2003.07.031.
- (21) Chen, J.; Im, W.; Brooks, C. L. Refinement of NMR structures using implicit solvent and advanced sampling techniques. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (49), 16038–16047 DOI: 10.1021/ja047624f.
- (22) Vreede, J.; Crielaard, W.; Hellingwerf, K. J.; Bolhuis, P. G. Predicting the signaling state of photoactive yellow protein. *Biophys. J.* **2005**, *88* (5), 3525–3535 DOI: 10.1529/biophysj.104.055103.
- (23) Seifert, G.; Porezag, D.; Frauenheim, T. Calculations of Molecules, Clusters, and Solids with a Simplified LCAO-DFT-LDA Scheme. *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, *58* (2), 185–192 DOI: 10.1002/(SICI)1097-461X(1996)58:2<185::AID-QUA7>3.0.CO;2-U.
- (24) Porezag, D.; Frauenheim, T.; Köhler, T.; Seifert, G.; Kaschner, R. Construction of tight-binding-like potentials on the basis of density-functional theory: Application to carbon. *Phys. Rev. B* **1995**, *51* (19), 12947–12957 DOI: 10.1103/PhysRevB.51.12947.
- (25) Cuny, J.; Korchagina, K.; Menakbi, C.; Mineva, T. Metadynamics combined with auxiliary density functional and density functional tight-binding methods: alanine dipeptide as a case study. *J. Mol. Model.* **2017**, *23* (3), 72 DOI: 10.1007/s00894-017-3265-4.
- (26) Wales, D. J.; Doye, J. P. K. Global Optimization by Basin-Hopping and the Lowest

Energy Structures of Lennard-Jones Clusters Containing up to 110 Atoms. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (28), 5111–5116 DOI: 10.1021/jp970984n.

CHAPITRE 4

Méthodologie, modèles DFT et résultats préliminaires

Sommaire

4.1. Méthodologie et détails numériques	99
4.1.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire	100
4.1.2. Fonctions de bases	100
4.1.3. Critères de convergences	100
4.2. Modèles	101
4.2.1. Ratio Alginate/M ⁿ⁺	101
4.2.2. Modélisation d'une chaîne d'alginate	102
4.3. Paramètres caractéristiques des complexes	104
4.4. L'Effet de la taille du modèle d'alginate	105
4.5. Cations trivalents métalliques : choix, structure électronique et nombre de coordination	109
4.5.1 Le Choix des cations	109
4.5.2 Le Nombre de coordination des cations trivalents	110
4.6. Conclusion	113

4.1. Méthodologie et détails numériques

La première étape de réticulation des alginates par les cations métalliques (aussi appelé gélification) est la complexation des cations par les unités uronates. Pour décrire quantitativement les paramètres des complexes (force de liaisons, nombre de coordination, mode de liaison préféré) pour une large gamme de cations métalliques allant des alcalino-terreux à des métaux de transition en passant par les lanthanides, l'emploi de méthodes de chimie quantique est nécessaire. Pour ce faire, et étant donné la taille importante des modèles, la DFT augmentée d'un terme de dispersion de London empirique (DFT-D) a été considérée comme une méthode efficace. D'une part cette méthode quantique décrit explicitement les électrons et donc permet la formation et la rupture de liaison covalentes. D'autre part, contrairement aux méthodes post-Hartree

Fock, la DFT-D permet d'obtenir des résultats pour des systèmes modérément grands en des temps raisonnablement courts grâce à la fonctionnelle d'échange corrélation qui permet de retrouver de manière approchée les effets de corrélation pour un cout computationnel moindre.

Le code deMon2k¹ utilisé tout au long de cette recherche met à la disposition des utilisateurs un ensemble de fonctionnelles d'échange et de fonctionnelles de corrélation. Les fonctionnelles choisies sont : la fonctionnelle d'échange de Perdew–Beurke–Ernzerhof modifiée par Y. Zhang et W.Yang^{2,3} (PBE98) et la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang and Parr (LYP)⁴.

4.1.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire

Dans le code deMon2k, une base de fonctions auxiliaire est utilisée pour permettre l'ajustement du potentiel coulombien suivant le formalisme de Dunlap⁵ ce qui permet de réduire les calculs du potentiel coulombien d'intégrales à quatre centres en intégrales à trois centres. Une plus grande efficacité est aussi obtenue en utilisant la densité, obtenue à partir de cette base auxiliaire, pour les calculs d'échange-corrélation. C'est l'ADFT.⁶

4.1.2. Fonctions de bases

Le choix de la base des orbitales atomiques s'est porté sur : une base triple- ζ augmentée⁷ pour le carbone, l'oxygène et les atomes hydrogène et une base double- ζ à valence séparée polarisée⁸ pour tous les autres cations. Ce choix est le résultat d'un banc d'essai réalisé au cours de cette thèse avec une base plus petite de type double- ζ appliquée à tous les cations. Après des calculs coûteux en terme de temps et partiellement infructueux il s'est avéré, que l'utilisation d'une base double- ζ pour tous les atomes n'est pas assez *flexible* et *peut* donner des complexes où le centre métallique n'a pas le bon nombre de coordination. Un potentiel de cœur quasi-relativiste 'Los Alamos National Laboratory' couplé à une base appropriée double- ζ à valence séparée pour La³⁺ (LANL2DZ).⁹ Pour le *fitting* de la densité, deMon2k génère automatiquement une base auxiliaire de fonctions d'Hermite-Gauss correspondant à un nombre quantiques secondaires maximum égal à $l=3$.^{6,10}

4.1.3. Critères de convergences

Une optimisation complète de la géométrie a été réalisée pour tous les systèmes étudiés grâce à un algorithme quasi-newtonien qui permet de déterminer un minimum local proche de la géométrie de départ. Pour l'optimisation des petits systèmes, le critère de

convergence de la valeur quadratique moyenne du gradient est fixé à 5.10^{-4} Hartree. Pour les grands complexes (hexamannuronates), le critère de convergence est fixé à 10^{-3} Hartree. Le critère de convergence de l'énergie des calculs auto-cohérents est fixé à 10^{-7} Hartree dans les deux cas.

Finalement, on s'intéresse ici à un système organométallique, qui plus est, incluant un biopolymère. Les interactions de Van der Waals ne sont donc pas négligeables. Or la DFT décrit mal les interactions à longue portée. Un terme de dispersion empirique de London est donc ajouté à l'énergie électronique afin de mieux décrire les interactions de dispersion à longue distance.^{11,12}

Pour la convergence des complexes de métaux de transition dans le cadre de l'ADFT, le choix de la grille des intégrations numériques est important. Pour tous les calculs une grille adaptative¹³ d'une finesse de 10^{-7} à 10^{-9} .

Finalement, notons que les mêmes méthodes et paramètres computationnels ont été utilisés pour les calculs QM et QM/MM présentés dans ce travail.

4.2. Modèles

4.2.1. Ratio Alginate/ M^{n+}

La géométrie initiale des complexes avec des cations divalents a été construite sur l'hypothèse que deux unités dimannuronates se lient à un centre métallique essentiellement grâce à un groupement carboxylique (voir Figure 1).

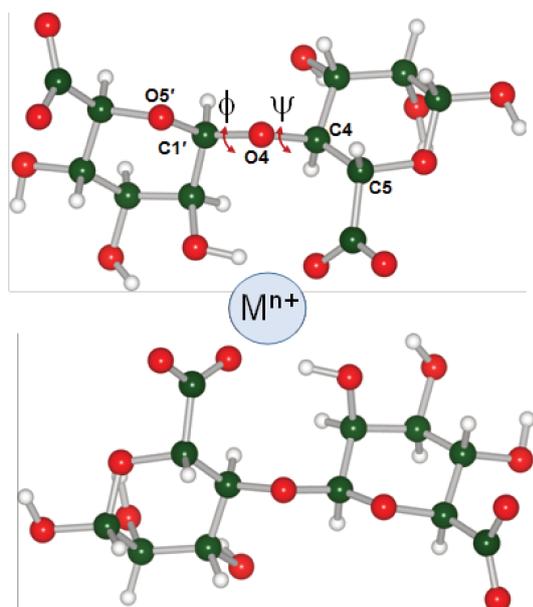


Figure 1 Structure initiale d'un bicomplexe Alg/ M^{n+} . Les deux chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Les atomes définissant les deux angles dièdres caractéristiques ϕ (O5'-C1'-O4-C4) et ψ (C1'-O4-C4-C5) dans une chaîne de mannuronates sont indiqués. Le code à couleurs des atomes est le suivant : rouge pour les oxygènes, vert pour le carbone, jaune pour le sodium, blanc pour l'hydrogène et bleu pour le cation multivalents M^{n+} .

Le ratio alginate/cation métallique a été considéré car de récentes mesures gravimétriques ont révélé qu'un seul ion divalent se liait à deux groupes carboxylates.¹⁴ Un exemple est présenté dans la Figure 1. Le cation métallique est complexé par deux chaînes de mannuronates chacune modélisée par un dimannuronate. Pour cette raison, des modèles où deux cations métalliques seraient liés au même groupe carboxylates n'ont pas été étudiés. Concernant la complexation des cations trivalents (voir Chapitre 4) un cation se liant à une, deux et trois chaînes d'alginate ont été considérés dans l'étude l'enthalpie d'association de chaînes.

4.2.2. Modélisation d'une chaîne d'alginate

Comme présentés dans la section bibliographique, les polymères d'alginate peuvent être composés de blocs M, de blocs G ou de blocs MG. Dans cette thèse des chaînes de mannuronates ont été choisies pour modéliser les chaînes d'alginate. Les polyguluronates ont été expressément omis dans ce travail car des résultats précédents ont montré que les différences au niveau structural et énergétique entre polyguluronate et polymannuronates étaient négligeables,¹⁵ de plus les alginate employées par nos collègues dans MACS sont

composées majoritairement de mannuronates (environ 74% de mannuronates). Les modèles de dimannuronates (deux unités M, Figure 1) ont été établis comme étant le plus petit modèle donnant des résultats fiables concernant les paramètres de complexation¹⁵. Afin d'évaluer l'effet de la taille d'une chaîne d'alginate, ces paramètres ont été évalués pour des complexes avec des modèles d'alginate d'hexamannuronates (6 unités M). Ces modèles d'hexamannuronates sont illustrés dans la Figure 2.

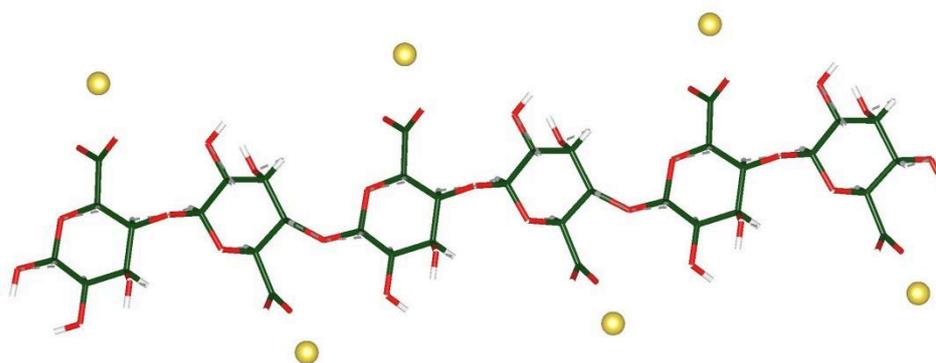


Figure 2 Structure initiale d'un hexamannuronate de sodium modélisant une chaîne d'alginate. Le code à couleurs des atomes est le suivant : rouge pour les oxygènes, vert pour le carbone, jaune pour le sodium et blanc pour l'hydrogène.

Afin de neutraliser électriquement le modèle, des contre-ions Na^+ ont été utilisés. Ce choix de contre-ion correspond à la solution d'alginate de sodium utilisé au départ de la synthèse d'alginate. D'autre part, la présence de ces contre ions sodiques est aussi justifiée par le fait qu'il est possible de penser les solution aqueuse d'alginate comme des chaînes chargées dont les charges sont neutralisées par des contre ions.¹⁶

Comme déjà démontré,¹⁷⁻¹⁹ la conformation des polysaccharides dépend essentiellement des angles de torsions ϕ ($\text{O}5'-\text{C}1'-\text{O}4-\text{C}4$) et ψ ($\text{C}1'-\text{O}4-\text{C}4-\text{C}5$) autour du pont glycosidique (Figure 1). Une *cartographie* de l'énergie potentielle en fonction de (ϕ , ψ) dans une fourchette de 8 kcal/mol et calculée avec la méthode HF, a montré qu'il existe de nombreuses régions de niveau d'énergie basse de l'ordre de 1 kcal/mol aussi bien pour les unités diguluronates (quatre conformères) que dimannuronates (trois conformères).¹⁵ Dans cette étude, les angles de torsion (ϕ , ψ) pour les quatre conformères les plus stables des acides guluroniques sont (60° ; 250°), (20° ; 280°), (320° ; 300°) et (280° ; 180°). Les conformères favorisés pour les unités MM sont celles pour lesquelles les

angles de torsions (ϕ , ψ) sont (347°; 304°), (307°; 344°) et (267°; 24°). L'existence de plusieurs régions de niveau énergétique bas révèle des espaces conformationnels largement accessibles aussi bien pour le pont glycosidiques diaxial (1→4) diaxial que diéquatorial (1→4) dans une fenêtre de 1 kcal/mol. La méthode HF donne lieu à un espace conformationnel plus large que celui obtenu par des méthodes de mécanique ou dynamique moléculaire,^{18,19} où les potentiels de torsion dépendent aussi d'un jeu de paramètres.

Les conformations HF les plus stables ont ensuite été optimisés au un niveau DFT-D.¹⁵ Dans le travail présent, ces structures optimisés de dimannuronates avec $\phi=274$ and $\psi=344^\circ$ ont été utilisées comme géométries initiales. Les trois couples d'angles (ϕ , ψ) dans les structures d'hexamannuronates optimisés sont reportés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Angles de torsions ((ϕ^i , ψ^i), $i=1,\dots,5$) en degrés, autour de la liaison glycosidique dans un modèle optimisé d'alginate tronqué en hexamannuronate au niveau DFT-D.

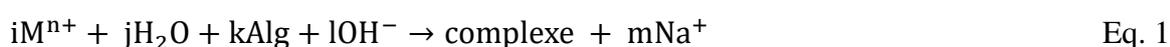
ϕ^1	ψ^1	ϕ^2	ψ^2	ϕ^3	ψ^3	ϕ^4	ψ^4	ϕ^5	ψ^5
276.31	245.16	258.26	242.08	257.39	250.00	265.55	203.80	259.17	255.33

La conformation initiale de toutes les unités mannuronates composant la chaîne d'hexamannuronate est une chaise 4C_1 .

4.3. Paramètres caractéristiques des complexes

Les complexes obtenus après optimisations peuvent être difficiles à décrire surtout lorsque le modèle présente plus de 200 atomes. Il s'agit donc de sélectionner un nombre minimum de grandeurs qui capturent l'essentiel des propriétés des complexes.

Pour l'exploitation des résultats des calculs, nous émettons l'hypothèse que la formation du complexe Alg/M^{n+} suit une réaction chimique dont l'équation de réaction générale est :



M^{n+} est le cation multivalent jouant le rôle de réticulateur lors de la complexation. H_2O est l'eau saturant M^{n+} dans le complexe. Alg est le modèle d'alginate calculé. OH^- et Na^+

sont présents essentiellement pour neutraliser électriquement les modèles calculés et *complexe* représente le complexe Alg/M^{n+} .

D'un point de vue énergétique, on définit l'énergie de liaison E_b en accord avec la réaction précédente comme suit :

$$E_b = \frac{1}{N} [E_{\text{complexe}} - (iE(M^{n+}) + jE(H_2O) + kE(Alg) + lE(OH^-) + mE(Na^+))] \quad \text{Eq. 2}$$

Où N , i , j , k , l et m indiquent le nombre de liaisons formées par un cation, de molécules d'eau, de chaînes d'oligomannuronates, d'ions OH^- et de cations Na^+ impliqués dans le complexe. E_{complexe} , $E(M^{n+})$, $E(H_2O)$, $E(Alg)$, $E(OH^-)$, $E(Na^+)$ représentent l'énergie totale : du complexe optimisé, du cation métallique, d'une molécule d'eau, d'un modèle de chaîne d'alginate, d'un ion hydroxyde et d'un cation de sodium respectivement. Les complexes ayant l'énergie de liaisons E_b la plus négative, sont ceux dont l'interaction entre cations et alginate est la plus forte. Notons que cette énergie de liaison correspond à l'enthalpie de la réaction de formation du cation Alg/M^{n+} à 0K à partir des réactifs pris séparément.

Pour tous les complexes et les cations en jeu, différents états de spin possibles ont été investigués. Les états de spin donnant l'énergie la plus stable pour un complexe donné ont été considérés. Les énergies des cations sont celles correspondant à la structure électronique à l'état fondamental.

4.4. L'Effet de la taille du modèle d'alginate

Pour tester la validité des paramètres méthodologiques que l'on a choisis, on considère des complexes Alg/M^{2+} où les chaînes d'alginate sont des hexamannuronates antiparallèles (Figure 3). Les dimères d'alginate antiparallèles sont stables d'après Plazinski et al.²⁰ et légèrement plus stables que les chaînes parallèles.¹⁵

Dans un premier temps, on a étudié l'effet de la taille des alginate sur l'énergie de liaison de complexes des métaux divalents précédemment étudiés avec des modèles de dimannuronates.¹⁵

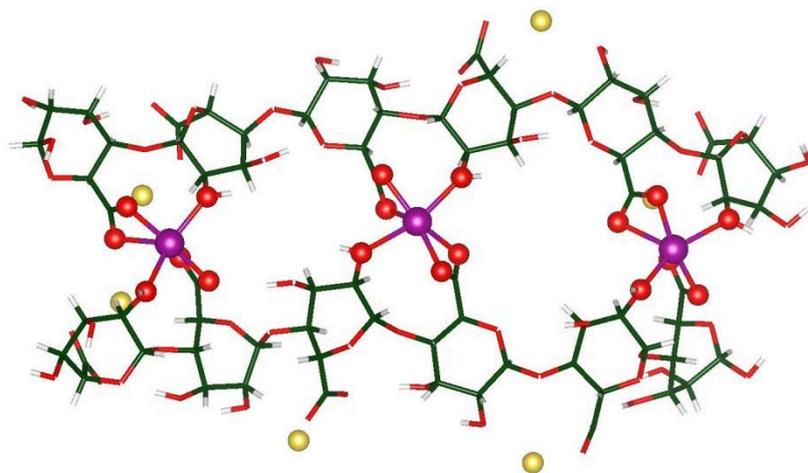


Figure 3 Structure optimisée d'un bicomplexe Alg/M²⁺. Les chaînes d'alginate sont tronquées en hexamannuronates. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et les cations divalents violets.

Dans ces complexes où les chaînes d'hexamannuronates sont orientées de manière antiparallèle (Figure 3), les cations M²⁺ sont placés au milieu de groupements carboxyles des deux chaînes, là où ils sont les plus à même de réagir.²¹⁻²⁷ On modélise ces groupements carboxyles par leur forme déprotonée. Les cations M²⁺ sont : Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺ et Zn²⁺.

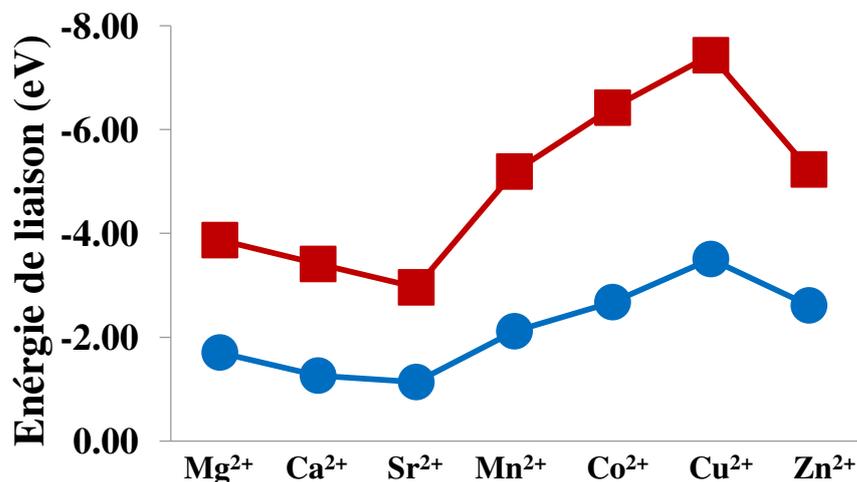


Figure 4 Energies de liaison de bicomplexes Alg/M²⁺ pour des chaînes d'alginate tronquées en hexamannuronates (cercles bleus) et en dimannuronate¹⁵ (carrés rouges). Toutes les énergies sont en eV.

L'énergie totale des cations a été calculée pour différents états de spin afin de déterminer l'état fondamental de ces cations. Il a été trouvé que l'état fondamental de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} et Zn^{2+} est l'état singulet. L'état fondamental de Co^{2+} et Mn^{2+} est le quartet et le sextet respectivement. Sur la Figure 4 seule l'énergie de liaison des complexes à l'état fondamental a été reportée pour chaque complexe.

Pour les complexes de dimannuronates la tendance d'énergies de liaisons est la suivante (Figure 4 en rouge):



Dans les complexes où les chaînes sont représentées par des hexamannuronates, on trouve que seul l'interaction Alg/Zn^{2+} augmente relativement à l'interaction Alg/Co^{2+} (Figure 4) et donne lieu à la tendance suivante :



Le choix d'un hexamannuronate comme modèle d'alginate n'a pas changé la tendance énergétique obtenue de manière significative par rapport à un dimannuronate. Les paramètres des complexes tels que les distances métal-ligand, les énergies de liaisons et les modes de liaisons ne varient pas avec la taille du modèle. Ceci confirme que le dimannuronate peut être utilisé comme modèle d'alginate suffisant.

Généralement, les affinités des alginate pour les cations métalliques estimés expérimentalement sont corrélées avec les rayons ioniques de ces derniers. Ceci s'explique par le fait qu'une interaction purement électrostatique est supposée pour tous les types de cations. Comme cela a déjà été prouvé, une telle assumption n'est pas valide dans le cas de complexes de cations de métaux de transitions.

Les distances moyennes entre cations divalents et oxygènes ligands sont reportées dans la Figure 5 en fonction des rayons ioniques expérimentaux²⁸ des dits cations. Comme suit, $\langle M^{2+} \dots O \rangle$ dans les complexes d'hexamannuronates avec des cations alcalino-terreux (Mg^{2+} , Ca^{2+} et Sr^{2+}) donnent une excellente corrélation avec les rayons ioniques déterminés expérimentalement (Figure 5).

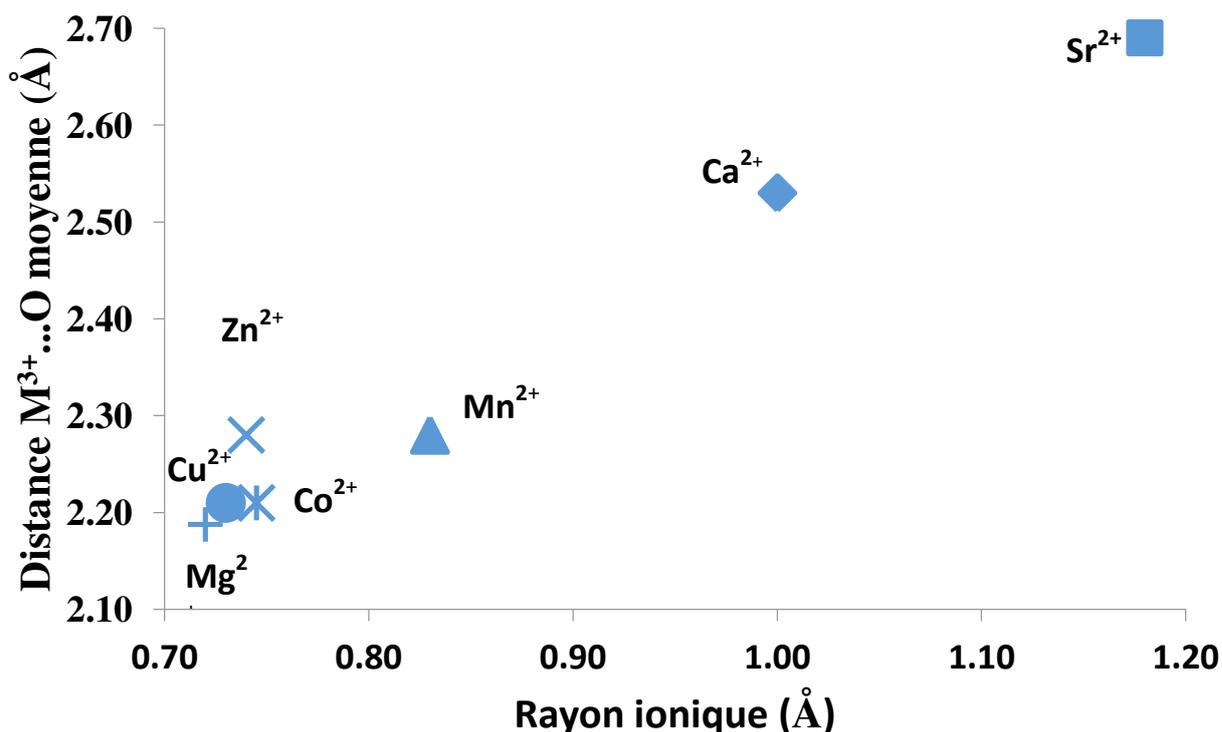


Figure 5 Distance $\langle M^{3+} \dots O \rangle$ moyenne dans un bicomplexe Alg/M²⁺ en fonction des rayons ioniques expérimentaux²⁸. Les chaînes d'alginate sont tronquées en hexamannuronates. Les symboles sont les suivants : le carré pour Sr²⁺, le losange pour Ca²⁺, le triangle pour Mn²⁺, la croix pour Zn²⁺, le cercle pour Cu²⁺, l'étoile pour Co²⁺ et le signe plus pour Mg²⁺. Toutes les valeurs sont en Å.

Ceci n'est pas le cas des métaux de transition comme on peut s'y attendre à cause de leurs liaisons de coordination covalentes nettement plus fortes, ce qui n'est pas le cas des liaisons purement ioniques des cations alcalino-terreux. Le bon accord de la tendance avec les rayons ioniques expérimentaux de Mg²⁺, Ca²⁺ et Sr²⁺, dont la complexation est uniquement électrostatique,¹⁵ confirme les bonnes performances de la méthodologie et des paramètres numériques choisis. Ceci confirme à nouveau que les calculs avec des chaînes 3 fois plus longues n'altèrent pas les conclusions obtenues dans la réf.¹⁵.

4.5. Cations trivalents métalliques : choix, structure électronique et nombre de coordination

Les résultats obtenus pour le mécanisme de la complexation des cations trivalents par les alginates seront discutés dans le chapitre suivant. Les calculs des paramètres des complexes reposent sur une détermination fiable de la polarisation de la densité de spin pour chaque cation dans son état fondamental, le nombre de coordination maximum... Ces résultats préliminaires sont reportés dans la section suivante.

4.5.1 Le Choix des cations

On s'intéresse dans le cadre de cette recherche aux cations trivalents : Al^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , La^{3+} et Sc^{3+} . Les cations Al^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} et La^{3+} ont été naturellement choisis car ils font partis des cations trivalents étudiés pour leur utilisation dans la réticulation d'alginates²⁹⁻³⁵ ce qui montre leur probable intérêt et ce qui en fait une référence à laquelle comparer nos résultats. Sc^{3+} a aussi été choisi afin de compléter la 3^{ème} période tandis qu' As^{3+} a été évité car son nombre de coordination égal à 5, diffère des autres cations et lui confère une réactivité qui le rend très difficilement comparable aux autres cations de la 3^{ème} période.

A l'état atomique, Al, Sc, Cr, Fe, Ga et La ont la structure électronique suivante :

- Al: $[\text{Ne}] 3s^2 3p^1$
- Sc: $[\text{Ar}] 3d^1 4s^2$
- Cr: $[\text{Ar}] 3d^5 4s^1$
- Fe: $[\text{Ar}] 3d^6 4s^2$
- Ga: $[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10} 4p^1$
- La: $[\text{Xe}] 5d^1 6s^2$

L'énergie totale de leurs cations a été calculée pour différents états de spin afin de déterminer leur état fondamental (Tableau 2). Il a été trouvé que l'état fondamental d' Al^{3+} , Ga^{3+} , Sc^{3+} et La^{3+} est l'état singulet. L'état fondamental de Cr^{3+} et Fe^{3+} est le quartet et le sextet respectivement. Ceci est en accord avec la structure électronique de ces cations :

- Al^{3+} : $[\text{Ne}]$
- Sc^{3+} : $[\text{Ar}]$
- Cr^{3+} : $[\text{Ar}] 3d^3$

- Fe^{3+} : $[\text{Ar}] 3d^5$
- Ga^{3+} : $[\text{Ar}] 3d^{10}$
- La^{3+} : $[\text{Xe}]$

Tableau 2 Energie relative en eV des cations : a) Al^{3+} , Sc^{3+} , Ga^{3+} , La^{3+} et b) Cr^{3+} et Fe^{3+} en fonction des différentes multiplicités possibles ($M=2S+1$)

a)

	Multiplicité	
	1	3
Al^{3+}	0,00	79,02
Sc^{3+}	0,00	33,68
Ga^{3+}	0,00	23,12
La^{3+}	0,00	21,92

b)

	Multiplicité			
	2	4	6	8
Cr^{3+}	1,07	0,00	41,34	
Fe^{3+}	3,90	3,42	0,00	73,14

4.5.2 Le Nombre de coordination des cations trivalents

Afin d'établir le nombre de liaisons maximum, des modèles de monocomplexes présentant un cation trivalent, un dimannuronate, 17 molécules d'eau et un ion hydroxyde ont été considérés pour chaque cation trivalent (Figure 6a). Dans ces modèles, les groupements carboxyles du dimannuronate sont tous deux déprotonés. Le cation a été placé près d'un groupement hydroxyle et d'un groupement carboxylate voisins.

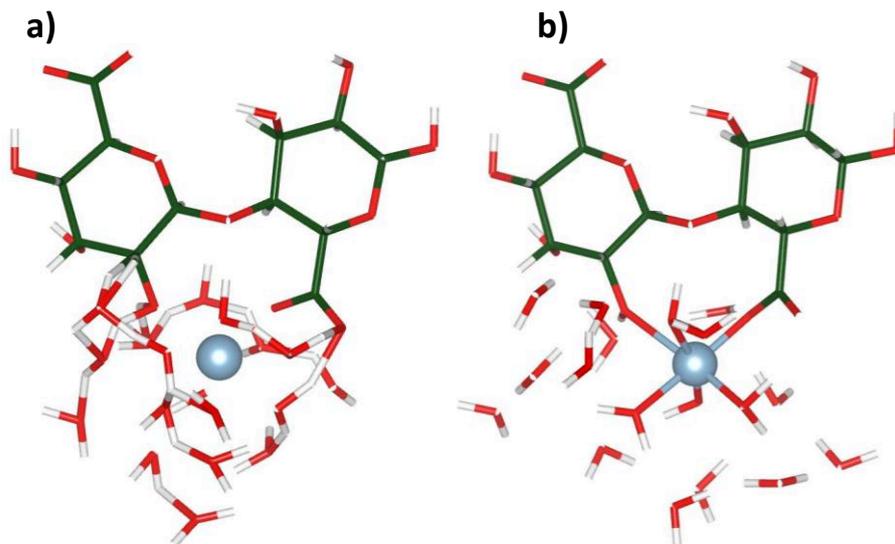


Figure 6 Structures de monocomplexe Alg/M³⁺ utilisées pour calculer le nombre maximum de liaisons par cation avec 17 molécules d'eau et un ion hydroxyde : (a) structure initiale (b) structure optimisée. La chaîne d'alginate est tronquée en dimannuronate. Le code à couleur des atomes est le suivant : rouge pour l'oxygène, vert pour le carbone, bleu pour le cation trivalent et blanc pour l'hydrogène.

Après optimisation des complexes, tous les cations forment une bipyramide dont le centre est le cation métallique et les sommets des atomes d'oxygène, en accord avec ce que prédit la théorie de la répulsion des paires électroniques de la couche de valence (VSEPR). Ainsi, les cations établissent six liaisons comme suit : une avec l'ion hydroxyde, trois avec des molécules d'eau, une avec un oxygène carboxylate et une avec l'oxygène hydroxylique voisin (Figure 6b).

Dans toutes les structures avec des cations non lanthanides, les liaisons les plus courtes sont de l'ordre de 1.8 – 1.9 Å et sont formées avec les ions hydroxydes, suivis par M³⁺...O(COO⁻) de l'ordre de 1.9 – 2.0 Å, M³⁺...O(H₂O) avec 2.0 – 2.2 Å et M³⁺...O(OH) qui fait 2.3 – 2.6 Å. Cette tendance montre que la force d'interaction est corrélée à la densité de charge électrique située sur l'atome d'oxygène lié. L'ion La³⁺ forme des liaisons plus longues de 0.4–0.6 Å que les autres cations, à cause de son rayon ionique nettement plus grand.

Pour les lanthanides, si un atome central utilise l'ensemble de ses orbitales d, s et p, il est capable de faire 9 liaisons. En pratique l'encombrement stérique est tel que ce cas n'existe que pour des atomes centraux tels que le Rhénium lié à 9 hydrogènes. La³⁺ est

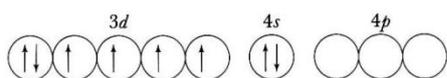
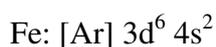
connu pour former jusqu'à 8 liaisons²⁸ et en effet nous trouvons que La^{3+} se lie jusqu'à trois molécules d'eau avec des distances $\text{La}^{3+} \dots \text{O}(\text{H}_2\text{O})$ qui se trouve dans l'intervalle 2.5 – 2.8 Å et à deux $\text{O}(\text{H}_2\text{O})$ avec une longueur de liaison ~ 3.1 Å.

Pour les métaux de transitions on peut expliquer la formation de ces 6 liaisons suivant la théorie de la liaison de valence ('Valence bond theory' en anglais). On montre qu'un ensemble de six orbitales s , p et d peuvent s'hybrider. Les structures octaédriques peuvent être obtenues par les orbitales atomiques hybrides d^2sp^3 (ou sp^3d^2) composées des orbitales $d_{x^2-y^2}$, d_z^2 , s , p_x , p_y et p_z .

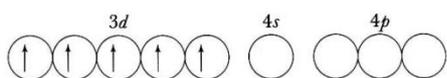
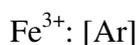
Chacune de ces orbitales peut alors être combinée avec une orbitale du ligand pour former une orbitale liante et une orbitale anti liante chacune de symétrie sigma autour de l'axe métal-ligand. La paire non liante de chaque atome ligand peut alors se placer dans l'orbitale moléculaire liante ainsi formée.

Lorsque les orbitales mises en jeu lors de l'hybridation appartiennent à la couche électronique externe on parle de complexes à orbitales externes sp^3d^2 . Lorsque les orbitales d mises en jeu lors de l'hybridation appartiennent à une couche électronique inférieure on parle de complexes à orbitales internes d^2sp^3 .

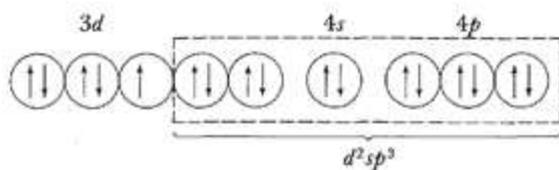
Comme illustration, on peut considérer la liaison métal-ligand du cation Fe^{3+} . Sachant que la structure électronique de l'atome Fe est :



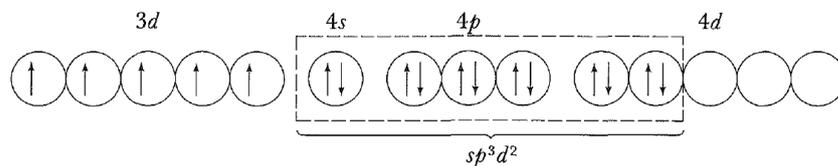
la structure électronique du cation trivalent est:



A présent si l'on assume que 6 ligands O, chacun avec une paire non liante, forme six liaisons covalentes avec les orbitales hybridées du cation on peut avoir un complexe $\text{Fe}(\text{O})_6^{3-}$ à orbitales internes d^2sp^3 de structure:



ou un complexe $\text{Fe}(\text{O})_6^{3-}$ à orbitales externes sp^3d^2 de structure:



4.6. Conclusion

Pour conclure, les paramètres méthodologiques pour l'étude de la force d'interaction entre cation trivalent et alginates ont été présentés. On définit l'énergie de liaison comme paramètre d'étude énergétique des complexes. Cette énergie de liaison peut s'interpréter comme l'enthalpie de la réaction de formation des complexes Alg/M^{n+} à 0K. Comme paramètre géométrique on choisit la distance entre les cations multivalents et les oxygènes ligands environnants. Les chaînes d'alginates sont modélisées par des dimannuronates et des hexamannuronates.

L'optimisation d'hexamannuronates de cations divalents donne des résultats en accord avec les études théoriques d'un point de vue énergétique, et en accord avec les rayons ioniques expérimentaux d'un point de vue géométrique. On peut donc être confiant en ces choix méthodologiques. De plus, on établit que la taille du modèle n'influence pas de manière significative la tendance d'énergie de liaison dans le cas des cations divalents.

Il a été ensuite possible d'établir des premiers résultats concernant les cations trivalents. Tous les cations trivalents sélectionnés, entre autres, pour l'intérêt que leur porte la communauté scientifique forment 6 liaisons. La formation de 6 liaisons peut s'expliquer par la formation de complexes à orbitales externes sp^3d^2 .

Références

- (1) Geudtner, G.; Calaminici, P.; Carmona-Espíndola, J.; del Campo, J. M.; Domínguez-Soria, V. D.; Moreno, R. F.; Gamboa, G. U.; Goursot, A.; Köster, A. M.; Reveles, J. U.; et al. deMon2k. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2 (4), 548–555 DOI: 10.1002/wcms.98.
- (2) Perdew, J. P. J.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77 (18), 3865–3868 DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
- (3) Zhang, Y.; Yang, W. Comment on “Generalized Gradient Approximation Made Simple.” *Phys. Rev. Lett.* **1998**, 80 (4), 890–890 DOI: 10.1103/PhysRevLett.80.890.
- (4) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, 37 (2), 785–789 DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785.
- (5) Dunlap, B. I.; Connolly, J. W. D.; Sabin, J. R. On first-row diatomic molecules and local density models. *J. Chem. Phys.* **1979**, 71 (12), 4993 DOI: 10.1063/1.438313.
- (6) Köster, A. M.; Reveles, J. U.; del Campo, J. M. Calculation of exchange-correlation potentials with auxiliary function densities. *J. Chem. Phys.* **2004**, 121 (8), 3417–3424 DOI: 10.1063/1.1771638.
- (7) Schäfer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. Fully Optimized Contracted Gaussian-Basis Sets for Atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97 (4), 2571–2577 DOI: 10.1063/1.463096.
- (8) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation. *Can. J. Chem.* **1992**, 70 (2), 560–571 DOI: 10.1139/v92-079.
- (9) Wadt, W. R.; Hay, P. J. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82 (1), 284–298 DOI: 10.1063/1.448800.
- (10) Köster, A. M. Hermite Gaussian auxiliary functions for the variational fitting of the Coulomb potential in density functional methods. *J. Chem. Phys.* **2003**, 118 (22), 9943 DOI: 10.1063/1.1571519.
- (11) Wu, Q.; Yang, W. Empirical correction to density functional theory for van der Waals interactions. *J. Chem. Phys.* **2002**, 116 (2), 515–524 DOI: 10.1063/1.1424928.
- (12) Goursot, A.; Mineva, T.; Kevorkyants, R.; Talbi, D. Interaction between n-alkane chains: Applicability of the empirically corrected density functional theory for Van

- der Waals complexes. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3* (3), 755–763 DOI: 10.1021/ct600373f.
- (13) Krack, M.; Köster, A. M. An adaptive numerical integrator for molecular integrals. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108* (8), 3226 DOI: 10.1063/1.475719.
- (14) Agulhon, P.; Robitzer, M.; David, L.; Quignard, F. Structural regime identification in ionotropic alginate gels: Influence of the cation nature and alginate structure. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (1), 215–220 DOI: 10.1021/bm201477g.
- (15) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels: Interaction of diuronate units with divalent cations from density functional calculations. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (6), 1899–1907 DOI: 10.1021/bm300420z.
- (16) Plazinski, W. Binding of heavy metals by algal biosorbents. Theoretical models of kinetics, equilibria and thermodynamics. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2013**, *197–198*, 58–67 DOI: 10.1016/j.cis.2013.04.002.
- (17) Mackie, W.; Perez, S.; Rizzo, R.; Taravel, F.; Vignon, M. Aspects of the conformation of polyguluronate in the solid state and in solution. *Int. J. Biol. Macromol.* **1983**, *5* (6), 329–341 DOI: 10.1016/0141-8130(83)90056-9.
- (18) Braccini, I.; Pérez, S. Molecular basis of Ca²⁺-induced gelation in alginates and pectins: The egg-box model revisited. *Biomacromolecules* **2001**, *2* (4), 1089–1096 DOI: 10.1021/bm010008g.
- (19) Braccini, I.; Grasso, R. P.; Prez, S. Conformational and configurational features of acidic polysaccharides and their interactions with calcium ions: A molecular modeling investigation. *Carbohydr. Res.* **1999**, *317* (1–4), 119–130 DOI: 10.1016/S0008-6215(99)00062-2.
- (20) Plazinski, W. Molecular basis of calcium binding by polyguluronate chains. Revising the egg-box model. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32* (14), 2988–2995 DOI: 10.1002/jcc.21880.
- (21) Bertagnolli, C.; da Silva, M. G. C.; Guibal, E. Chromium biosorption using the residue of alginate extraction from *Sargassum filipendula*. *Chem. Eng. J.* **2014**, *237* (FEBRUARY), 362–371 DOI: 10.1016/j.cej.2013.10.024.
- (22) Li, B.; Dong, Y.; Zou, C.; Xu, Y. Iron(III)-alginate fiber complex as a highly effective and stable heterogeneous fenton photocatalyst for mineralization of organic dye. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53* (11), 4199–4206 DOI: 10.1021/ie404241r.
- (23) Wu, D.; Zhao, J.; Zhang, L.; Wu, Q.; Yang, Y. Lanthanum adsorption using iron oxide loaded calcium alginate beads. *Hydrometallurgy* **2010**, *101* (1–2), 76–83 DOI: 10.1016/j.hydromet.2009.12.002.
- (24) Papageorgiou, S. K.; Kouvelos, E. P.; Favvas, E. P.; Sapalidis, A. A.; Romanos, G.

- E.; Katsaros, F. K. Metal-carboxylate interactions in metal-alginate complexes studied with FTIR spectroscopy. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345* (4), 469–473 DOI: 10.1016/j.carres.2009.12.010.
- (25) Chen, J. P.; Wu, S. Acid/Base-Treated Activated Carbons: Characterization of Functional Groups and Metal Adsorptive Properties. *Langmuir* **2004**, *20* (6), 2233–2242 DOI: 10.1021/la0348463.
- (26) Filipiuk, D.; Fuks, L.; Majdan, M. Transition metal complexes with uronic acids. *J. Mol. Struct.* **2005**, *744–747* (SPEC. ISS.), 705–709 DOI: 10.1016/j.molstruc.2004.11.073.
- (27) Fuks, L.; Filipiuk, D.; Majdan, M. Transition metal complexes with alginate biosorbent. *J. Mol. Struct.* **2006**, *792–793*, 104–109 DOI: 10.1016/j.molstruc.2005.12.053.
- (28) Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, *32* (5), 751–767 DOI: 10.1107/S0567739476001551.
- (29) Gregor, J. E.; Fenton, E.; Brokenshire, G.; Van Den Brink, P.; O’Sullivan, B. Interactions of calcium and aluminium ions with alginate. *Water Res.* **1996**, *30* (6), 1319–1324 DOI: 10.1016/0043-1354(95)00194-8.
- (30) Mouriño, V.; Newby, P.; Pishbin, F.; Cattalini, J. P.; Lucangioli, S.; Boccaccini, A. R. Physicochemical, biological and drug-release properties of gallium crosslinked alginate/nanoparticulate bioactive glass composite films. *Soft Matter* **2011**, *7* (14), 6705 DOI: 10.1039/c1sm05331k.
- (31) Tirgar, A.; Golbabaie, F.; Hamed, J.; Nourijelyani, K. Removal of airborne hexavalent chromium using alginate as a biosorbent. **2011**, *8* (2), 237–244.
- (32) Ibáñez, J. P.; Umetsu, Y. Uptake of trivalent chromium from aqueous solutions using protonated dry alginate beads. *Hydrometallurgy* **2004**, *72* (3–4), 327–334 DOI: 10.1016/j.hydromet.2003.10.009.
- (33) Kratochvil, D.; Pimentel, P.; Volesky, B. Removal of trivalent and hexavalent chromium by seaweed biosorbent. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32* (18), 2693–2698 DOI: 10.1021/es971073u.
- (34) Berner, L. a.; Hood, L. F. Iron Binding by Sodium Alginate. *J. Food Sci.* **1983**, *48* (3), 755–758 DOI: 10.1111/j.1365-2621.1983.tb14891.x.
- (35) Wu, D.; Zhang, L.; Wang, L.; Zhu, B.; Fan, L. Adsorption of lanthanum by magnetic alginate-chitosan gel beads. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2011**, *86* (3), 345–352 DOI: 10.1002/jctb.2522.

CHAPITRE 5

La complexation des cations trivalents par les alginates

Sommaire

5.1. Introduction.....	117
5.2. Mode de liaison et paramètres géométriques clés.....	118
5.2.1. Le cas des monocomplexes	118
5.2.2. Le cas des bicomplexes.....	122
5.2.3. Le cas des tricomplexes.....	125
5.3. L'Effet de l'eau.....	128
5.4. L'effet de l'ion hydroxyde.....	131
5.5. Etude énergétique des complexes Alg/M ³⁺	133
5.5.1. Tendance des énergies de liaisons	133
5.5.2. Enthalpie d'association de chaînes	136
5.6. Analyse de population.....	138
5.7. Comparaison des complexes de cations divalents et trivalents.....	139
5.8. Conclusion	141

5.1. Introduction

Dans cette partie, il s'agit d'étudier la gélification des alginates en réalisant une étude statique des étapes clés du mécanisme de gélification en commençant par une étude des stabilités relatives des complexes formés lors de la gélification. L'approche 'bottom-up' de l'étude multi-échelle des alginates comme modèle de biopolymères débute par une étude à la plus petite échelle pertinente en vue de l'étude du système et du phénomène chimiques d'intérêt. Seuls quelques rares études ont donné une idée plus claire quant à la complexation des métaux trivalents par les alginates.¹⁻³ Néanmoins, la gélification des alginates en présence de cations trivalents semble être très prometteuse pour l'élimination de cations toxiques (Cr³⁺,As³⁺), mais aussi pour l'élaboration de matériaux médicaux à partir de Ga³⁺ et surtout l'élaboration de matériaux aux propriétés catalytiques.⁴⁻⁸ Dans le

présent chapitre, on se concentre sur les modes de liaisons, les énergies de liaisons et la variation d'enthalpie de l'association de chaînes lors de la complexation de polymannuronates aux cations Al^{3+} , Sc^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ga^{3+} et La^{3+} en appliquant des méthodes computationnelles de la mécanique quantique de type DFT-D. Les complexes avec une, deux ou trois chaînes tronquées d'unités β -D-Mannuronique représentées par des dimannuronates ou des hexamannuronates ont été considérés. L'effet de l'eau dans la première sphère de coordination et de la longueur des modèles ont été investigués. L'analyse des populations orbitales a révélé une contribution covalente significative à la coordination pour tous les cations considérés, comme cela a été le cas pour la complexation des cations métalliques divalents de transitions.⁹

5.2. Mode de liaison et paramètres géométriques clés

Dans cette partie, le mode de liaison et les paramètres géométriques clé des complexes Alg/M^{3+} sont présentés ainsi que l'effet de l'eau, du modèle et du nombre de chaînes sur ces paramètres géométriques.

5.2.1. Le cas des monocomplexes

L'étude de Fang et al.¹⁰ Suggère que la première étape dans le mécanisme de gélification des alginate de calcium est la formation d'un monocomplexe impliquant une seule chaîne d'alginate. Les premiers complexes considérés dans cette sous-partie seront donc des monocomplexes présentant une seule chaîne complexant un cation M^{3+} . Dans un premier temps la chaîne d'alginate sera modélisée par un dimannuronate.

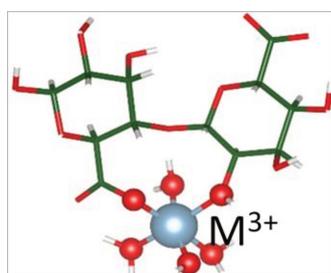


Figure 1 Structure optimisée d'un monocomplexe Alg/M^{3+} en présence de trois molécules d'eau et un ion hydroxyde. La chaîne d'alginate est tronquée en dimannuronate. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges,

les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est bleu.

En se basant sur les résultats préliminaires présentés dans le chapitre précédent on sait que les cations trivalents qui nous intéressent forment six liaisons. D'autre part la neutralité électrique du gel nous impose d'avoir un modèle électriquement neutre.¹¹ Pour concilier ces deux contraintes, les deux groupes carboxyles du dimannuronate sont déprotonés et un ion hydroxyde est placé à proximité des cations trivalents dans la géométrie initiale (Figure 1). De plus, trois molécules d'eau sont aussi placées autour des cations. La première sphère de coordination des cations est ainsi saturée par 6 atomes d'oxygène.

Notons que la déprotonation des groupements carboxyliques est justifiée, par le fait qu'expérimentalement, les pH auxquels la gélification a lieu correspondent à des pH où les groupes carboxyles sont justement sous leur forme carboxylate.

Après optimisation de ces modèles, nous obtenons des structures presque identiques pour tous les cations considérés. Dans ces structures, le centre métallique interagit avec un atome d'oxygène provenant de l'ion hydroxyde, un oxygène carboxylique, un oxygène hydroxylique et trois oxygènes provenant de l'eau. La liaison monodentate avec le groupement carboxylique est systématiquement favorisée.

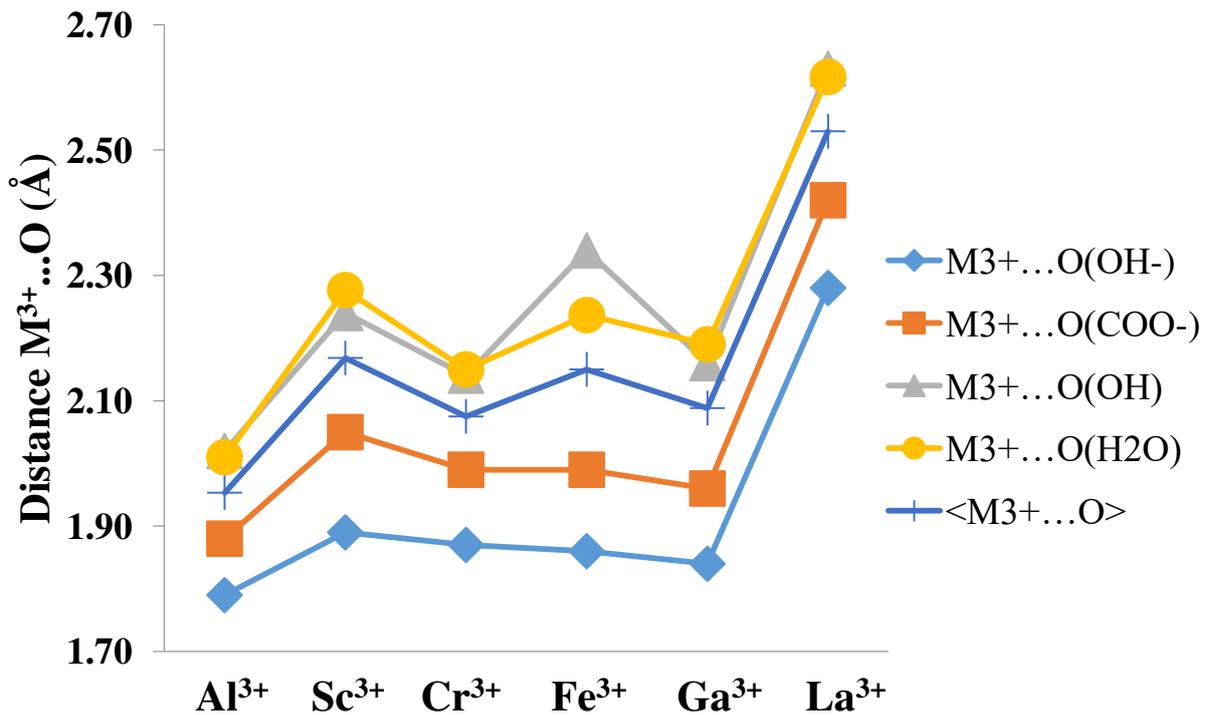


Figure 2 Distances entre les cations trivalents et les différents atomes d'oxygène dans un monocomplexe Alg/M³⁺. La chaîne d'alginate est tronquée en dimannuronate. Le cation est saturé par 3 molécules d'eau et un ion hydroxyde. Les courbes M³⁺...O(OH⁻), M³⁺...O(COO⁻), M³⁺...O(OH) et M³⁺...O(H₂O) correspondent respectivement aux distances entre le cation trivalent et : l'oxygène de l'ion hydroxyde, l'oxygène carboxylique, l'oxygène hydroxylique et l'oxygène aqueux. La courbe <M³⁺...O> donne la distance moyenne entre le centre métallique et les 6 atomes d'oxygène interagissant avec lui. Toutes les distances sont en Å.

Concernant les différentes longueurs des liaisons M³⁺...O (Figure 2), celle-ci suit une tendance générale qui est M³⁺...O(OH⁻) < M³⁺...O(COO⁻) < M³⁺...O(OH) ≈ M³⁺...O(H₂O). Cette tendance n'est pas surprenante et peut s'expliquer qualitativement par des considérations électrostatiques. Ainsi, les atomes d'oxygène les plus chargés négativement, c'est-à-dire O(OH⁻) impliquent l'interaction M³⁺...O la plus forte et donc la distance M³⁺...O la plus courte. Les atomes d'oxygène dans COO⁻ sont conjugués et la charge sur les atomes O(COO⁻) est donc 'partagée' entre les deux atomes d'oxygène carboxyliques, ce qui implique une interaction plus faible et une distance M³⁺...O plus courte. Finalement O(OH) et O(H₂O) ne portent pas de charges négatives donnant donc une interaction encore plus faible avec M³⁺ et les distances M³⁺...O les plus grandes.

Dans tous ces monocomplexes, les centres métalliques, mis à part Fe^{3+} , forment des distances plus courtes d'environ $\sim 0.2 \text{ \AA}$ avec $\text{O}(\text{COO}^-)$ qu'avec $\text{O}(\text{OH})$. La distance $\text{Fe}^{3+} \dots \text{O}(\text{COO}^-)$ est plus courte, elle, de 0.35 \AA que $\text{Fe}^{3+} \dots \text{O}(\text{OH})$. Ce résultat corrèle avec les résultats FTIR de Li et al.³ suggérant que le groupe hydroxyle pourrait même ne pas interagir avec Fe^{3+} . En effet la bande IR de OH dans les molécules d'alginate change très peu lorsque les fibres d'alginate sont coordonnées à Fe^{3+} , contrairement aux bandes assignées au mode d'étirement de C–O dans COO^- . L'intensité des pics observés décroît à la fois pour les bandes symétriques et antisymétriques des bandes d'étirement de C–O et l'apparition d'un nouveau pic, attribué très vraisemblablement au groupements carboxyles de la molécule d'alginate, permet de conclure que le fer coordine plus fortement COO^- .³ Les résultats structuraux prédisent en effet que l'interaction de Fe^{3+} avec $\text{O}(\text{COO}^-)$ serait significativement plus forte qu'avec $\text{O}(\text{OH})$, car la distance $\text{Fe}^{3+} \dots \text{O}(\text{COO}^-)$ est considérablement plus courte que $\text{Fe}^{3+} \dots \text{O}(\text{OH})$.

La distance moyenne $\langle \text{M}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ entre les centres métalliques et les atomes d'oxygène dans leur première sphère de coordination (Figure 2 courbe bleue) suit la tendance : $\text{Al}^{3+} < \text{Cr}^{3+} \approx \text{Ga}^{3+} < \text{Fe}^{3+} \approx \text{Sc}^{3+} \ll \text{La}^{3+}$. La force de coordination est souvent corrélée au rayon ionique des cations, la première intuition a donc été de comparer les distances $\langle \text{M}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ pour chaque cation au rayon ionique de ceux-ci. Il s'avère que la distance moyenne des liaisons pour chaque métal est reliée raisonnablement bien au rayon ionique¹² comme le montre la figure 3. Le rayon ionique le plus court est celui d' Al^{3+} (0.54 \AA) et le plus grand est celui de La^{3+} (1.03 \AA) et Sc^{3+} (0.75 \AA).

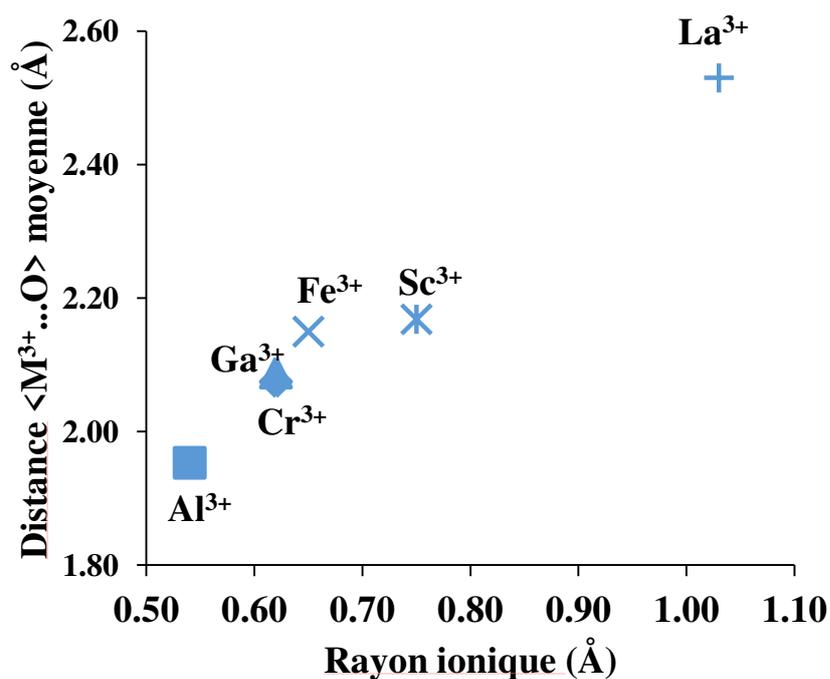


Figure 3 Distances $\langle M^{3+} \dots O \rangle$ moyennes en fonction des rayons ioniques expérimentaux des cations trivalents considérés dans les monocomplexes Alg/M³⁺. Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates et les cations sont saturés par trois molécules d'eau et un ion hydroxyde. Les symboles utilisés sont: carré pour Al³⁺, losange pour Cr³⁺, triangle pour Ga³⁺, croix pour Fe³⁺, étoile pour Sc³⁺ et un plus pour La³⁺. Les rayons ioniques sont pris de la réf.¹²

5.2.2. Le cas des bicomplexes

Les études tentant d'élucider le mécanisme de gélification des alginates,¹³⁻¹⁵ s'accordent à dire que le processus passe par une étape où les chaînes d'alginate forment des dimères liés par des cations multivalents.

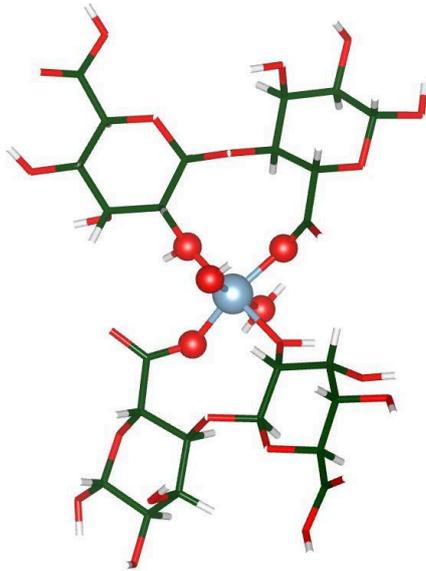


Figure 4 Structure optimisée d'un bicomplexe Alg/M³⁺ en présence de trois molécules d'eau et d'un ion hydroxyde . Les chaines d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est bleu.

Ces complexes peuvent être modélisés par deux dimannuronates antiparallèles (Figure 4). Le cation M³⁺ formant la jonction entre les deux chaines est placé dans la structure initiale entre les deux chaines à proximité des groupes carboxyles. Pour obtenir un modèle électriquement neutre les groupements carboxyles proches de M³⁺ sont déprotonés et un ion hydroxyde est ajouté à proximité de M³⁺. De plus, une molécule d'eau est ajoutée près des cations M³⁺ afin de compléter leurs premières sphères de coordination.

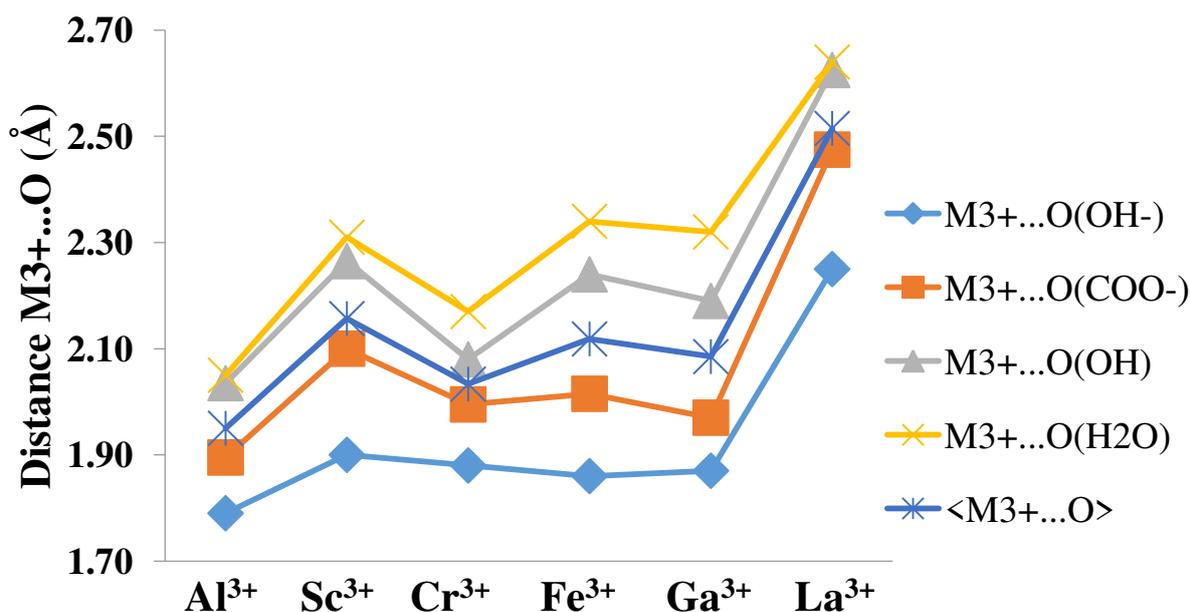


Figure 5 Distances entre les cations trivalents et les différents atomes d'oxygène dans un bicomplexe Alg/M³⁺. Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Les cations sont saturés par une molécule d'eau et un ion hydroxyde. Les courbes M³⁺...O(OH⁻) , M³⁺...O(COO⁻) , M³⁺...O(OH) et M³⁺...O(H₂O) correspondent respectivement aux distances entre le cation trivalent et : l'oxygène de l'ion hydroxyde, l'oxygène carboxylique, l'oxygène hydroxylique et l'oxygène aqueux. La courbe <M³⁺...O> donne la distance moyenne entre le centre métallique et les 6 atomes d'oxygène interagissant avec lui en Å.

Après optimisation, tous les cations forment 6 liaisons avec deux O(OH), deux O(COO⁻) , un O(H₂O) et un O(OH⁻). La³⁺ forme le complexe le moins compact avec une distance moyenne <La³⁺...O> égale à 2,52Å (Figure 5). Les autres bicomplexes sont bien plus compacts avec des distances moyennes <M³⁺...O> allant de 1,95 Å à 2,16 Å pour Al³⁺ et Sc³⁺ respectivement. Les complexes à deux chaînes d'Al³⁺ et Ga³⁺ présentent d'ailleurs des liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de dimannuronates du à cette compacité. Concernant la longueur de liaison M³⁺...O, celle-ci suit une tendance générale qui est M³⁺...O(OH⁻) < M³⁺...O(COO⁻) < M³⁺...O(OH) < M³⁺...O(H₂O) qui est toujours cohérente avec une explication électrostatique. Toutes ces observations restent valides lorsque l'on emploie des modèles plus grands avec deux hexamannuronates au

lieu de deux dimannuronates confirmant que la taille des modèles n'a que peu d'influence sur les paramètres géométriques qui nous intéressent ici.

5.2.3. Le cas des tricomplexes

Il semble que des indications expérimentales claires pour le ratio cations trivalents/oxygènes carboxyliques n'existent pas. Le mode de liaison et les différentes distances $M^{3+}\dots O$ pour un complexe impliquant un cation lié à trois chaînes de dimannuronates ont donc été examinés. Dans ces modèles, le cation peut être saturé par COO^- et OH dans les trois dimannuronates. Les molécules d'eau et d'ion hydroxyde ne sont pas initialement ajoutées à la première ou seconde sphère de coordination. En effet, chaque dimannuronate réagit à priori avec un groupement hydroxyle et un groupement carboxylate, ce qui est suffisant pour saturer les cations et avoir un modèle électriquement neutre.

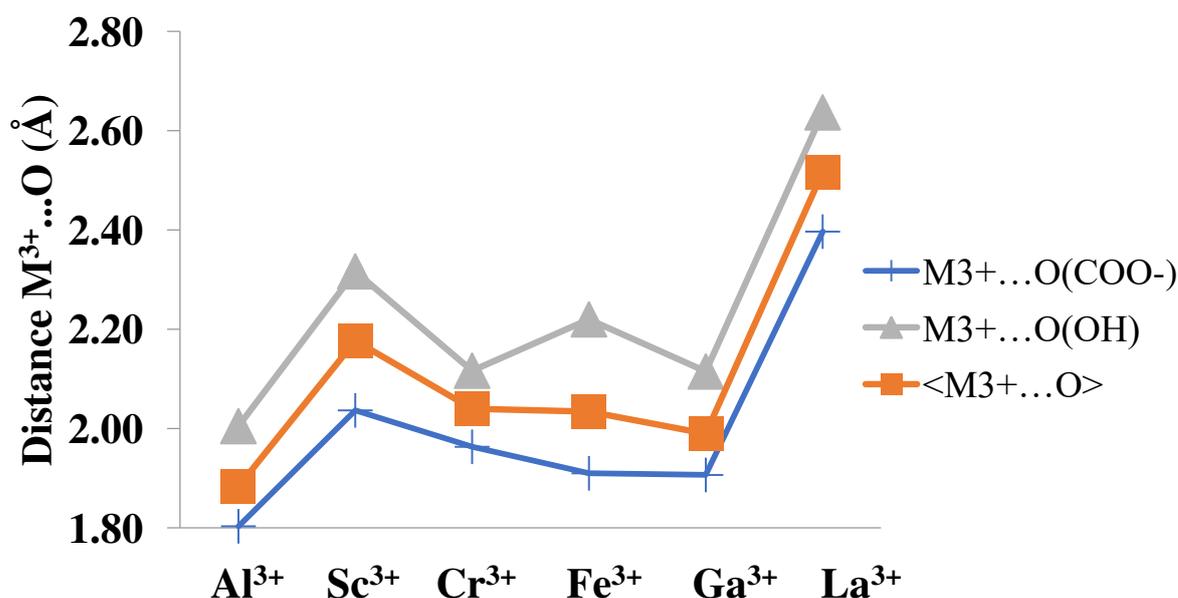


Figure 6 Distances entre les cations trivalents et les différents atomes d'oxygène dans un tricomplexe. Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. $M^{3+}\dots O(COO^-)$ et $M^{3+}\dots O(OH)$ correspondent respectivement aux distances entre le cation trivalent et : l'oxygène carboxylique et l'oxygène hydroxylique. $\langle M^{3+}\dots O \rangle$ est la distance moyenne entre le centre métallique et les 6 atomes d'oxygène interagissant avec lui. Toutes les distances sont en Å.

Après optimisation, le mode de liaison monodentate est établi pour toutes les structures avec trois chaînes. Néanmoins les structures obtenues ne sont pas identiques pour les six cations. Tout d'abord, les liaisons de coordination formées par Al^{3+} , Fe^{3+} et Ga^{3+} avec les oxygènes carboxyliques $\text{M}^{3+}\dots\text{O}(\text{COO}^-)$ sont plus courtes que les liaisons formées par Cr^{3+} , Sc^{3+} et La^{3+} (Figure 6). De plus, le nombre de coordination de ces deux groupes de cations est différent.

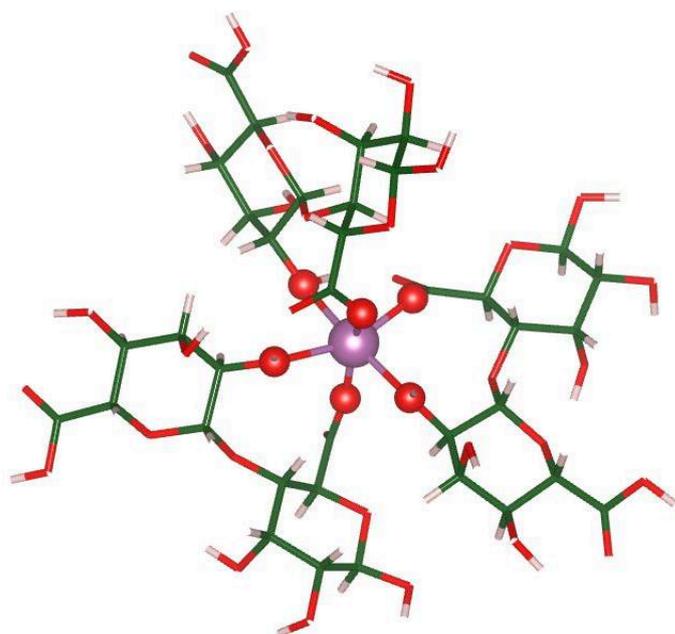


Figure 7 Structure optimisée d'un tricomplexe Alg/ M^{3+} . Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est en violet. Cette structure est représentative des complexes de Cr^{3+} , Sc^{3+} et La^{3+} .

Cr^{3+} , Sc^{3+} et La^{3+} forment 6 liaisons probablement en partie grâce aux liaisons cations-oxygènes carboxyliques plus longues permettant la formation de trois liaisons avec $\text{O}(\text{COO}^-)$ et trois liaisons avec $\text{O}(\text{OH})$ ce qui permet aussi aux trois dimannuronates d'être bien séparés dans l'espace (Figure 7).

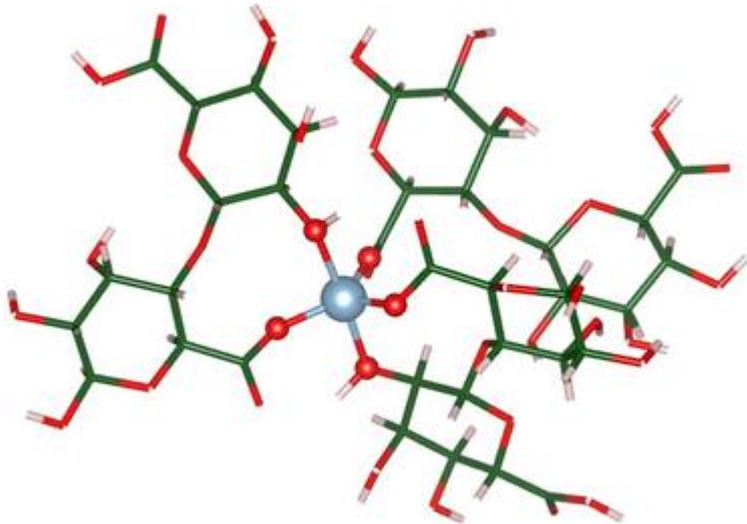


Figure 8 Structure optimisée d'un tricomplexe Alg/M³⁺. Les chaines d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est en bleu. Cette structure est représentative des complexes de Al³⁺, Fe³⁺ et Ga³⁺.

Dans le cas d'Al³⁺, Fe³⁺ et Ga³⁺ seules cinq liaisons sont formées. De plus, pour les complexes de ces même trois atomes, on note la formation de liaisons hydrogène entre deux des trois dimannuronates entrainant leur empilement (Figure 8).

La formation de 5 liaisons par Al³⁺, Fe³⁺ et Ga³⁺ au lieu de 6, pourrait laisser penser à un quelconque changement de réactivité de ces cations insaturés mais l'ajout d'une molécule d'eau dans leur environnement donne lieu à une sixième liaison avec cette molécule d'eau (Figure 9).

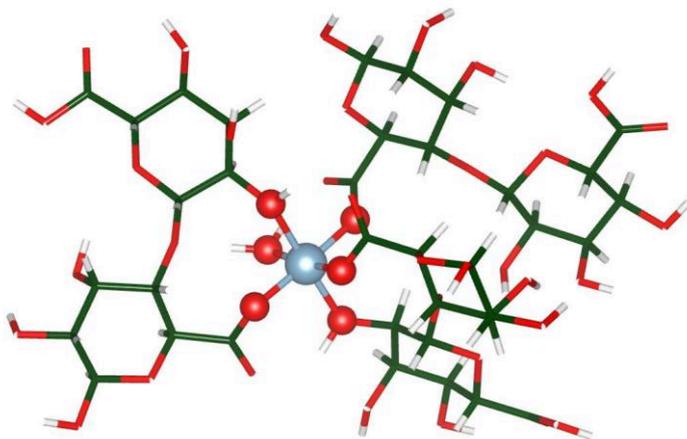


Figure 9 Structure optimisée d'un tricomplexe Alg/M³⁺ en présence d'une molécule d'eau. Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est en bleu. Cette structure est représentative des complexes de Al³⁺, Fe³⁺ et Ga³⁺.

On peut donc conclure que la sous coordination de ces cations insaturés, est dûe en grande partie aux longueurs des liaisons entre ces cations et les oxygène environnants et aux contraintes imposées par les liaisons hydrogènes. Dans ce contexte, les interactions interchaînes via les liaisons hydrogènes stabilisent aussi le complexe.

Notons que pour Cr³⁺, la molécule d'eau ajoutée n'est pas restée dans l'environnement du cation tandis que pour Sc³⁺, la molécule d'eau 'chasse' un oxygène hydroxylique. La³⁺ lui, forme jusqu'à 8 liaisons lorsqu'on ajoute 2 molécule d'eau ce qui est en complet accord avec les données expérimentales.¹² Ceci introduit naturellement la question de l'effet de l'eau sur la géométrie du complexe.

5.3. L'Effet de l'eau

Les modèles de monocomplexes et de bicomplexes évoqués plus tôt contenaient une ou plusieurs molécules d'eau dans l'environnement des cations pour en assurer la saturation. Il serait intéressant de considérer ces mêmes modèles mais en absence d'eau pour en déterminer l'effet. Ces modèles anhydres, sont à priori difficilement représentatifs d'un système chimique réel mais ils nous informent de l'influence de l'eau sur la géométrie des complexes. Dans ces modèles l'anion hydroxyde est tout de même conservé dans le modèle afin d'en maintenir la neutralité électrique.

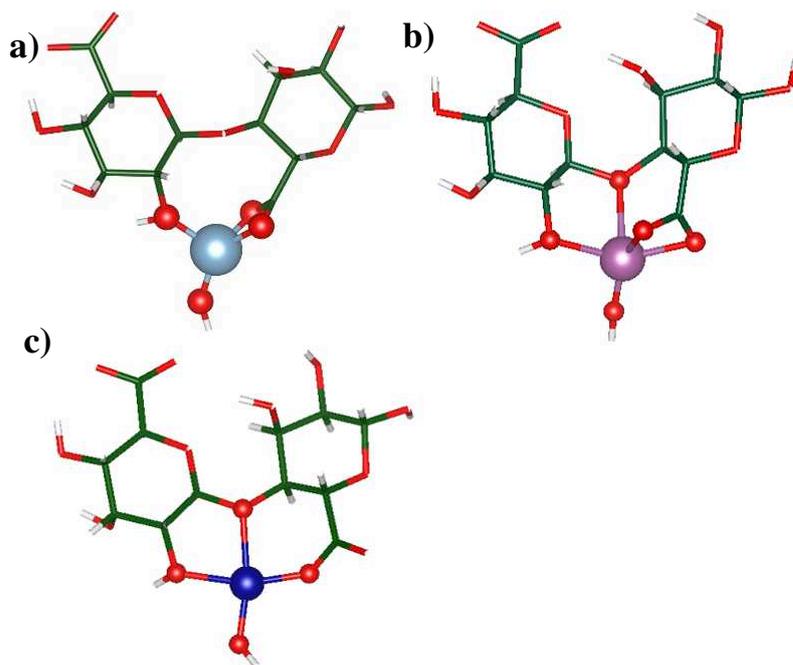


Figure 10 Structure optimisée d'un monocomplexe Alg/M³⁺ en présence d'un ion hydroxyde et en absence d'eau. Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronate. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs, Al³⁺ est bleu clair, Cr³⁺ est bleu foncé, Sc³⁺ est violet. La structure a) Alg/Al³⁺ est aussi représentative des complexes Alg/Fe³⁺, Alg/Ga³⁺ et Alg/La³⁺.

Dans le cas des monocomplexes, après optimisation, tous les cations se lient aux deux atomes d'oxygène carboxyliques (Figure 10 a, b) formant ainsi des liaisons chélates bidentates avec le groupement carboxylique. Seul Cr³⁺ se lie de manière monodentate (Figure 10 c). On remarque aussi que l'oxygène du pont glycosidique est aussi impliqué dans les liaisons de coordinations pour les cations Sc³⁺, Cr³⁺ avec des distances de 2.32 et 2.21 Å respectivement (Figure 10 b, c). En somme, cinq liaisons de coordination sont établies avec Sc³⁺ et quatre pour les autres cations. En effet, en absence de molécules d'eau, les cations trivalents 'cherchent' à remplir leur première sphère de coordination avec tout atome électrodonneur du ligand : O(OH⁻), O(COO⁻), O(OH) et même O(-COC-). On note d'ailleurs une contraction des distances moyennes entre les cations trivalents et les oxygène ligands (Figure 11). Sans surprise, on peut en conclure que la présence d'eau stabilise dans l'absolu les complexes.

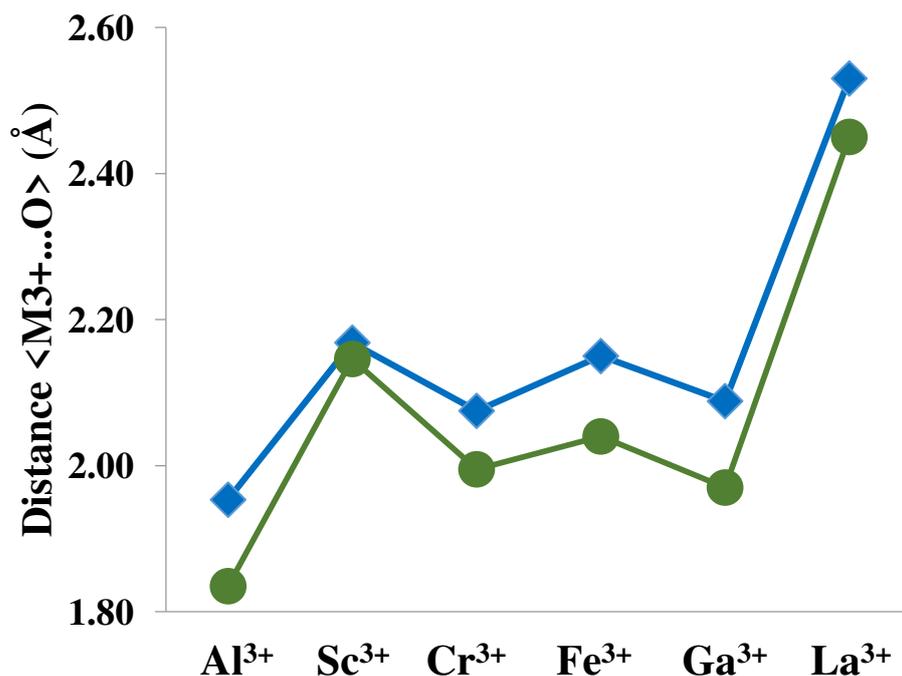


Figure 11 Distances moyenne entre les cations trivalents et les différents atomes d'oxygène environnants dans : un monocomplexe Alg/M^{3+} en présence de trois molécules d'eau et un ion hydroxyde (courbe bleue) et un monocomplexe Alg/M^{3+} en absence d'eau et en présence d'un ion hydroxyde (courbe verte). Toutes les distances sont en Å.

Notons très brièvement que le cas des bicomplexes anhydres a aussi été étudié (Figure 12). Dans ces systèmes le type de liaisons monodentate est à nouveau préféré par tous les cations avec une contraction des longueurs $\text{M}^{3+} \dots \text{O}$ de 0.10 Å. Seul Sc^{3+} se lie de manière monodentate avec un groupement carboxyle et bidentate avec l'autre groupement carboxyle.

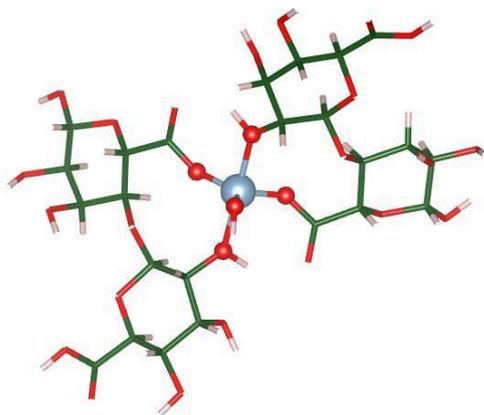


Figure 12 Structure optimisée d'un bicomplexe Alg/M³⁺ en présence d'un ion hydroxyde et en absence d'eau. Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs, M³⁺. Cette structure est représentative d'Al³⁺, Cr³⁺, Fe³⁺, Ga³⁺ et La³⁺.

5.4. L'effet de l'ion hydroxyde

Dans les modèles évoqués précédemment, les cations présentaient un ion hydroxyde dans la première sphère de coordination. Cet ion est présent pour satisfaire la neutralité électrique des modèles. Expérimentalement OH⁻ n'est présent que pour des cations métalliques dont la spéciation est de type M(OH⁻)²⁺ pour les pH d'expérimentation. Ceci peut être vrai pour Fe³⁺ ou Cr³⁺ dont les formes FeOH²⁺ et CrOH²⁺ respectivement, prédominent pour des pH entre 4 et 6. Mais ce n'est probablement pas vrai pour Al³⁺ ou La³⁺ dont les formes cationiques M³⁺ prédominent jusque des pH égal à 5 et 8 respectivement. De plus, au vue des distances M³⁺...O(OH⁻) qui sont clairement les plus courtes dans les modèles de monocomplexes présentés précédemment, il semble que M³⁺ réagisse assez fortement avec OH⁻.

Pour contrôler un éventuel effet de l'ion hydroxyde, des modèles chargés de monocomplexes présentant : un dimannuronate, un cation métallique, quatre molécules d'eau et sans ions hydroxydes ont été optimisés (Figure 13).

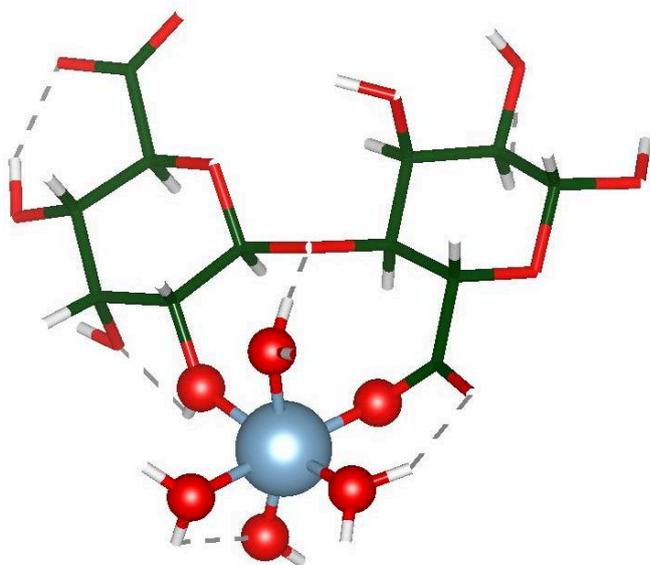


Figure 13 Représentation graphique d'un monocomplexe optimisé Alg/M³⁺ en présence de trois molécules d'eau et un ion hydroxyde. La chaîne d'alginate est tronquée en dimannuronate. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est bleu. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des pointillés gris.

D'un point de vue géométrique, les complexes optimisés obtenus ne diffèrent pas des résultats obtenus avec OH⁻. Le centre métallique est au centre d'une bipyramide à base carrée et il interagit avec les quatre O(H₂O), un O(OH) et un O(COO⁻). D'autre part les distances moyennes <M³⁺...O> ne sont que très légèrement affectées par la présence d'une molécule d'eau remplaçant l'ion hydroxyde (Figure 14). Des résultats similaires ont été obtenus avec les bicomplexes.

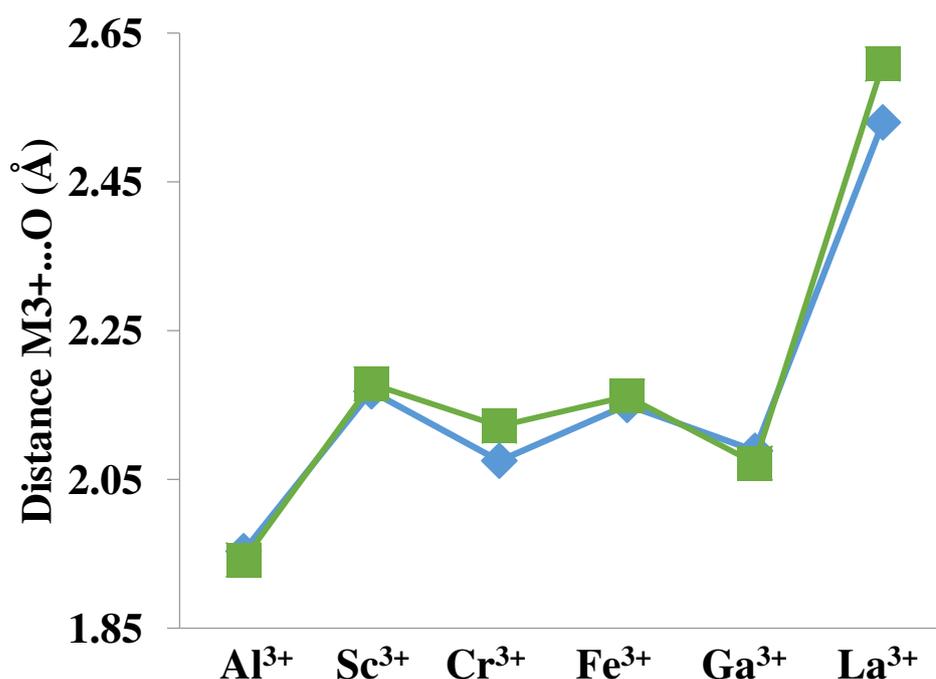


Figure 14 Distances moyennes $\langle M^{3+} \dots O \rangle$ entre les cations trivalents et les différents atomes d'oxygène environnants dans un monocomplexe. Les cations M^{3+} présentent dans leurs environnements quatre molécules d'eau (courbe verte) et trois molécules d'eau et un ion d'hydroxyde (courbe bleue). Les chaînes d'alginate sont tronquées en dimannuronates. Toutes les distances sont en Å.

5.5. Etude énergétique des complexes Alg/ M^{3+}

Les paramètres géométriques clés viennent d'être décrits pour les différents mono-, bi- et tri-complexe des cations trivalents. Les énergies de liaison, E_b , pour tous les modèles. Différents états de spin possibles ont été considérés, en particulier lorsque le cation complexé est un métal de transition. Les complexes les plus stables avec, un deux, trois dimannuronates avec et sans eau sont ceux de l'état singulet pour Al³⁺, Sc³⁺, Ga³⁺ et La³⁺, quartet pour Cr³⁺ et le sextet pour Fe³⁺ comme cela a été le cas pour ces mêmes cations isolés.

5.5.1. Tendance des énergies de liaisons

Les énergies de liaisons, E_b , des cations dans les complexes hydratés avec un, deux et trois dimannuronates et deux hexamannuronates sont présentés dans la Figure 15.

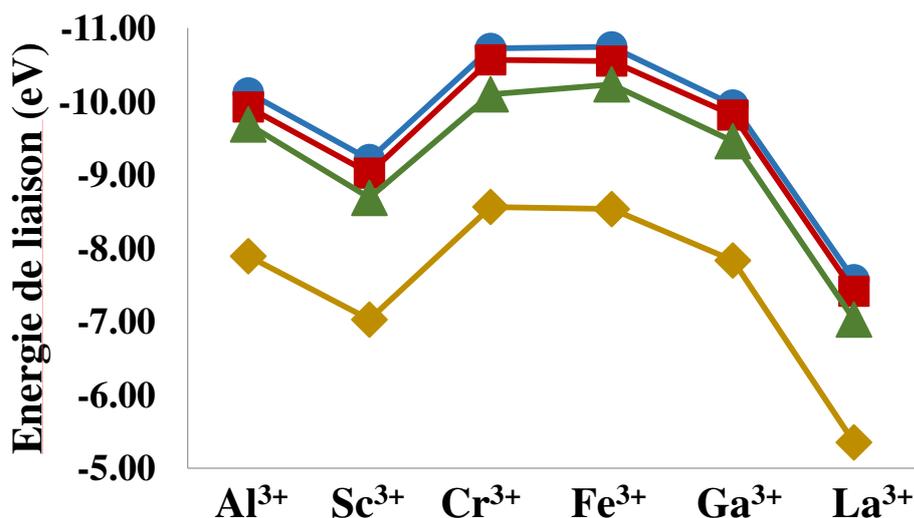


Figure 15 Energies de liaison des complexes Alg/M³⁺ avec un, deux, trois dimannuronates et deux hexamannuronates en présence d'eau dans la première sphère de coordination des cations complexés. Les énergies de liaison pour les complexes avec un dimannuronate, deux dimannuronates, trois dimannuronates, deux hexamannuronates sont dénotées par des cercles bleus, des carrés rouges, des triangles verts et des losanges jaunes respectivement. Toutes les énergies sont en eV.

Les énergies de liaison calculées dans toutes les structures suivent les tendances $Fe^{3+} \approx Cr^{3+} > Al^{3+} \approx Ga^{3+} \gg Sc^{3+} \geq La^{3+}$. Les valeurs des énergies de liaison sont dans l'absolue très proches pour les mono-, bi- et tri- complexes de dimannuronates (Figure 15). L'utilisation d'un hexamannuronate pour la chaîne d'alginate influence la valeur absolue de E_b qui décroît systématiquement d'environ 2 eV par cation mais sans aucun changement de la tendance énergétique. Clairement, cette tendance énergétique $Fe^{3+} \approx Cr^{3+} > Al^{3+} \approx Ga^{3+} \gg Sc^{3+} \geq La^{3+}$ n'est pas inversement corrélée à la tendance de la distance moyenne $\langle M^{3+} \dots O \rangle$ présentée précédemment : $Al^{3+} < Cr^{3+} \approx Ga^{3+} < Fe^{3+} \approx Sc^{3+} \ll La^{3+}$. Ceci présuppose déjà que l'interaction entre alginates et cations trivalents n'est pas purement électrostatique, autrement il y aurait eu une relation du type : $E_b \propto 1/\langle M^{3+} \dots O \rangle$. Ceci est une première évidence pour affirmer qu'il y a un établissement d'une interaction à caractère covalent entre les cations trivalents et les atomes ligands.

Les énergies de liaisons des complexes en absence d'eau (cations insaturés) dans les structures avec une et deux dimannuronates sont reportées dans la Figure 16.

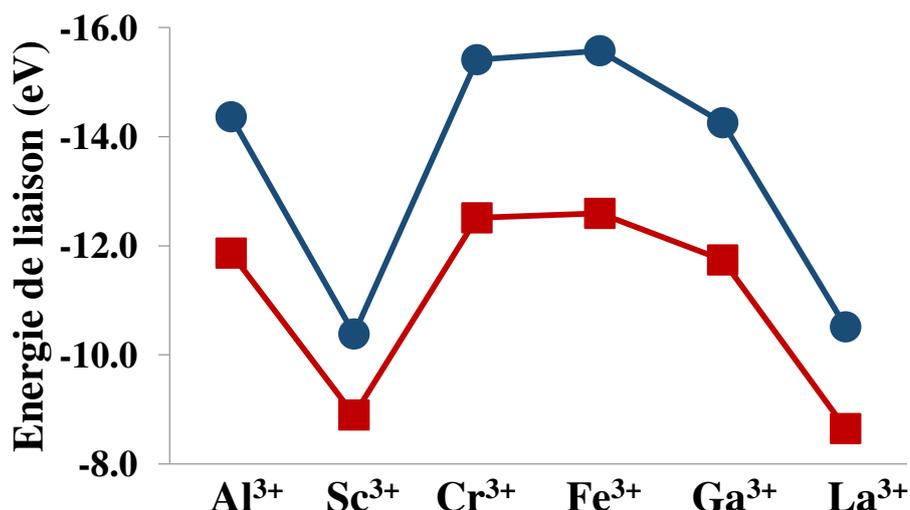


Figure 16 Energies de liaison des complexes avec un et deux dimannuronates sans eau. Les valeurs E_b pour les complexes avec un dimannuronates, deux dimannuronates sont dénotées par des cercles et des carrés respectivement. Toutes les énergies sont en eV.

On remarque tout de suite que les valeurs des énergies d'interaction sont plus négatives en absence d'eau (Figure 16) puisqu'elles sont diminuées d'environ $\sim 3-4$ eV. L'interaction obtenue pour les complexes anhydres est donc plus forte et cela s'explique en grande partie par le fait que les cations forment moins de liaisons de coordination. Rappelons à ce titre les cations forment systématiquement 6 liaisons en présence d'eau et uniquement 4 en absence d'eau. Seul Sc^{3+} forme une exception à cette règle puisqu'il forme 5 liaisons en absence d'eau ce qui explique qu'en terme de tendance on obtient pour les modèles à cations saturés par l'eau : $\text{Fe}^{3+} \approx \text{Cr}^{3+} > \text{Al}^{3+} \approx \text{Ga}^{3+} \gg \text{Sc}^{3+} > \text{La}^{3+}$ tandis que pour les modèles où les cations sont insaturés : $\text{Fe}^{3+} \approx \text{Cr}^{3+} > \text{Al}^{3+} \approx \text{Ga}^{3+} \gg \text{Sc}^{3+} \approx \text{La}^{3+}$

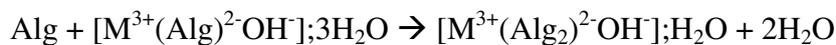
D'autre part, la tendance $\text{Fe}^{3+} \approx \text{Cr}^{3+} > \text{Al}^{3+} \approx \text{Ga}^{3+} \gg \text{Sc}^{3+} \geq \text{La}^{3+}$ est maintenue même dans le cas où l'ion hydroxyde est remplacé par une molécule d'eau (donnant un modèle chargé) dans un mono- ou un bicomplexe. La présence d' OH^- qui peut aussi être considérée comme une représentation d'une spéciation des cations de la forme $\text{M}(\text{OH})_2^+$ au lieu de M^{3+} (à pH plus ou moins basique selon les cations) n'influence donc pas les tendances énergétiques.

Il suit de ces résultats que la tendance de la force de liaison est préservée dans tous les complexes examinés indépendamment du nombre de dimannuronates, de la longueur des chaînes, du mode de liaison des cations, de la saturation des cations trivalents par des

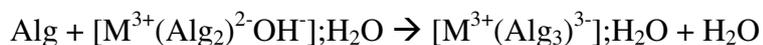
molécules d'eau ou même de la spéciation du cation métallique trivalent. Ainsi, similairement aux résultats existant dans la littérature pour les cations divalents on peut conclure que la tendance de la force de liaison des cations aux alginate est principalement déterminée par des propriétés intrinsèques des cations complexés et en particulier leur structure électronique.¹⁶ Ce résultat est en accord avec le fait qu'expérimentalement, la variation d'énergie libre pour la liaison des ions métalliques par la biomasse algale contenant les groupes fonctionnels carboxylate est linéairement liée à la variation de l'énergie libre de formation des acétates métalliques correspondants.¹⁷

5.5.2. Enthalpie d'association de chaînes

Le processus de gélification des alginate en présence de calcium est étudié dans la littérature^{10,13,15} et évoqué dans le chapitre bibliographique. On s'est proposé d'évaluer la variation d'enthalpie ΔE accompagnant: (1) l'association d'une chaîne d'alginate à un monocomplexe, (2) l'association d'une chaîne d'alginate à un bicomplexe en partant de l'hypothèse que le processus de gélification des alginate en présence de cations trivalents est proche du processus de gélification des alginate en présence de calcium:



Eq.1



Eq.2

Les valeurs de ΔE ont été calculées comme étant la différence entre l'énergie totale des produits et celles des réactifs à l'état fondamental. Dans les équations (1) et (2) Alg est le dimannuronate neutre. $[\text{M}^{3+}(\text{Alg})^{2-}\text{OH}^-];3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{M}^{3+}(\text{Alg}_2)^{2-}\text{OH}^-];2\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{M}^{3+}(\text{Alg}_3)^{3-}];\text{H}_2\text{O}$ correspondent à un mono-, bi- et tri- complexe respectivement.

Les variations d'énergies correspondant à ces deux réactions d'associations de chaînes sont reportées pour tous les cations sur la Figure 17.

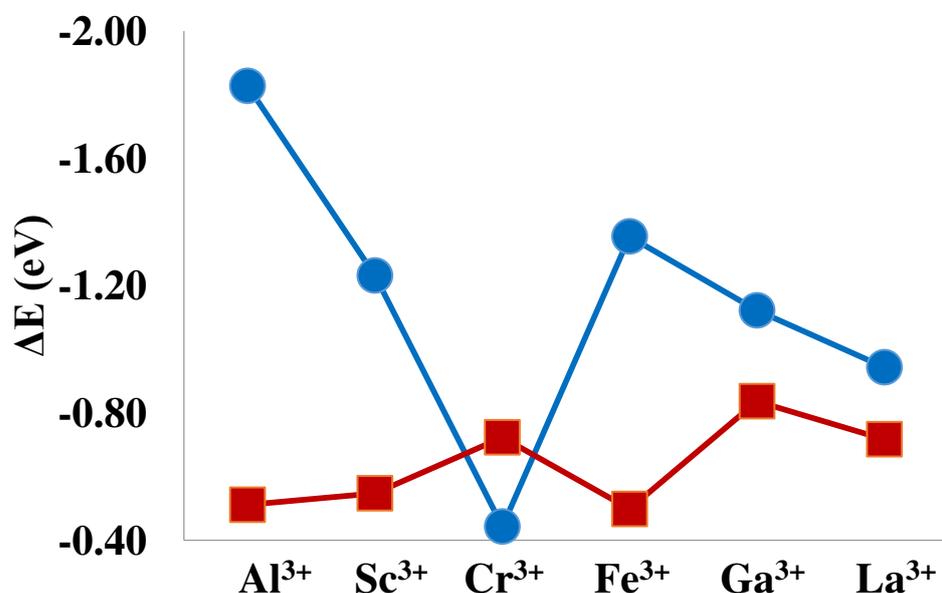


Figure 17 Variation d'enthalpie (ΔE) en eV pour l'addition d'un dimannuronate à un monocomplexe (en bleu) et l'addition d'un dimannuronate à un bicomplexe (en rouge).

Les variations d'enthalpie ΔE sont négatives pour tous les cations que ce soit lors de la formation d'un bicomplexe à partir d'un monocomplexe (Eq.1, Figure 17 courbe rouge) ou pour la formation d'un tricomplexe à partir d'un bicomplexe (Eq.2, Figure 17 courbe bleue). Ceci révèle que la formation de tricomplexes et de bicomplexes à partir de monocomplexes et de bicomplexes, respectivement, est énergétiquement favorable pour tous les cations en phase gazeuse. Par extension, la réticulation des chaînes d'alginate par les cations trivalents (et donc la gélification) est elle aussi prédite comme énergétiquement possible.

La formation de tricomplexes à partir de bicomplexes est encore plus favorisée énergétiquement que la formation de bicomplexes à partir de monocomplexes pour tous les cations sauf pour Cr³⁺ (Figure 17). Ainsi, un rapport de trois groupements carboxylates par cation semble être probable pour les cations trivalents ce qui pourrait expliquer la formation d'une réticulation tridimensionnelle conciliant la formation d'un gel et le fait que la coordination réduit l'habileté d'empilement latéral des dimères.¹⁸

5.6. Analyse de population

Comme conclus de l'analyse des énergies d'interaction pour les différents modèles, la tendance de l'énergie de liaison des cations trivalents étudiés ici ne corrèle pas avec l'inverse du rayon ionique de ces cations métalliques. Ceci indique qu'en plus de l'interaction purement électrostatique il existe une contribution covalente qui pourrait modifier la force de liaison et mener à une petite déviation de la tendance inversement proportionnelle reliant l'énergie de liaison et le rayon ionique (dans le cas de liaisons électrostatiques). Pour confirmer l'établissement d'une liaison à caractère covalent, on a réalisé une analyse de la population de Mulliken pour les dimannuronates de cations trivalents (saturés par une molécule d'eau et une molécule d'hydroxyde).

L'analyse de la population des orbitales a montré dans tous les cas un recouvrement des orbitales atomiques des cations trivalents et des orbitales atomiques des oxygènes ligands provenant des dimannuronates. Dans tous les cas, le recouvrement est approximativement deux fois plus grand avec l'oxygène carboxylique que l'oxygène hydroxylique. La différence est particulièrement prononcée pour les complexes de Fe^{3+} où $0.7 - 0.9e$ ont été obtenues pour les liaisons $\text{Fe}^{3+} \dots \text{O}(\text{COO}^-)$ comparés aux $\sim 0.2e$ des liaisons $\text{Fe}^{3+} \dots \text{O}(\text{OH})$. La contribution de la coordination dans les liaisons d' Al^{3+} et de Ga^{3+} sont très comparables voire plus grandes avec $\text{O}(\text{OH})$ que dans les liaisons impliquant Fe^{3+} . Le recouvrement $\text{Al}^{3+} \dots \text{O}(\text{COO}^-)$ est de l'ordre de $\sim 0.7 e^-$ et le recouvrement de $\text{Al}^{3+} \dots \text{O}(\text{OH})$ est de l'ordre de $\sim 0.4 e^-$. Les résultats de Ga^{3+} , Sc^{3+} , Cr^{3+} et La^{3+} sont comparables.

La composition des orbitales moléculaires issue des optimisations indique que le recouvrement a lieu essentiellement entre les orbitales p des oxygènes ligands et les orbitales frontières des cations trivalents.

Finalement, l'analyse des charges de Mulliken ^{19,20} montre, sans surprise, que le recouvrement des orbitales est accompagné d'un transfert de charge des atomes d'oxygènes ligands vers les cations métalliques. Dans le cas du fer, ce transfert de charge établit essentiellement à partir de $\text{O}(\text{COO}^-)$ est en accord avec les données des analyses XPS établies par Li et al. Dans cette étude il a été montré que lors de la formation d'alginate de fer, l'énergie de liaisons de $\text{Fe}^{3+}2p$ augmente de 0.5 eV par rapport à FeCl_3 tandis que l'énergie de liaisons des orbitales 1s des oxygènes carboxyliques diminuait par rapport aux valeurs obtenues dans les fibres d'alginate avant la coordination du fer.³

5.7. Comparaison des complexes de cations divalents et trivalents

Des complexes Alg/Mⁿ⁺ (n=2,3) où les chaînes d'alginate sont modélisées par deux hexamannuronates antiparallèles ont été optimisés. Les groupements carboxyles qui se font face au milieu des deux chaînes antiparallèles sont déprotonés. Les cations Mⁿ⁺ sont placés à proximité de ces groupements carboxyles là où ils sont les plus à même de réagir.^{3,6,21-25}

Pour rappel, les cations M²⁺ sont : Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺ et Zn²⁺. Les cations M³⁺ sont : Al³⁺, Cr³⁺, Ga³⁺, Fe³⁺, La³⁺, Sc³⁺. Différents états de spin possibles ont été considérés pour chaque complexe, et les énergies reportées dans les lignes qui suivent correspondent aux états de spin les plus stables (Figure 18).

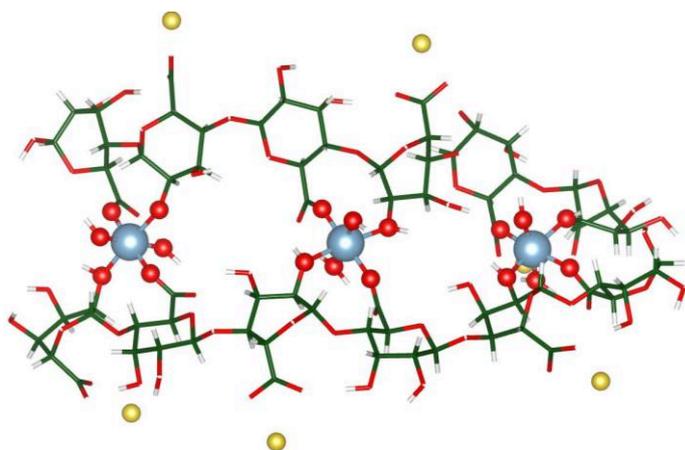


Figure 18 Structure optimisée d'un bicomplexe Alg/M³⁺. Les chaînes d'alginate sont tronquées en hexamannuronates. Les cations sont saturés par une molécule d'eau et un ion hydroxyde. Le code à couleurs des atomes est le suivant : rouge pour les oxygènes, vert pour le carbone, bleu pour le cation, jaune pour le sodium et blanc pour l'hydrogène. Cette structure est représentative des bicomplexes de Al³⁺, Cr³⁺, Ga³⁺, Fe³⁺, Sc³⁺ et La³⁺

En comparant les complexes de cations trivalents (Al³⁺, Cr³⁺, Ga³⁺, Fe³⁺, Sc³⁺ et La³⁺) aux complexes de cations divalents (Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺ et Zn²⁺), il apparaît clairement que la force de complexation, discutée en terme d'énergie de liaison, entre cations trivalents et hexamannuronates (Figure 19) est clairement plus grande qu'entre cations divalents et hexamannuronates (Figure 20).

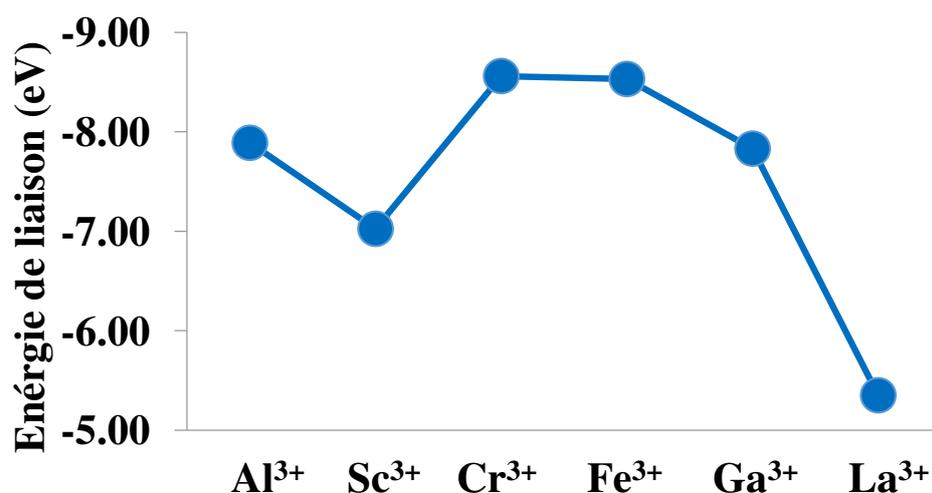


Figure 19 Energies de liaison en eV des bicomplexes Alg/M³⁺. Les chaînes d'alginate sont tronquées en hexamannuronates. Les cations sont saturés par une molécule d'eau et un ion hydroxyde.

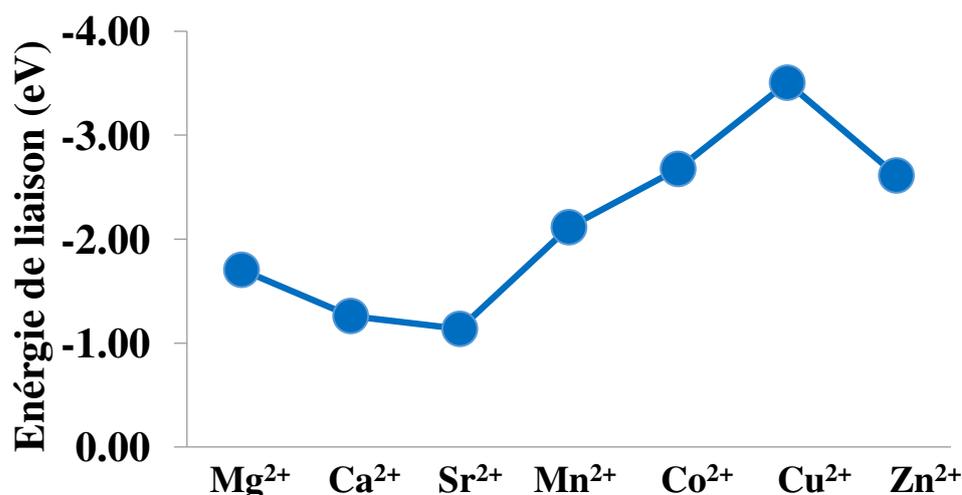


Figure 20 Energies de liaison en eV des bicomplexes Alg/M²⁺. Les chaînes d'alginate sont tronquées en hexamannuronates. Les cations sont saturés par une molécule d'eau et un ion hydroxyde.

Pour les cations trivalents, l'énergie de liaison la plus faible est obtenue pour le complexe d'hexamannuronate de La³⁺ et elle est de -5,35 eV. Cette énergie est 1,84 eV plus basse que l'énergie de liaisons de Cu²⁺ qui est le cation divalent qui forme les liaisons les plus fortes ($E_b(\text{Cu}^{2+})$ est de l'ordre de -3.51 eV).⁹

Cozzi et al.²⁶ ont trouvé suivant trois méthodes expérimentales différentes que l'affinité des alginates pour Al^{3+} est supérieure à celle de Cu^{2+} . Ceci corrèle avec la relation entre les énergies de liaisons trouvées puisque l'énergie de liaison d' Al^{3+} est de -7,89 eV tandis que celle de Cu^{2+} est de -3,51 eV.

La gélification est potentiellement influencée par différents autres facteurs tels que l'hydratation des ions, l'accessibilité des atomes d'oxygène des uronates par les cations dans les conformations des longues chaînes d'alginates, les interactions électrostatiques de longue portée dans le poly-électrolyte, le pH. Pourtant, le fait que l'affinité expérimentale des alginates pour Al^{3+} et Cu^{2+} soit corrélée avec l'énergie de liaison du complexe $\text{Alg}/\text{Al}^{3+}$ et $\text{Alg}/\text{Cu}^{2+}$ suggère que c'est la force de coordination d' Al^{3+} et Cu^{2+} qui a un effet majeur sur le procédé de gélification.

Finalement, notons que Fe^{3+} et Cr^{3+} maintiennent leur état de sextet et de quartet après complexation. On peut donc établir dans le cadre de la théorie de la liaison de valence, que les complexes formés sont des complexes à orbitales externes avec une hybridation sp^3d^2 .

5.8. Conclusion

Les modes de liaisons et les énergies ont été calculés pour les complexes formés d'une, deux et trois chaînes d'alginates tronquées. Dans toutes les structures hydratées une liaison monodentate est établie comme étant le mode de liaison favorable. Les liaisons $\text{M}^{3+}\dots\text{O}(\text{COO}^-)$ obtenues sont plus courtes que les liaisons $\text{M}^{3+}\dots\text{O}(\text{OH})$ suggérant une interaction plus forte entre le centre métallique et l'oxygène carboxylique. La distance moyenne des liaisons pour chaque métal est bien reliée avec le rayon ionique¹² et ce indépendamment de : nombres de chaînes, la présence d'eau ou la longueur des chaînes des modèles, même si l'insaturation des cations tend à diminuer ces distances (dans l'absolu).

Pour tous les complexes étudiés, l'énergie de liaison est négative impliquant que la formation de ces bi-, mono-, et tri- complexes stables est possible. La tendance des énergies d'interaction de liaison $\text{Fe}^{3+} \approx \text{Cr}^{3+} > \text{Al}^{3+} \approx \text{Ga}^{3+} \gg \text{Sc}^{3+} \geq \text{La}^{3+}$ est aussi indépendante : du nombre de chaînes complexant les cations métalliques, de la taille des modèles, de la présence de molécule(s) d'eau saturant les cations et de la spéciation du cation. En somme les paramètres extrinsèques aux cations ne modifient pas la tendance

énergétique et tous les cations trivalents étudiés interagissent plus fortement avec les oxygènes carboxyliques que les oxygènes hydroxyliques. Une contribution covalente significative qui provient essentiellement de la donation de charge des oxygènes ligands carboxyliques vers M^{3+} a été établie grâce à l'analyse des populations orbitales selon le schéma de Mulliken. Cette interaction a un caractère covalent au vue des recouvrements orbitales et s'accompagne d'un transfert de charge de l'oxygène carboxylique vers les cations métalliques trivalents en accord avec les résultats de caractérisation XPS.³ Les résultats issus de réf. ⁹ établissent d'excellentes corrélations entre l'énergie de liaison et l'affinité expérimentale des alginates pour Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} et Zn^{2+} , ce qui a conduit à l'hypothèse que la réticulation des alginates par ces cations divalents de métaux de transition serait essentiellement conduite par la force des liaisons de coordinations covalentes. Par analogie aux résultats obtenus avec les complexes de cations divalents on peut anticiper que l'affinité des alginates pour les cations Al^{3+} , Sc^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ga^{3+} et La^{3+} est liée à la force de liaison entre ces cations et les alginates. Les variations d'enthalpie négatives obtenues pour l'association des chaînes indiquent que la réticulation est un phénomène exothermique et donc énergétiquement favorable. En particulier, l'addition d'une troisième chaîne d'alginate à un cation déjà complexé par deux chaînes est exothermique. La formation de ces tricomplexes peut expliquer la réticulation tridimensionnelle entraînant la gélification des alginates.

Références

- (1) Gregor, J. E.; Fenton, E.; Brokenshire, G.; Van Den Brink, P.; O'Sullivan, B. Interactions of calcium and aluminium ions with alginate. *Water Res.* **1996**, *30* (6), 1319–1324 DOI: 10.1016/0043-1354(95)00194-8.
- (2) Sreeram, K. Studies on the nature of interaction of iron(III) with alginates. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2004**, *1670* (2), 121–125 DOI: 10.1016/j.bbagen.2003.11.001.
- (3) Li, B.; Dong, Y.; Zou, C.; Xu, Y. Iron(III)-alginate fiber complex as a highly effective and stable heterogeneous fenton photocatalyst for mineralization of organic dye. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53* (11), 4199–4206 DOI: 10.1021/ie404241r.
- (4) Sánchez-Rivera, D.; Perales-Pérez, O.; Román, F. R. Removal of inorganic arsenic oxyanions using Ca–Fe(III) alginate beads. *Desalin. Water Treat.* **2013**, *51* (10–12), 2162–2169 DOI: 10.1080/19443994.2012.734693.
- (5) Tirgar, A.; Golbabaie, F.; Hamed, J.; Nourijelyani, K. Removal of airborne hexavalent chromium using alginate as a biosorbent. **2011**, *8* (2), 237–244.
- (6) Bertagnolli, C.; da Silva, M. G. C.; Guibal, E. Chromium biosorption using the residue of alginate extraction from *Sargassum filipendula*. *Chem. Eng. J.* **2014**, *237* (FEBRUARY), 362–371 DOI: 10.1016/j.cej.2013.10.024.
- (7) Mouriño, V.; Newby, P.; Pishbin, F.; Cattalini, J. P.; Lucangioli, S.; Boccaccini, A. R. Physicochemical, biological and drug-release properties of gallium crosslinked alginate/nanoparticulate bioactive glass composite films. *Soft Matter* **2011**, *7* (14), 6705 DOI: 10.1039/c1sm05331k.
- (8) Monakhova, Y.; Agulhon, P.; Quignard, F.; Tanchoux, N.; Tichit, D.; Oise Quignard, F.; Tanchoux, N.; Tichit, D.; Quignard, F.; Tanchoux, N.; et al. New mixed lanthanum- and alkaline-earth cation-containing basic catalysts obtained by an alginate route. *Catal. Today* **2012**, *189* (1), 28–34 DOI: 10.1016/j.cattod.2012.03.072.
- (9) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels: Interaction of diuronate units with divalent cations from density functional calculations. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (6), 1899–1907 DOI: 10.1021/bm300420z.
- (10) Fang, Y.; Al-Assaf, S.; Phillips, G. O.; Nishinari, K.; Funami, T.; Williams, P. A.; Li, A. Multiple steps and critical behaviors of the binding of calcium to alginate. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (10), 2456–2462 DOI: 10.1021/jp0689870.
- (11) Plazinski, W. Binding of heavy metals by algal biosorbents. Theoretical models of kinetics, equilibria and thermodynamics. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2013**, *197–198*, 58–67 DOI: 10.1016/j.cis.2013.04.002.

- (12) Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, 32 (5), 751–767 DOI: 10.1107/S0567739476001551.
- (13) Braccini, I.; Pérez, S. Molecular basis of Ca²⁺-induced gelation in alginates and pectins: The egg-box model revisited. *Biomacromolecules* **2001**, 2 (4), 1089–1096 DOI: 10.1021/bm010008g.
- (14) Fang, Y.; Al-Assaf, S.; Phillips, G. O.; Nishinari, K.; Funami, T.; Williams, P. A. Binding behavior of calcium to polyuronates: Comparison of pectin with alginate. *Carbohydr. Polym.* **2008**, 72 (2), 334–341 DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.08.021.
- (15) Plazinski, W.; Drach, M. The dynamics of the calcium-induced chain-chain association in the polyuronate systems. *J. Comput. Chem.* **2012**, 33 (20), 1709–1715 DOI: 10.1002/jcc.23001.
- (16) Irving, H.; Williams, R. J. P. 637. The stability of transition-metal complexes. *J. Chem. Soc.* **1953**, No. 3192, 3192 DOI: 10.1039/jr9530003192.
- (17) Plazinski, W. Sorption of lead, copper, and cadmium by calcium alginate. Metal binding stoichiometry and the pH effect. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2012**, 19 (8), 3516–3524 DOI: 10.1007/s11356-012-0913-1.
- (18) Sikorski, P.; Mo, F.; Skjåk-Bræk, G.; Stokke, B. T. Evidence for egg-box-compatible interactions in calcium - Alginate gels from fiber x-ray diffraction. *Biomacromolecules* **2007**, 8 (7), 2098–2103 DOI: 10.1021/bm0701503.
- (19) Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *J. Chem. Phys.* **1955**, 23 (10), 1833 DOI: 10.1063/1.1740588.
- (20) Gopinathan, M. S.; Jug, K. Valency. I. A quantum chemical definition and properties. *Theor. Chim. Acta* **1983**, 63 (6), 497–509 DOI: 10.1007/BF00552652.
- (21) Wu, D.; Zhao, J.; Zhang, L.; Wu, Q.; Yang, Y. Lanthanum adsorption using iron oxide loaded calcium alginate beads. *Hydrometallurgy* **2010**, 101 (1–2), 76–83 DOI: 10.1016/j.hydromet.2009.12.002.
- (22) Papageorgiou, S. K.; Kouvelos, E. P.; Favvas, E. P.; Sapalidis, A. A.; Romanos, G. E.; Katsaros, F. K. Metal-carboxylate interactions in metal-alginate complexes studied with FTIR spectroscopy. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345 (4), 469–473 DOI: 10.1016/j.carres.2009.12.010.
- (23) Chen, J. P.; Wu, S. Acid/Base-Treated Activated Carbons: Characterization of Functional Groups and Metal Adsorptive Properties. *Langmuir* **2004**, 20 (6), 2233–2242 DOI: 10.1021/la0348463.
- (24) Filipiuk, D.; Fuks, L.; Majdan, M. Transition metal complexes with uronic acids. *J. Mol. Struct.* **2005**, 744–747 (SPEC. ISS.), 705–709 DOI: 10.1016/j.molstruc.2004.11.073.

- (25) Fuks, L.; Filipiuk, D.; Majdan, M. Transition metal complexes with alginate biosorbent. *J. Mol. Struct.* **2006**, 792–793, 104–109 DOI: 10.1016/j.molstruc.2005.12.053.
- (26) Cozzi, D.; Desideri, P. G.; Lepri, L.; Ciantelli, G. Thin-layer chromatography of metal ions on alginic acid. *J. Chromatogr. A* **1968**, 35, 405–415 DOI: 10.1016/S0021-9673(01)82402-X.

CHAPITRE 6

Etude énergétique des échanges ioniques dans la formation des alginates mixtes

Sommaire

6.1. Introduction.....	147
6.2. Position du problème	148
6.2.1. Protocole expérimental.....	148
6.2.2. Résultats expérimentaux.....	149
6.3. Structure des alginates mixtes	151
6.4. Energies de liaisons	154
6.5. Discussion des premiers modèles	155
6.5.1. Effet de l'ion hydroxyde	155
6.5.2. Effet de l'eau dans la première sphère de coordination.....	158
6.5.3. Choix de la modélisation du Lanthane	159
6.6. Enthalpies de réaction.....	161
6.7. Compensation de charge.....	163
6.8. Conclusion	165

6.1. Introduction

Un des emplois des gels d'alginate au sein de notre laboratoire est la synthèse de précurseurs pour l'élaboration d'oxydes bimétalliques utilisés comme catalyseurs basiques dans diverses réactions. La voie de synthèse exploite l'aptitude des alginates à échanger les cations de complexés. Les résultats présentés dans ce chapitre concernent l'échange de Cu^{2+} et de La^{3+} . Le travail expérimental effectué par A. Duarte, N. Tanchoux, et F. Quignard¹ a révélé d'intéressants résultats : le taux d'échange est de 50% quel que soit le gel initial employé (Alg/La^{3+} ou Alg/Cu^{2+}). Ce résultat peut être aisément expliqué par nos calculs théoriques de la force de liaisons, révélant des énergies d'interaction proches pour les deux cations (voir Chapitre 5, Figures 19 et 20). Afin de gagner plus de recueillir plus d'informations concernant l'enthalpie d'échange, des

calculs additionnels avec des modèles de plus grandes échelles contenant des cations mixtes ont été effectués. Ceci apporte aussi des informations additionnelles concernant les structures et les interactions de deux chaînes d'alginate tronquées en hexamères avec des cations de charges et de natures chimiques différentes. Les enthalpies d'échanges cationiques sont approximées par l'énergie de liaison entre alginate et cations étant donnée la température nulle dans les calculs DFT-D. Par souci de clarté, le chapitre contient d'abord les explications du protocole expérimental et les résultats de la procédure des échanges cationiques, gracieusement fournis par Alysson Duarte (équipe MACS, ICGM). Nous sommes aussi très reconnaissants envers A. Duarte, N. Tanchoux et F. Quignard de notre équipe MACS pour toutes les discussions fructueuses. Les résultats théoriques et leurs discussions suivent les descriptions expérimentales. L'étude des structures $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ et $[\text{Cu}^{2+}\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_2(\text{Alg})_2]$ permet de établir la flexibilité des chaînes d'alginate s'adaptant même aux contraintes imposées par la complexation de cations de natures différentes. Dans ces modèles La^{3+} est saturé par OH^- et H_2O comme lors du chapitre 4. L'étude des énergies de liaisons et surtout de l'influence de OH^- et H_2O dans les complexes de lanthane nous permettra de conclure que pour avoir des résultats comparables entre complexes de cuivre et complexes de lanthane (purs ou mixtes) il est préférable que le lanthane n'ait pas d'ion hydroxyde. Grâce aux modèles $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, $[\text{La}^{3+}_3(\text{Alg})_2]$, $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_2]$ et $[\text{Cu}^{2+}\text{La}^{3+}_2(\text{Alg})_2]$ où le lanthane est 'nu', on montrera que les enthalpies de réactions d'échange cationiques du lanthane et du cuivre sont presque nulles ce qui explique les taux d'échange de 50%. Finalement nous verrons que l'échange d'un Cu^{2+} par un La^{3+} peut s'expliquer par la formation de tricomplexes autour du lanthane ou la présence de NO_3^- en solution.

6.2. Position du problème

6.2.1. Protocole expérimental

Dans un premier temps, une solution d'alginate de sodium (74% de mannuronates) est ajoutée goutte à goutte dans une solution de nitrate de lanthane très riche en La^{3+} . Au contact de la solution de lanthane les gouttes d'alginate se gélifient grâce à la réticulation enclenchée par La^{3+} . Après 24H, les billes d'alginate de lanthane sont récupérées par percolation et on considère que les billes sont saturées en lanthane. Ces billes sont plongées dans trois solutions de cuivre de concentrations différentes : 8.25mM (33%),

12.5mM (50%), 16.5mM (66%) et 25mM (100%). 100% correspondant à la quantité de cuivre théorique exacte nécessaire pour gélifier la quantité d'alginate présente dans les billes. Durant cette étape, un phénomène d'échange a lieu et les ions Cu^{2+} remplace en partie les ions La^{3+} dans les billes d'alginate. Le même protocole est réalisé en formant d'abord des billes saturées en cuivre que l'on plonge dans des solutions de lanthane. Les billes d'alginate mixtes sont ensuite récupérées, séchées et calcinées pour obtenir des catalyseurs basiques bimétalliques. Ce matériau calciné est ensuite analysé par analyse dispersive en énergie (EDX).

Le contrôle des propriétés de ce catalyseur bimétallique passent par le contrôle des proportions des deux métaux formant le catalyseur. Et de fait, la maîtrise de la synthèse des catalyseurs bimétalliques passe par la compréhension de l'échange de cations entre le gel d'alginate de lanthane et la solution de cuivre.

6.2.2. Résultats expérimentaux

L'analyse EDX permet de tracer les courbes d'affinité pour les matériaux mixtes synthétisés à partir de billes d'alginate saturées en lanthane (Figure 1) et pour les matériaux mixtes synthétisés à partir de billes d'alginate saturées en cuivre (Figure 2). Les courbes d'affinités sont tracées pour les différents bains où a lieu l'échange (33%, 50%, 66% et 100%).

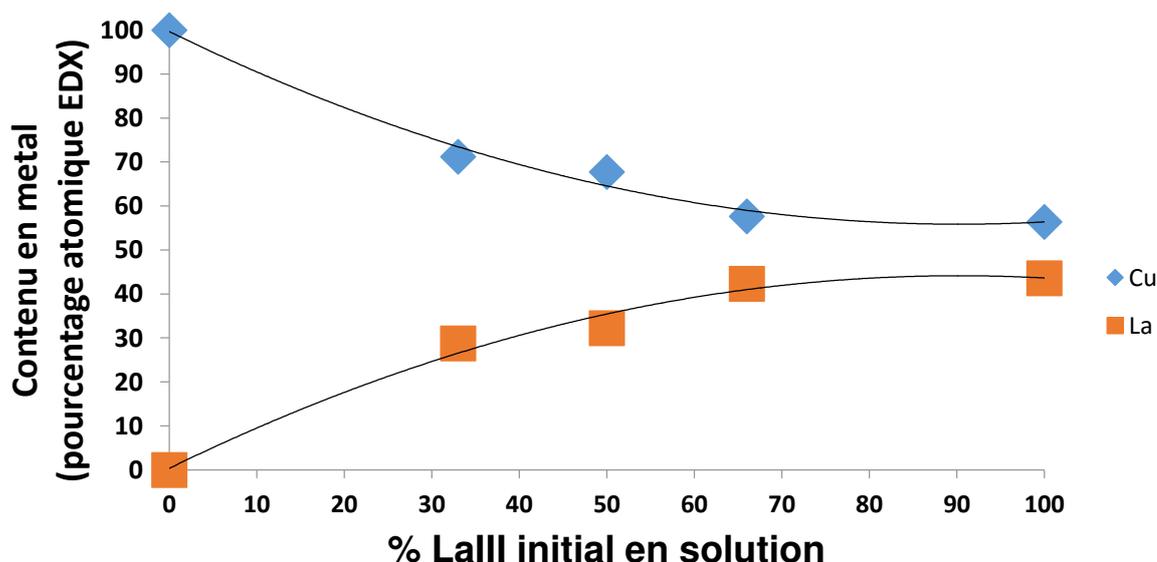


Figure 1 Billes d'hydrogel d'alginate de lanthane échangé dans des solutions de nitrate de cuivre (figure gracieusement fournie par A. Duarte)

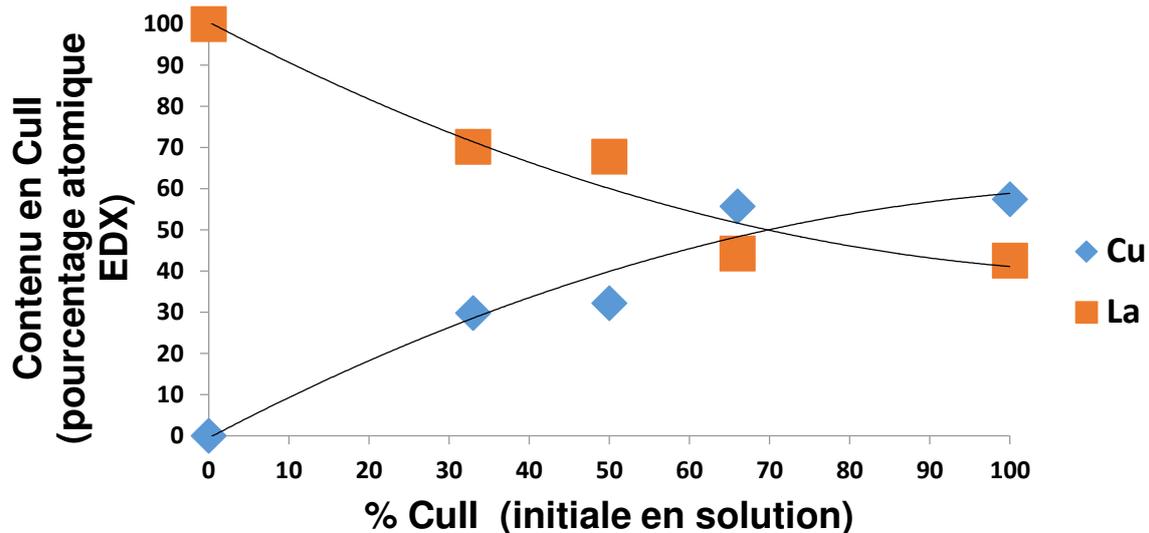


Figure 2 Billes d'hydrogel d'alginate de cuivre échangé dans des solutions de nitrate de lanthane (figure gracieusement fournie par A. Duarte)

Comme le montre les courbes d'affinités, à la fin des 4 bains successifs l'échange atteint un équilibre où les matériaux sont composés d'environ 50% de chacun des métaux. Ce résultat reste valide que l'on parte de billes d'alginate saturées en Lanthane où le lanthane est remplacé par le cuivre, ou que l'on parte des billes d'alginate saturées en cuivre avec un échange par le lanthane. Quel phénomène explique que les alginate ont la même affinité pour le cuivre et le lanthane ?

D'autre part, les mesures expérimentales montrent que lors de l'échange du cuivre par le lanthane (ou vice versa), les échanges se font dans des proportions 1:1, c'est-à-dire qu'un cation de cuivre remplace un cation de lanthane et vice versa. Ce résultat est contre intuitif, car la différence de charge entre Cu^{2+} et La^{3+} laisserait penser que trois cations de cuivre seraient remplacés par deux cations de lanthane. Comment expliquer ce ratio 1 :1 ?

Les différentes questions posées concernent à nouveau l'interaction entre alginate et cations multivalents. Cette interaction est comme nous l'avons déjà évoqué, idéalement modélisée par des approches quantiques. La méthode computationnelle utilisée pour établir les résultats présentés dans ce chapitre sont les mêmes que pour les résultats obtenue pour les complexes avec 1 seul type de cation (chapitre 5) et décrites dans le chapitre 4.

6.3. Structure des alginates mixtes

L'étude des complexes d'alginates mixtes nécessite des modèles d'alginate assez grands pour avoir le nombre de sites actifs nécessaires permettant la complexation d'au moins deux cations différents. On a donc eu recours à des modèles incluant deux chaînes d'hexamannuronates complexant trois cations, nous permettant ainsi d'avoir des complexes avec :

- trois cations de Cu^{2+}
- trois cations de La^{3+}
- 2 cations de La^{3+} et un cation Cu^{2+}
- 1 cation de La^{3+} et deux cations Cu^{2+}

Dans tous ces modèles, les chaînes d'hexamannuronates sont orientées de manière antiparallèle, les trois cations sont placés au milieu des deux chaînes faisant ainsi la jonction entre les deux chaînes. Chaque cation est localisé de sorte à avoir un groupement carboxyle et un groupement hydroxyle de chaque chaîne dans son environnement. Les groupements carboxyliques environnants les cations sont tous déprotonés. La présence de cations Na^+ compense la différence de charge entre groupements carboxyliques et cations métalliques. Tous les modèles considérés sont présentés dans la Figure 3. Les Figure 3a et Figure 3b, représentent les structures optimisées des complexes purs contenant uniquement Cu^{2+} et La^{3+} respectivement. Les structures dans les Figure 3c et Figure 3d sont celles avec $2\text{Cu}^{2+} : 1\text{La}^{3+}$ et $2\text{La}^{3+} : 1\text{Cu}^{2+}$, respectivement.

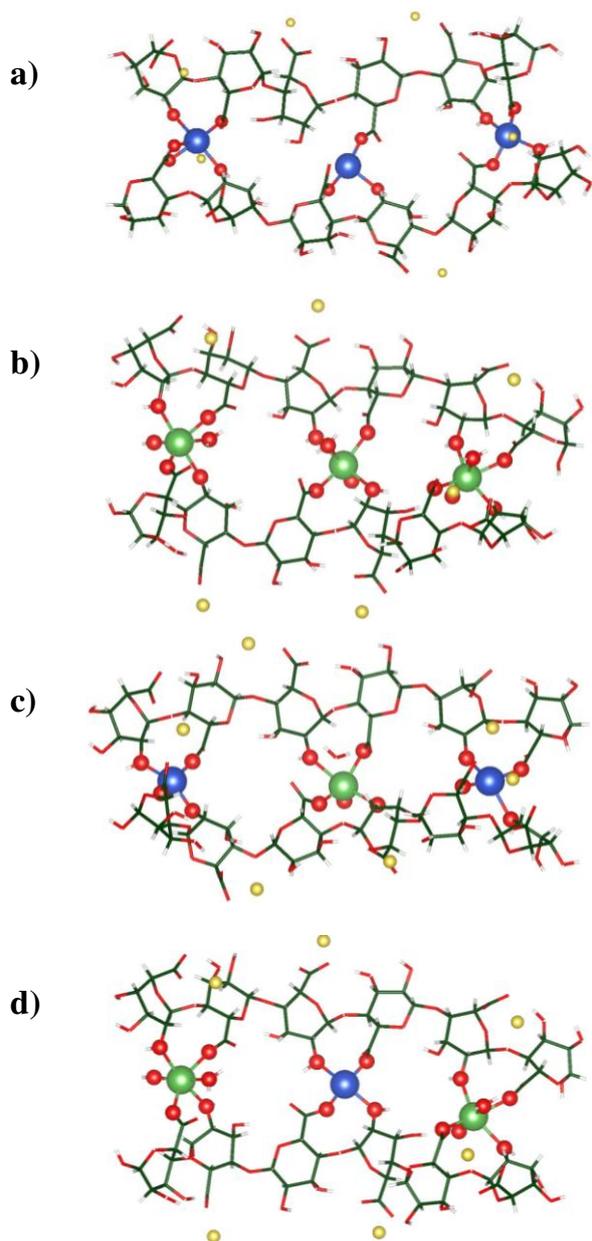


Figure 3 Structures optimisées de bicomplexes purs : a) de Cu^{2+} , b) de La^{3+} et de bicomplexes mixtes c) de La^{3+} et de Cu^{2+} (un cation La^{3+} pour deux cations Cu^{2+}), d) de La^{3+} et de Cu^{2+} (deux cations La^{3+} pour un cation Cu^{2+}). Les chaînes d'alginate sont tronquées en hexamannuronates. La^{3+} est saturé par un ion hydroxyde et une molécule d'eau. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, le sodium est jaune, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs, le cuivre est en bleu et le lanthane en vert clair.

Les multiplicités de spin des structures à l'état fondamental sont égales à : 4 pour le bicomplexe pur d'hexamannuronate de Cu^{2+} , 1 pour le bicomplexe pur d'

hexamannuronate de La^{3+} , 3 pour le bicomplexe mixte d'hexamannuronate de La^{3+} et de Cu^{2+} ($1\text{La}^{3+}:2\text{Cu}^{2+}$) et 2 pour le bicomplexe mixte d'hexamannuronate de La^{3+} et de Cu^{2+} ($1\text{La}^{3+}:2\text{Cu}^{2+}$).

Le bicomplexe pur d'hexamannuronate de Cu^{2+} (Structure $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, Figure 3a) a les caractéristiques suivantes : les cations Cu^{2+} forment en moyenne 4 liaisons en se liant à des atomes d'oxygène hydroxyliques ou carboxyliques. On obtient aussi bien des modes de liaisons bidentates que monodentates avec les groupements carboxylates. Avec une distance $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ moyenne de 2,13 Å, la distance moyenne entre le cuivre et les atomes d'oxygène carboxyliques est plus courte que la distance moyenne entre le cuivre et les atomes d'oxygène hydroxyliques (2,06 Å et 2,23 Å respectivement) signe d'une interaction plus forte entre le cation métallique et l'atome d'oxygène carboxylique.

Le complexe de lanthane pur (structure $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, Figure 3b), contient aussi un ion hydroxyde et une molécule d'eau dans l'environnement des cations La^{3+} afin de saturer leurs première sphère de coordination, de neutraliser la charge électrique positive supplémentaire (par rapport à Cu^{2+}) et d'obtenir des résultats comparables aux résultats du chapitre 5. Après optimisation, les lanthanes forment systématiquement six liaisons formant une structure octaédrique dont les sommets sont formés par : deux oxygènes hydroxyliques, deux oxygènes carboxyliques, un oxygène provenant de l'eau et un oxygène de l'ion hydroxyde. La distance $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ moyenne est de 2,51 Å. Cette distance moyenne est supérieure à la distance $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ moyenne étant donnée la différence de rayons ioniques entre les deux cations (0,57 Å pour Cu^{2+} et 1,032 pour La^{3+} Å).²

Le système avec un seul cation de lanthane et deux cations de cuivre à l'état triplet (structure $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$, Figure 3c) a aussi été optimisé. Après relaxation, le cation de lanthane établit cinq liaisons formant une structure pyramidale à base carrée, 'délaissant' la molécule d'eau. Dans ce même complexe, les cations de cuivre établissent eux 4 liaisons formant une structure presque planaire. La distance $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ moyenne est de 2,47 Å ce qui correspond à une contraction des longueurs négligeable de 0.04 Å par rapport au complexe de lanthane pur. En ce qui concerne la distance moyenne $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ elle est de 2,18 Å ce qui correspond à une élongation négligeable de 0.05 Å par rapport au complexe de cuivre 'pur'. En considérant cette structure comme étant la structure $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$ dans laquelle un cation La^{3+} substitue un cation Cu^{2+} on peut dire

que cet échange de cation n'entraîne pas de modifications géométriques autour des cations est ceci est permis par la flexibilité des chaînes d'alginate.

Dans la structure mixte optimisée contenant 2 La^{3+} et 1 Cu^{2+} (structure $[\text{Cu}^{2+}\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_2(\text{Alg})_2]$ à l'état doublet (Figure 3d), La^{3+} forme six liaisons tandis que Cu^{2+} en forme quatre. Les distances moyennes entre cations et atomes d'oxygène ligands sont identiques aux distances obtenus dans les complexes 'purs'. Ainsi la distance moyenne $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ est de 2,14 Å et la distance moyenne $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ est de 2,51 Å. **Ceci confirme que la flexibilité des chaînes d'alginate absorbe les contraintes introduites par les cations et permet aux cations d'avoir localement le même environnement géométriquement dans un complexe mixte ou pur.**

6.4. Energies de liaisons

Les expériences (voir plus haut) donnent des courbes d'affinités qui permettent d'établir une affinité analogue des alginates pour le cation lanthane et le cation cuivre (Figure 1 et Figure 2). On émet l'hypothèse qu'identiquement aux cations divalents³, il est très probable que l'affinité des alginates pour les cations trivalents soit directement fonction de la force de l'interaction entre cations multivalents et chaînes d'alginate (évaluée par l'énergie de liaison).

A partir de l'énergie totale des structures optimisées que l'on vient de présenter on détermine l'énergie de liaison E_b de chacun de ces complexes. Les valeurs de ces énergies d'interaction sont reportées dans le Tableau 1 suivant.

Tableau 1 Energie de liaison en eV des différents modèles de complexes d'alginate purs et mixtes

Complexe	$[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$	$[\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_3(\text{Alg})_2]$	$[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$	$[\text{Cu}^{2+}\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_2(\text{Alg})_2]$
Liaisons de Cu^{2+}	5+3+4		4+4	4
Liaisons de La^{3+}		6+6+6	5	6+6
Nombre de liaisons total	12	18	13	16
Energie de liaison (eV)	-4,06	-5,43	-5,01	-5,09

Les énergies de liaison couvrent une fourchette de valeurs de 1.4 eV. Dans le complexe de lanthane pur $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^2_3(\text{Alg})_2]$, La^{3+} est complexé plus fortement que Cu^{2+} dans le complexe de cuivre pur $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$ puisque les énergies de liaisons sont respectivement de -5,43 eV et -4.06 eV. Les complexes mixtes $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^2_+(\text{Alg})_2]$ et $[\text{Cu}^{2+}\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^2_2(\text{Alg})_2]$ ont des énergies de liaison intermédiaires soit -5,01 eV et -5,09 eV, respectivement, différant par moins de 10 meV.

D'après ces modèles, l'écart entre les énergies d'interaction des complexes de cuivre et de lanthane est de 1,37 eV. Cet écart est élevé au vue des énergies d'interaction considérées et ceci semble dans un premier temps ne pas corroborer l'hypothèse que l'affinité des alginates équivalente pour le lanthane et le cuivre soit directement liée à la force de l'interaction entre ces cations et les chaînes d'alginates.

6.5. Discussion des premiers modèles

6.5.1. Effet de l'ion hydroxyde

Dans les modèles que l'on vient de présenter, les cations lanthanes sont saturés par une molécule d'eau et une molécule d'hydroxyde comme cela a été le cas dans le chapitre précédent. Auparavant la présence d'ion hydroxyde se justifiait par le fait que tous les cations comparés présentaient un ion hydroxyde et par la nécessité de construire des modèles électriquement neutre (l'ion hydroxyde neutralisant une des charges électrique du cation trivalent). Or, dans la situation présente, la présence d'hydroxyde est quelque peu problématique. Expérimentalement, le pH est environ égal à 3 – 4 dans les solutions où les échanges de cations ont lieu. Or à ces pH-là, le Lanthane ne présente pas d' OH^- d'après son diagramme de spéciation (Figure 4). De fait la présence d' OH^- dans l'environnement de La^{3+} représenterait plus la situation d'une réaction pour des solutions à des pH plus basiques.

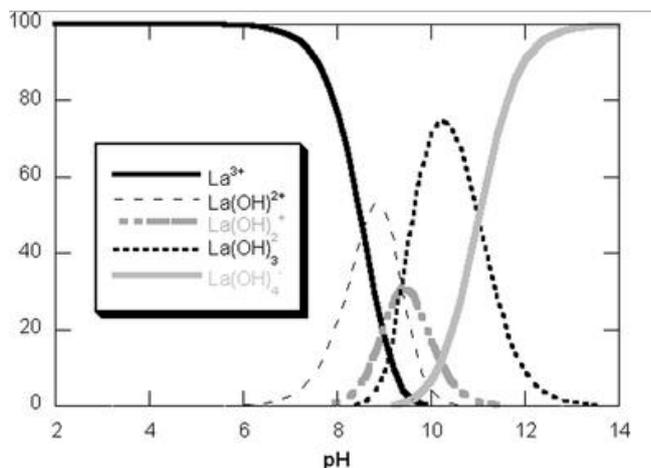


Figure 4 Influence du pH sur la spéciation de lanthane (graphique de réf. ⁴, constantes de réf. ⁵)

D'autre part, il a été déjà mentionné dans le chapitre traitant de l'interaction des cations trivalents avec les alginate que les cations métalliques trivalents réagissent fortement avec les ions hydroxydes. Cela ne posait pas de problèmes dans le chapitre précédent, dans la mesure où, dans une série de structures données si tous les cations étaient saturés par un ion hydroxyde, cela stabilisait les modèles dans l'absolu, mais ne changeaient pas les tendances. Or ici, dans la structure de lanthane $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, les cations lanthane interagissant avec les deux hexamannuronates possèdent dans leur première sphère de coordination, un ion hydroxyde et une molécule d'eau, tandis que dans $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, les cations cuivre qui joignent les deux chaînes sont 'nus'.

A quel point la présence d'hydroxyde dans le modèle influence-t-elle les résultats énergétiques ?

Pour répondre à cette question, il suffit de comparer l'énergie de liaison d'un complexe où La^{3+} est saturé par OH^- et H_2O (la structure $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$) et d'un modèle où La^{3+} est saturé par deux molécules d'eau que l'on nommera $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})_2^{3+}(\text{Alg})_2]$.

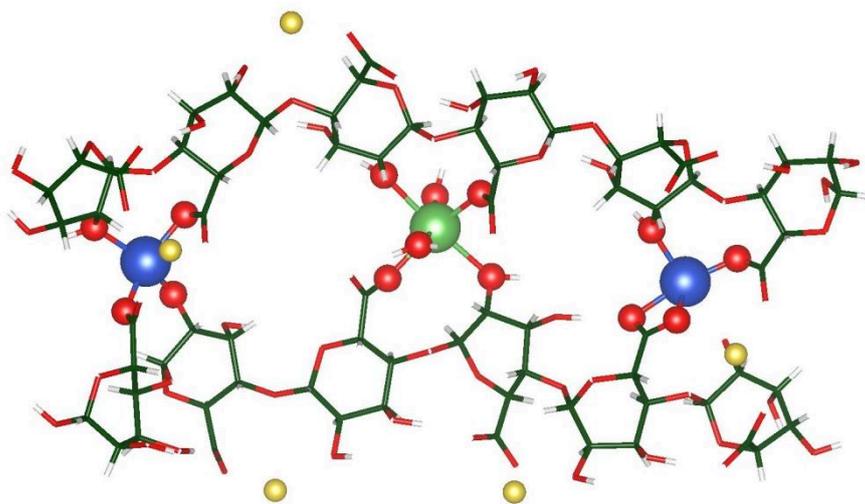


Figure 4 Structure optimisée d'un bicomplexe mixte d'hexamannuronate de La^{3+} et de Cu^{2+} (deux cations Cu^{2+} pour un cation La^{3+}). Le cation lanthane est saturé par deux molécules d'eau. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, les atomes d'hydrogène blancs, le cuivre est en bleu, le sodium est jaune et le lanthane est en vert clair.

Après optimisation (figure 4), la structure $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})_2^{3+}(\text{Alg})_2]$ donne des distances $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ et $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ de 2,53 Å et 2,14 Å respectivement. Ces distances sont presque égales à celles obtenues pour $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ (2,47 Å et 2,18 Å pour $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ et $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ respectivement).

Mais d'un point de vue énergétique, les choses sont différentes : l'énergie de liaison de la structure $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})_2^{3+}(\text{Alg})_2]$ est :

$$Eb([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})_2^{3+}(\text{Alg})_2]) = -3.91 \text{ eV}$$

alors que

$$Eb([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]) = -5.01 \text{ eV}.$$

Cet écart d'énergie de liaison n'est pas négligeable et la présence d'un ion hydroxyde baisse considérablement l'énergie de liaison. La question est alors de savoir s'il convient dorénavant de choisir le modèle en présence ou en absence d' OH^- . Dans la mesure où le cuivre lui ne possède pas d'ion hydroxyde dans son environnement on opte pour des modèles où La^{3+} n'en possède pas non plus.

6.5.2. Effet de l'eau dans la première sphère de coordination

Un dernier détail quant à la modélisation des complexes et en particulier du cation Lanthane est à aborder. Quid de l'effet de l'eau dans la première sphère de coordination du cation lanthane ?

A nouveau il s'agit d'utiliser la structure $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ comme référence et de la comparer cette fois ci à une structure (figure 5) où la molécule d'eau n'est pas présente dans l'environnement de La^{3+} c'est la structure $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ représentée dans la Figure 5. Ce complexe inclut donc : deux hexamannuronates, deux cations de cuivre et un cation de lanthane en présence d'un ion hydroxyde mais sans molécule d'eau.

L'énergie de liaison de $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ est de :

$$E_b([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]) = -4.97\text{eV}.$$

Cette valeur est quasiment égale à

$$E_b([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]) = -5.01\text{eV}$$

ce qui permet de conclure que la présence d'une molécule d'eau dans la première sphère de coordination n'a pas d'effet en termes de stabilisation énergétique. Cette absence d'effet est aussi vraie d'un point de vue géométrique puisque les distances $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ et $\langle \text{Cu}^{2+} \dots \text{O} \rangle$ dans $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ sont de 2,48 Å et 2,17 Å respectivement. Ces distances sont égales aux distance obtenues pour $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}(\text{Alg})_2]$ soit 2,47 Å et 2,18 Å respectivement.

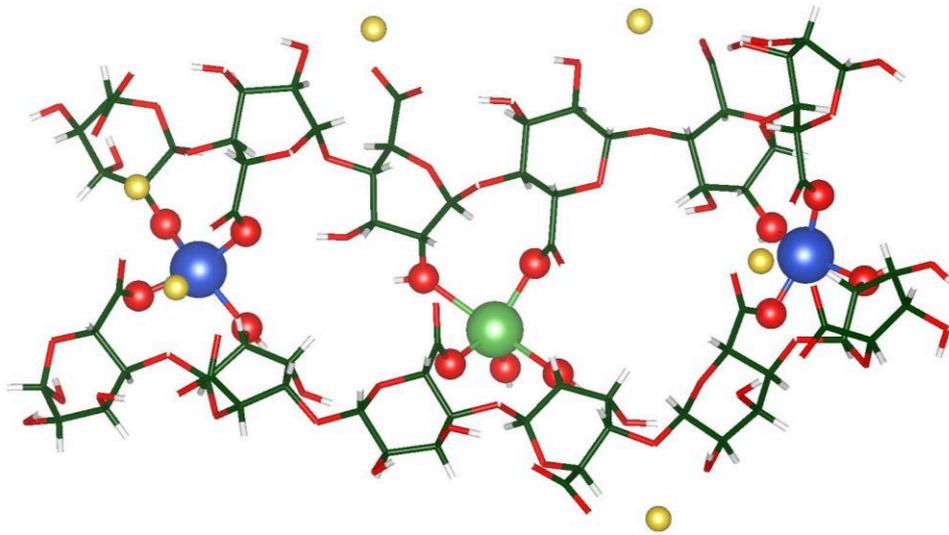


Figure 5 Structure optimisée d'un bicomplexe mixte de La^{3+} et de Cu^{2+} (deux cations Cu^{2+} pour un cation La^{3+}). Le lanthane présente un ion hydroxyde dans son environnement. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, le sodium est jaune, les atomes d'hydrogène blancs, le cuivre est en bleu et le lanthane est en vert clair.

6.5.3. Choix de la modélisation du Lanthane

Ainsi, il ressort des résultats précédents que pour avoir des résultats comparables entre complexes de cuivre et complexes de lanthane (purs ou mixtes) il est préférable que le lanthane n'aie pas d'ion hydroxyde. D'autre part, la présence d'eau dans la première sphère de coordination n'a ni conséquences géométriques ni effets énergétiques notables.

On se propose donc de reconsidérer les modèles d'alginate, mais cette fois ci, il s'agit de réaliser les calculs de modèles d'alginate mixtes et purs contenant les cations lanthanes, mais avec des cations La^{3+} 'nus' c'est-à-dire, ne présentant ni molécule d'eau ni ion hydroxyde afin d'avoir des structures chimiquement équivalentes à ceux obtenus avec le cuivre.

Le premier complexe est l'hexamannuronate de lanthane $\text{La}^{3+}_3(\text{Alg})_2$ qui représente le contenu d'une bille d'alginate saturée en lanthane (Figure 6). Après optimisation, les cations de lanthane forment cinq ou six liaisons 'tentant de saturer' la première sphère de coordination en réalisant avec les oxygènes carboxyliques aussi bien des liaisons de type bidentate que monodentate. La distance moyenne $\langle \text{La}^{3+} \dots \text{O} \rangle$ dans $\text{La}^{3+}_3(\text{Alg})_2$ n'en demeure pas moins identique au modèle $[\text{La}^{3+}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH}^-)_3(\text{Alg})_2]$ puisqu'elle est de 2.52 Å, contre 2.51 Å dans le cas de $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})^{2+}_3(\text{Alg})_2]$.

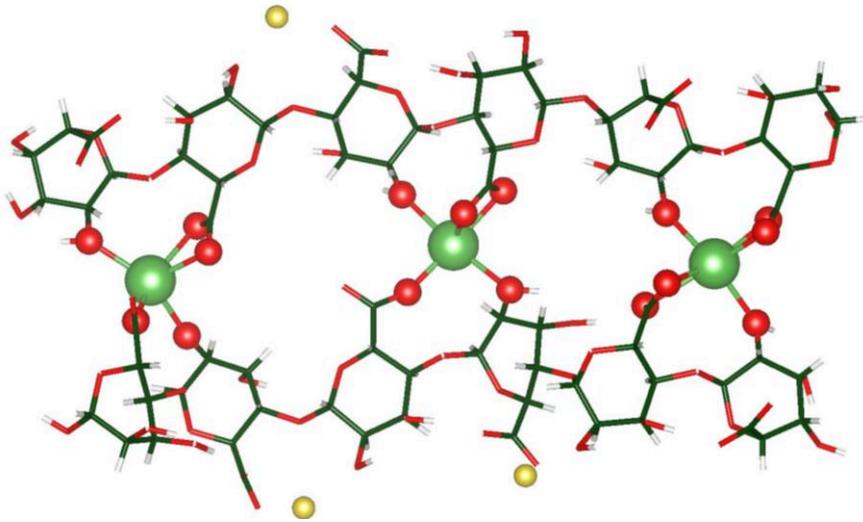


Figure 6 Structure optimisée d'un bicomplexe d' hexamannuronate de La^{3+} . Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, les atomes d'hydrogène blancs, le sodium est en jaune et le lanthane est en vert clair.

Dans le complexe mixte $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_2]$ avec deux cations de Cu^{2+} et un cation de La^{3+} nu (Figure 7), le cation de La^{3+} forme cinq liaisons grâce à une liaison de type bidentate avec un groupement carboxylate. Les cations Cu^{2+} établissent 4 liaisons formant leur structure planaire typique, chaque cation interagissant avec deux carbones carboxyliques et deux carbones hydroxyliques.

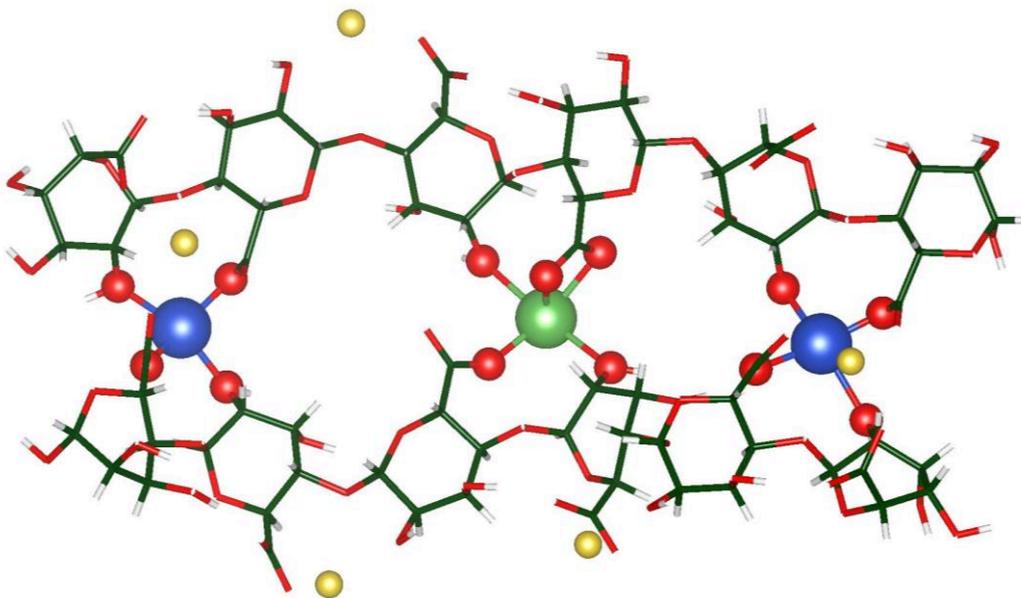


Figure 7 Structure optimisée d'un bicomplexe mixte d'hexamannuronate de La^{3+} et de Cu^{2+} (deux cations Cu^{2+} pour un cation La^{3+}). Le code à couleur est le suivant : les

atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, les atomes d'hydrogène blancs, le cuivre est en bleu et le lanthane est en vert clair.

Dans le complexe $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_2]$, la distance $\langle\text{La}^{3+}\dots\text{O}\rangle$ moyenne est de 2,50 Å (contre 2,52 Å dans $[\text{La}^{3+}_3(\text{Alg})_2]$) et la distance $\langle\text{Cu}^{2+}\dots\text{O}\rangle$ moyenne est de 2,17 Å ce qui est une élongation de 0,03 Å négligeable par rapport au complexe de cuivre pur $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$.

Le modèle $[\text{Cu}^{2+}\text{La}^{3+}_2(\text{Alg})_2]$ avec deux cations de lanthane nus et un cation de cuivre a aussi été optimisé (Figure 8). Les cations de lanthane forment 5-6 liaisons tentant de saturer leur première sphère de coordination, et le cuivre forme 4 liaisons presque planaires. La distance $\langle\text{La}^{3+}\dots\text{O}\rangle$ moyenne est toujours aussi constante puisqu'elle est de 2,52 Å et n'est donc pas influencée par la complexation des autres cations de cuivre. Et il en est de même pour la distance $\langle\text{Cu}^{2+}\dots\text{O}\rangle$ moyenne qui est de 2,08 Å.

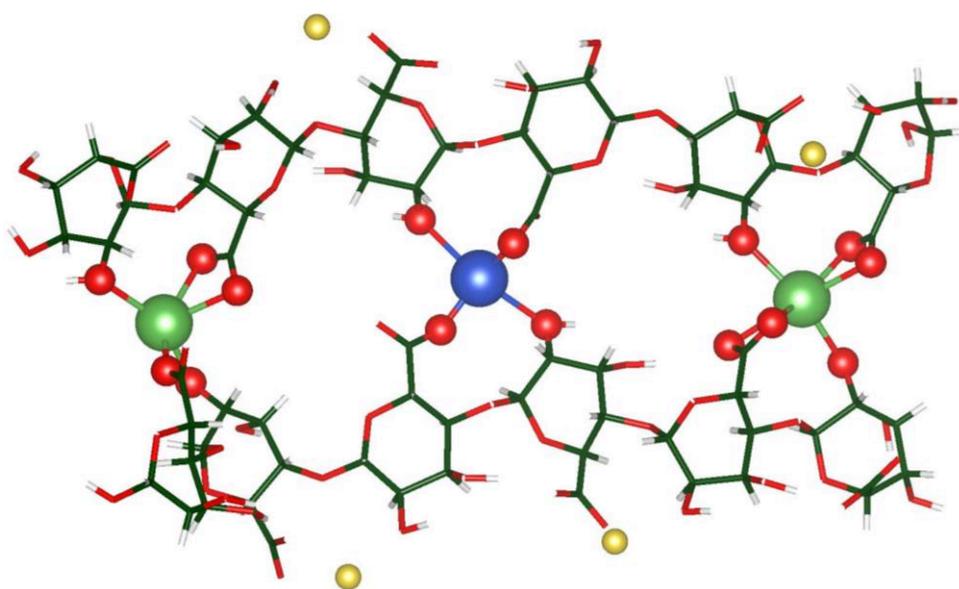


Figure 8 Structure optimisée d'un bicomplexe mixte d'hexamannuronate de La^{3+} et de Cu^{2+} (deux cations La^{3+} pour un cation Cu^{2+}). Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, les atomes d'hydrogène blancs, le cuivre est en bleu et le lanthane est en vert clair.

6.6. Enthalpies de réaction

Une fois les modèles des complexes établis, il s'agit à présent d'étudier les variations énergétiques lors de la réaction d'échange cationique qui a lieu entre les billes d'alginate et la solution dans laquelle ces billes sont plongées. Pour cela on considère différentes

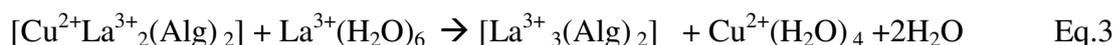
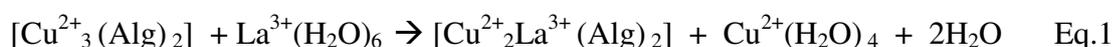
réactions modèles possibles, d'abord un ensemble de réactions où un seul cation est échangé à la fois, puis un ensemble de réactions au cours desquelles plusieurs cations sont échangés simultanément. Selon les travaux de Plazinski et Drach⁶, lors du mécanisme de gélification, les plus hautes barrières d'énergie libre sont associées à la perturbation significative de l'arrangement des molécules d'eau dans la première sphère de coordination des ions calcium. Cette perturbation diminue le nombre moyen des molécules d'eau qui interagissent directement avec Ca^{2+} .

Pour être au plus proche des résultats expérimentaux et de la littérature on considère que les cations complexés sont échangés par des cations hydratés. On considère aussi que le nombre de molécules d'eau hydratant le lanthane et le cuivre est égal à 6 et 4 respectivement, c'est-à-dire leur nombre de coordination au sein des complexes. L'énergie totale des systèmes $[\text{Cu}^{2+}_3(\text{Alg})_2]$, $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_2]$, $[\text{Cu}^{2+}\text{La}^{3+}_2(\text{Alg})_2]$ et $[\text{La}^{3+}_3(\text{Alg})_2]$ permet d'établir les enthalpies de réactions définies comme suit :

$$\Delta H = \frac{1}{N} [\sum E(\text{produits}) - \sum E(\text{réactifs})]$$

Où N indique le nombre de liaisons formées par les cations complexés dans les produits. $E(\text{produits})$ et $E(\text{réactifs})$ représentent l'énergie totale des produits et des réactifs (respectivement) dans les réactions chimiques mises en jeu. Les réactions entraînant les variations d'enthalpie négatives les plus basses sont les plus favorisées énergétiquement parlant.

On considère dans un premier temps il s'agit de partir d'un complexe de d'hexamannuronate de cuivre pur où les trois cations Cu^{2+} sont remplacés un par un, par un cation La^{3+} . Cette réaction peut être représentée par les équations chimiques suivantes :



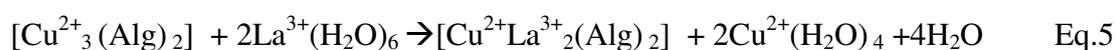
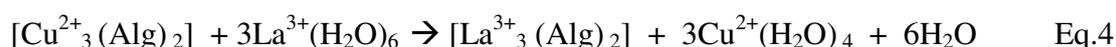
Ces équations traduisent le ratio 1 :1 observé expérimentalement lors de l'échange de cation. Les variations d'enthalpies déterminées sont reportées dans le tableau suivant.

Tableau 2 Variation d'enthalpie des réactions 1, 2 et 3 en eV

	Variation d'enthalpie
Réaction 1	-0,05 eV
Réaction 2	-0,12 eV
Réaction 3	0,02 eV

Ces variations d'enthalpie presque nulles concordent avec l'établissement d'un équilibre à environ 50% lors de l'échange des cations La^{3+} par Cu^{2+} (et vice versa). **Des facteurs entropiques ou cinétiques semblent donc secondaires.** De plus le fait que ces variations d'enthalpie soient quasiment nulles aussi bien lorsqu'on remplace un La^{3+} par un Cu^{2+} (et vice versa) dans des systèmes de ratio $\text{Cu}^{2+}/\text{La}^{3+}$ variés, complète l'idée que la force de la liaison Alg/M^{n+} est indépendante du voisinage y compris le voisinage cationique.

Des résultats analogues sont obtenus si l'on considère les réactions où deux voire trois cations sont échangés simultanément :



Pour toutes ces trois réactions, les variations d'enthalpie sont à nouveau très petites, quoique légèrement plus négatives que les échanges successifs, laissant présumer que des échanges simultanées soient plus probables que des échanges successifs.

Tableau 3 Variation d'enthalpie des réactions 1, 2 et 3 en eV

	Variation d'enthalpie
Réaction 4	-0,13 eV
Réaction 5	-0,16 eV
Réaction 6	0,12 eV

6.7. Compensation de charge

Finalement il a été noté par A. Duarte et N. Tanchoux que l'échange d'un cation La^{3+} se fait par un cation Cu^{2+} (et vice versa). Ce rapport 1 :1 suppose le rôle d'une molécule neutralisant la différence de charge. Deux hypothèses ressortent. Il est possible que les

ions nitrates ('accompagnant' le lanthane dans les réactifs) soient présents en solution et jouent un rôle de contre ions. Mais il est aussi possible, d'après les résultats présentés dans le chapitre 4 que les cations Lanthane forment des liaisons avec trois chaînes d'alginate et donc trois groupements carboxylates. Pour étudier ces deux propositions on construit les modèles $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{NO}_3)^{2+}(\text{Alg})_2]$ et $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_3]$.

Dans le modèle $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{NO}_3)^{2+}(\text{Alg})_2]$ deux chaînes d'hexamannuronates complexent 2 cations Cu^{2+} et un cation La^{3+} . Un ion NO_3^- est placé dans l'environnement du cation lanthane (Figure 9a).

Dans le modèle $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{Alg})_3]$ deux chaînes d'hexamannuronates complexent 2 cations Cu^{2+} et un cation La^{3+} . Un dimannuronate est placé dans l'environnement du cation lanthane afin de modéliser une troisième chaîne (Figure 9b).

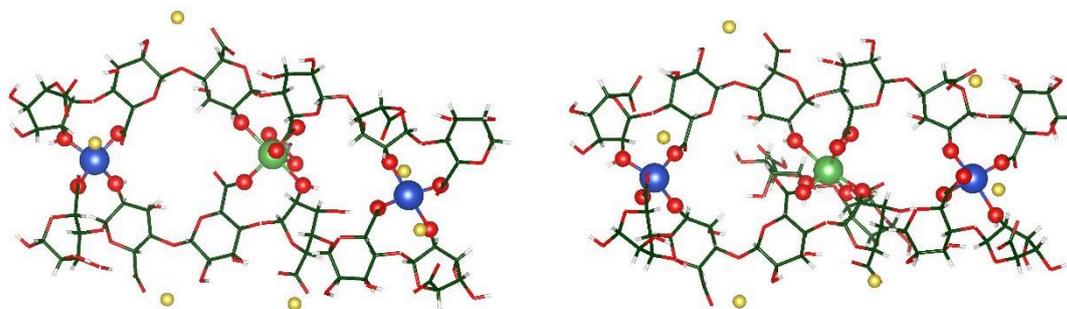


Figure 9 Structures optimisées de complexes mixtes d'hexamannuronate de La^{3+} et de Cu^{2+} (un cation La^{3+} pour deux cations Cu^{2+}) : a) le lanthane est saturé par un ion NO_3^- b) le lanthane est saturé par une troisième chaîne d'alginate tronquée en dimannuronate. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, les atomes d'hydrogène blancs, l'azote est en gris, le cuivre est en bleu et le lanthane est en vert clair.

Après relaxation les structures $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_3]$ et $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{NO}_3)^{2+}(\text{Alg})_2]$ donnent les énergies d'interaction suivantes :

$$E_b([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_3]) : -0,60 \text{ eV}$$

$$E_b([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{NO}_3)^{2+}(\text{Alg})_2]) : -0,74 \text{ eV}$$

Pour rappel :

$$E_b([\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_2]) : -0,10 \text{ eV}$$

De ces énergies d'interaction il ressort que la formation de complexes mixtes où l'ion NO_3^- sature deux des six liaisons est favorisée par rapport à un complexe où le lanthane

reste nu. Il est donc possible que l'ion nitrate joue un rôle de contre ion expliquant le ratio 1 :1 lors des échanges ioniques entre les deux cations de charges différentes. Néanmoins, la complexation du lanthane par une troisième chaîne dans $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}^{3+}(\text{Alg})_3]$ est à peine moins stable que $[\text{Cu}^{2+}_2\text{La}(\text{NO}_3)^{2+}(\text{Alg})_2]$ de 0,14 eV. Ce qui fait de la formation de tricomplexes, une réaction probable permettant aussi la réticulation tridimensionnelle et la gélification.

6.8. Conclusion

Dans ce chapitre il a été question d'étudier les échanges ioniques lors de la formation de gels d'alginate mixtes. Pour cela des modèles d'hexamannuronates de lanthane et de cuivre purs et mixtes ont été construits. Dans un premier temps les cations lanthane ont été saturé par un ion hydroxyde et une molécule d'eau afin d'avoir des résultats comparables aux résultats du chapitre précédent. Il est possible de conclure des différentes optimisations que la flexibilité des chaînes permet aux cations d'avoir toujours le même environnement géométriquement parlant aussi bien dans les complexes mixtes que purs. Mais il s'avère que l'ion hydroxyde diminue de manière non négligeable les énergies de liaisons du lanthane, tandis que le cuivre ne présente pas d'ion hydroxyde dans sa première sphère de coordination. Afin d'avoir des résultats comparables, de nouveaux modèles au lanthane 'nus' ont été construits. Un fois les modèles choisis il a été possible de calculer les enthalpies de réaction d'échanges successifs ou simultanés. Toutes les variations d'enthalpie sont inférieures à 0.2 eV (en valeur absolue) ce qui permet de conclure que tous les échanges sont presque athermiques indépendamment des cations échangés et de la constitution des complexes mixtes ou pas. Finalement il semble que NO_3^- joue un rôle de contre ion permettant l'échange des cations de charges différentes en proportion 1:1. Néanmoins la formation de tricomplexes autour du lanthane reste possible car énergétiquement favorable.

Références

- (1) A. Duarte, C. Menakbi, N. Tanchoux, F. Quignard, T. M. La³⁺/Cu²⁺ ion exchange kinetics: experimental and DFT study. (in preparation)
- (2) Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, *32* (5), 751–767 DOI: 10.1107/S0567739476001551.
- (3) Agulhon, P.; Markova, V.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Mineva, T. Structure of alginate gels: Interaction of diuronate units with divalent cations from density functional calculations. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (6), 1899–1907 DOI: 10.1021/bm300420z.
- (4) Bouyer, F.; Sanson, N.; Destarac, M.; Gerardin, C. Hydrophilic block copolymer-directed growth of lanthanum hydroxide nanoparticles. *New J. Chem.* **2006**, *30* (3), 399–408 DOI: 10.1039/b516368d.
- (5) Kragten, J.; Decnop-Weever, L. G. Hydroxide complexes of lanthanides-VIII. Lanthanum(III) in perchlorate medium. *Talanta* **1987**, *34* (10), 861–864 DOI: 10.1016/0039-9140(87)80115-7.
- (6) Plazinski, W.; Drach, M. The dynamics of the calcium-induced chain-chain association in the polyuronate systems. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (20), 1709–1715 DOI: 10.1002/jcc.23001.

CHAPITRE 7

Etude dynamique des complexes d'alginate en présence de solvant

Sommaire

7.1. Introduction.....	168
7.2. Modifications du code deMon2k	169
7.2.1. Attribution des paramètres van der Waals par type dans deMon2k.....	169
7.2.2. Assignation d'une connectivité MM nulle dans deMon2k.....	170
7.3. Paramètres méthodologiques	171
7.3.1. Paramètres QM/MM	171
7.3.2. Champ de force et modèle d'eau MM	171
7.3.3. Paramètres MM.....	172
7.3.4. Topologie	175
7.3.5. Minimisation.....	176
7.3.6. Thermalisation.....	176
7.3.7. Equilibration et Production	177
7.4. Etude conformationnelle d'un dimannuronate solvaté.....	177
7.4.1. Evolution de la simulation	177
7.4.2. Effet du solvant sur la conformation à température finie	179
7.4.3. Solvatation des groupements chélateurs.....	181
7.5. Etude du complexe Alg/La ³⁺	183
7.5.1. Evolution de la simulation	183
7.5.2. Flexibilité des dimannuronates	184
7.5.3. Interaction Alg/La ³⁺	186
7.6. Comparaison des complexes de dimannuronates de Lanthane et de dimannuronate d'Aluminium	189
7.7. Conclusion	191

7.1. Introduction

Les résultats obtenus par DFT présentés dans les chapitres précédents donnent une image statique de la complexation des cations métalliques par les alginates. Cette image riche en informations n'en demeure pas moins incomplète puisque seule la première sphère de coordination des cations est modélisée alors que l'effet de solvation à température finie est inexistant. Expérimentalement, les molécules d'eau se trouvent souvent à l'interface liante de complexes biomoléculaires faisant la médiation entre groupes polaires via des liaisons hydrogène ou tout simplement remplissant l'espace en fournissant des liaisons van der Waals qui peuvent affecter la flexibilité des chaînes d'alginates. De plus, toute complexation déplace des molécules d'eau du site de liaison, favorisant entropiquement la réaction de complexation et la défavorisant enthalpiquement.

Li et Lazaris¹ ont calculé les grandeurs thermodynamiques liées au déplacement de molécule d'eau dans un complexe de glucide (concanaline A) et ont conclu que 'les résultats finaux du déplacement de molécule d'eau dans la concanaline A est sensible aux détails du site de liaison et ne peuvent être prédit par de simples règles empiriques' faisant des études in-silico une étape nécessaire pour la compréhension de la solvation sur la réaction de complexation. Mais l'étude théorique de la complexation des alginates dans un solvant explicite est un défi à cause de la taille des modèles, mais aussi à cause de la complexité des mécanismes et processus chimiques mis en jeu. La contrainte de taille peut être contournée en utilisant des méthodes peu coûteuses en mémoire et en temps de calcul comme la mécanique moléculaire mais il serait alors impossible de décrire la formation ou la rupture de liaisons chimiques.

Comme vu dans les chapitres précédents, la force de liaison entre cations métalliques et alginates est extrêmement localisée. Une stratégie attractive consisterait donc à exploiter la nature locale de ces interactions, en décrivant la région où la liaison chimique à lieu de manière quantique et le reste du modèle de manière classique grâce à une approche hybride QM/MM. Les méthodes QM/MM donnent la possibilité de calculer l'énergie potentielle et les forces d'une structure donnée et de fait elles peuvent être combinées à n'importe quelle méthode d'optimisation ou de simulation.

7.2. Modifications du code deMon2k

7.2.1. Attribution des paramètres van der Waals par type dans deMon2k

deMon2k est un code riche en fonctionnalités et inclut, en particulier, les routines nécessaires pour des calculs QM/MM sans passer par d'autres codes tiers ni pour les calculs QM (Gaussian, CPMD...) ni les calculs MM (CHARMM, Gromacs) et de fait, aucun code d'interface (ChemShell, Cuby etc.) n'est requis.

Afin de réaliser les calculs QM/MM, deMon2k inclut évidemment les routines permettant la lecture du fichier contenant les jeux de paramètres nécessaires au champ de force OPLS-AA déjà implémenté. Ce fichier (nommé FFDS) est formaté de manière identique au fichier contenant le jeu de paramètres dans le code Tinker.

Dans ce fichier FFDS, à chaque atome est attribué un *type* en fonction de l'environnement chimique. Ainsi, les atomes d'oxygène carboxyliques ont un *type* différent du *type* des atomes d'hydrogène des groupements hydroxyles etc. Néanmoins, à chaque *type* d'atome est aussi attribuée une *classe*. Une *classe* d'atomes regroupe tous les *types* d'atomes ayant certains paramètres MM en commun. Ainsi les atomes d'oxygène dans un groupement hydroxyle, ont des *types* différents selon qu'ils soient dans un diol ou un triol mais ont des *classes* identiques et partagent de fait les mêmes paramètres d'élongation de liaisons, de déformation d'angles etc.

La mouture de deMon2k, utilisée lors de cette thèse, emploie un jeu de paramètres pour le champ de force OPLS-AA où les paramètres de van der Waals sont associés par *classe* d'atomes. Or ce jeu de paramètres a été mis à jour, et depuis la mise à jour, les paramètres van der Waals sont à présent associés aux *types* d'atome.

Afin de pouvoir utiliser la version à jour des paramètres OPLS-AA, une modification a donc été apportée aux routines de deMon2k (version développeur 4.3.4) dans le cadre de cette thèse, afin d'attribuer les paramètres de van der Waals par *type* ou par *classe* d'atomes, selon le contenu du fichier FFDS. La modification apportée, a été communiquée à l'équipe en charge du développement de la version publique de deMon2k.

7.2.2. Assignation d'une connectivité MM nulle dans deMon2k

Les premiers essais de calculs QM/MM sur deMon2k ont révélé à un bug systématique pour nos modèles : toute optimisation ou simulation entraîne un arrêt des calculs à cause d'une erreur de connectivité des cations sodium. Cette erreur se traduit par un certain nombre d'atomes connectés à l'atome sodium alors que celui-ci est considéré comme ayant une connectivité nulle dans les paramètres OPLS-AA. Après une recherche approfondie dans les routines du code deMon2k afin de corriger cette erreur, il en est ressorti ce qui suit.

La connectivité d'un atome peut être :

- soit explicitée par l'utilisateur (dans les fichiers d'entrées de deMon2k),
- soit calculée par deMon2k suivant un critère géométrique : si la distance entre deux atomes est inférieure à la somme des rayons de van der Waals, alors ces deux atomes sont considérés connectés.

La priorité est accordée à la connectivité explicitée par l'utilisateur. C'est-à-dire que la connectivité n'est calculée par deMon2k que si aucune connectivité n'est explicitée par l'utilisateur.

La source du bug est alors la suivante : dans le cas des contre-ions (sodium) d'un modèle d'alginate, aucune connectivité n'est explicitée dans le fichier d'entrée, puisque les ions Na^+ ne sont censés former aucune liaison covalente. Or, au cours des optimisations (ou simulations), les cations Na^+ peuvent se rapprocher d'atomes oxygène à tel point que la distance devienne inférieure à la somme des rayons de van der Waals des deux atomes. deMon2k considère alors que Na^+ est connecté, ce qui donne naissance à une erreur car le nombre de liaisons formées par Na^+ (une liaison ou plus) est alors différent du nombre de liaisons stipulé par le jeu de paramètres (à savoir 0).

La solution proposée a alors été de compléter deMon2k en rajoutant la possibilité de forcer une connectivité nulle dans le fichier d'entrée. Pour ce faire il suffit à présent d'écrire qu'un élément de connectivité nulle (tel que Na^+) est connecté deux fois à un même atome. Ceci signifiera au code deMon2k que l'élément en question n'est jamais lié.

Après avoir testé plusieurs situations possibles, la solution a été validée et a été communiquée à l'équipe en charge du développement de deMon2k.

7.3. Paramètres méthodologiques

7.3.1. Paramètres QM/MM

Historiquement, des simulations QM/MM complètes (atomes QM libres) ont été employé en premier dans des études de solvants explicites pour calculer l'énergie libre de solvation ou de réactions en solutions²⁻⁹ suivant des méthodes de dynamiques moléculaires ou de simulations Monte Carlo. Dans la plupart des cas les méthodes QM/MM sont employées pour échantillonner l'espace configurationnel pour calculer des moyennes thermodynamiques d'un ensemble donné. Mais puisque l'échantillonnage requis pour faire converger les moyennes est très élevé, les ressources computationnelles demandées le sont aussi. Des traitements approximatifs ont donc été développés pour réduire l'effort computationnel en particulier en évitant l'échantillonnage direct de la contribution de la partie QM, trop coûteuse ou en employant des méthodes QM semi-empiriques (DFTB).¹⁰ Les méthodes semi-empiriques (SE) ou DFTB (Density Functional based Tight Binding) sont aujourd'hui routinières grâce à la paramétrisation spécifique de ces méthodes à partir de bases de données. Ces approches présentent un bon compromis entre réactivité chimique et vitesse de calculs. Néanmoins, l'étude de l'établissement de liaisons covalentes requiert souvent la rigueur et la précision des méthodes quantiques ab initio.⁶⁻⁹

7.3.2. Champ de force et modèle d'eau MM

Le champ de force OPLS-AA¹¹⁻¹⁹ est implémenté dans deMon2k. Ce champ de force tout-atome développé par le professeur Jorgensen¹¹ est très utilisé pour la modélisation de molécules organiques en phase liquide.²⁰⁻²³ Il a donc été employé pour toutes les énergies MM des calculs QM/MM présentés dans ce chapitre.

Concernant les molécules d'eau, il existe de nombreux modèles pour les simulations biomoléculaires, incluant les modèles : TIP3P, TIP4P, SPC, SPC/E étendu et F3C. Tous ces modèles sont en accord avec les données expérimentales obtenues pour l'eau à température ambiante. Dans le cadre de cette étude, on opte pour le modèle non polarisable TIP3P²⁴ qui est probablement le modèle le plus communément utilisé.²⁵ De

plus le champ de force OPLS-AA a été développé conjointement avec les modèles TIP3P et TIP4P.

7.3.3. Paramètres MM

deMon2k permet des calculs QM/MM²⁶ suivant un schéma additif à inclusion électrostatique avec la possibilité d'établir une frontière QM/MM le long d'une liaison covalente. Comme introduit dans le chapitre 3, les schémas QM/MM additifs requièrent aussi des paramètres MM pour les atomes QM. Dans ce contexte, les paramètres MM des atomes formant les modèles d'alginate n'ont pas été difficiles à trouver.^{11-19,27} Cela n'a pas été le cas des cations métalliques.

Les cations métalliques jouent un rôle important dans la formation des complexes Alg/Mⁿ⁺ et de nombreuses manières de les modéliser ont été proposées pour les calculs MM. Bernardes, Canongia Lopes et Minas da Piedade²⁸ ont établi des paramètres pour les atomes Cr, Mo, W, Fe, Ru et Ni sous la forme M(CO)_n pour le champ de force OPLS-AA, confirmant que les paramètres de Lennard Jones peuvent être transférés entre métaux de transitions d'une même ligne du tableau périodique au moins pour la première et la deuxième ligne. D'autre part, en première approximation, leurs paramètres seraient extensibles à d'autres molécules organométalliques.

L'étude de Aguilar et al.²⁹ est la seule recherche trouvée proposant des paramètres MM pour un des cations traités dans ce chapitre pour le champ de force OPLS-AA. Malheureusement, un seul cation est abordé : Fe²⁺. De plus, les paramètres MM utilisés pour Fe²⁺ proviennent du champ de force UFF dont l'expression du potentiel de Lennard-Jones est identique à celle d'OPLS-AA, mais dont l'expression des potentiels de distorsion des angles est différente.

Li et al.³⁰ ont conçu un jeu de paramètres de Lennard-Jones 12-6 pour une série de 24 cations divalents solvatés par différents modèles d'eau (TIP3P, SPC/E, TIP4P et TIP4P_{EW}) mais les potentiels suivant la règle de combinaison de Lorentz-Berthelot (champs de forces : AMBER, CHARMM) alors que OPLS-AA utilise la règle de combinaison de Good-Hope.³¹ Li et al. observent que pour différents modèles d'eau, l'énergie de solvation libre calculée est différente tandis que les propriétés structurales restent les mêmes. Li et al. complèteront ce travail en établissant un jeu de paramètres de Lennard-Jones 12-6 pour une série de cations trivalents.³² Mais leurs travaux ne s'arrêtent pas là

puisqu'ils établissent aussi des paramètres Lennard-Jones 12-6-4 qui semblent prometteurs.³²

En réalité les recherches de Li et al.³² ne sont pas les seules traitant de l'établissement d'un potentiel de Lennard Jones avec plus de deux paramètres.^{33,34} Marini et al.³⁵ et Chillemi et al.³⁶ développent des potentiels de type Lennard Jones avec un nombre de paramètres allant jusqu'à dix. Or ces types de potentiels sont loin d'être démocratisés ou même implémentés dans les codes de calcul pour la chimie fondamentale. Le potentiel 12-6 de Lennard Jones est encore largement utilisé pour sa forme simple. Et comme résumé par Satheesan et Babu³⁷, l'utilisation du potentiel de Lennard-Jones 12-6 et de charges totales pour les ions solvatés par l'eau peut reproduire les observations expérimentales telles que le nombre de coordination ou la distance $M^{n+} \dots O$ moyenne certainement car le transfert de charge de l'eau vers ces cations est limité et une part de l'énergie de polarisation peut être implicitement prise en compte par une charge totale (par opposition à une charge partielle).

On note que les paramètres Lennard-Jones présentent une très grande disparité même lorsqu'il s'agit d'étudier pour un même champ de force, un même cation réagissant avec le même type d'eau avec la même charge formelle. Cette grande variation est illustrée par le Tableau 1. Notons aussi que la transférabilité des paramètres Lennard-Jones entre atomes similaires et normalement une bonne approximation lorsque la charge ponctuelle sur l'atome est optimisée.²³

Tableau 1 Paramètres du potentiel Lennard-Jones 12-6 obtenus par: a) Babu et al.³⁷ b) Li et al. optimisés pour l'obtention de l'énergie libre de solvation³⁰ c) Li et al. optimisés pour l'obtention de la distance ion-oxygène³⁰ d) Li et al. optimisés pour un compromis entre l'obtention l'énergie libre de solvation et de la distance ion-oxygène³⁰ e) Sebesta et al.³⁴. Pour tous ces paramètres, les optimisations ont été réalisées avec des molécules d'eau TIP3P. R_{min} en Å est le rayon pour le potentiel de Lennard-Jones est minimal, ϵ en kcal/mol est la profondeur du potentiel de Lennard-Jones et q est la charge des cations.

Cations	Fe^{2+}			Cu^{2+}		
	$R_{min}(\text{Å})$	$\epsilon(\text{kcal/mol})$	q	$R_{min}(\text{Å})$	$\epsilon(\text{kcal/mol})$	q
Babu et al.^a	2.6976	0.0264	+2	2.066	0.0427	+2
Li et al. HFE^b	2.554	0.00359255	+2	2.288	0.00040203	+2

Li et al. IOD^c	2.818	0.01721000	+2	2.818	0.01721000	+2
Li et al. HFE-IOD^d	2.706	0.00941798	+2	2.436	0.00148497	+2
Sebesta et al.^e	2.969	0.698	+1.032	2.801	3.772	+0.771

Finalemment, considérant l'écart entre les valeurs des paramètres MM (Tableau 1), on note que les paramètres de La³⁺ optimisés pour le champ de force OPLS-AA ($\sigma = 3.7500$, $\epsilon = 0.0600$)²⁷ diffèrent peu des valeurs obtenues par Li et al. pour ce même cation ($\sigma = 2.9020$, $\epsilon = 0.09399072$)³² et ($\sigma = 3.256$, $\epsilon = 0.09399072$).³²

Ces différents points mènent à penser que dans *une première approximation* il est possible d'utiliser les paramètres de Li et al.^{30,32} dans le champ de force OPLS-AA pour les cations Cu²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺ et Al³⁺. Les paramètres pour Fe³⁺ et Al³⁺ choisis sont ceux optimisés pour l'obtention de l'énergie libre de solvation de ces cations.³² Et les paramètres de Fe²⁺ et Cu²⁺ sont optimisés pour l'obtention d'un compromis entre l'énergie libre de solvation de ces cations et la distance cation oxygène moyenne. Les paramètres MM requis pour La³⁺ existent déjà dans deMon2k.²⁷

Il est vrai que ce choix a quelques limites. Les paramètres Lennard-Jones de Li et al. sont déterminés en utilisant la règle de combinaison de Lorentz-Berthelot :

$$R_{min\ ij} = \frac{R_{min\ ii} + R_{min\ jj}}{2} \text{ et } \epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2}$$

Tandis que le champ de force OPLS-AA utilise la moyenne géométrique pour les deux paramètres :

$$\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{1/2} \text{ et } \epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2}$$

De plus, le paramètre géométrique considéré pour la règle de combinaison de Lorentz-Berthelot est le rayon R_{min} pour lequel le potentiel de Lennard-Jones est minimal tandis que pour le champ de force OPLS-AA le paramètre σ représente le rayon pour lequel l'énergie de Lennard-Jones est nulle.

Afin donc de limiter de possibles erreurs dues au choix des paramètres MM pour les cations complexés, la première sphère de coordination de ces cations incluant des molécules d'eau et un ion hydroxyde (pour les cations trivalents) a été traité à un niveau QM lors des calculs QM/MM.

7.3.4. Topologie

Pour réaliser une simulation de dynamique moléculaire, il faut partir d'une structure raisonnable du système (expérimentale ou modèle) que l'on veut étudier. Pour les calculs QM/MM qui suivent, les structures initiales sont construites à partir des géométries des dimannuronate et des complexes de dimannuronates optimisées issues du chapitre 5 (Figure 1). Les cations complexés en cours de calculs étant : Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , La^{3+} et Al^{3+} . Un ion hydroxyde est présent pour les cations trivalents Fe^{3+} , La^{3+} et Al^{3+} afin d'obtenir des modèles électriquement neutres.

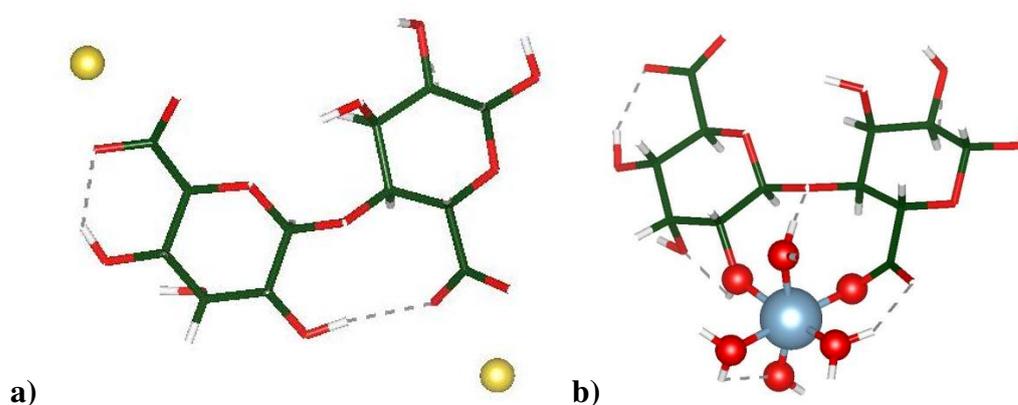


Figure 1 Structure optimisée de : a) un dimannuronate de sodium b) un monocomplexe Alg/ M^{3+} en présence de trois molécules d'eau et d'un ion hydroxyde (la chaîne d'alginate est tronquée en dimannuronate). Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts, les atomes d'hydrogène blancs, le cation trivalent est bleu et le sodium est jaune.

Dans ces modèles, le dimannuronate isolé, les cations et leur première sphère de coordination sont traités à un niveau QM et sont 'plongés' dans une structure optimisée de 469 molécules d'eau (1407 atomes) MM de type TIP3P. En traitant la première sphère de coordination à un niveau QM on limite les erreurs possibles issues du choix des paramètres MM pour les cations complexés.

L'incorporation des modèles d'alginate au sein de la sphère d'eau, la suppression des molécules d'eau lorsqu'elles sont trop proches des atomes de l'alginate et finalement la construction des fichiers d'entrée (inputs) pour les calculs sur deMon2k ont été réalisés par des outils numériques développés en interne (en FORTRAN).

7.3.5. Minimisation

La minimisation d'énergie des modèles fournit le jeu de coordonnées de départ de la dynamique (Figure 2). Cette étape de minimisation permet d'éviter qu'une énergie mécanique trop forte ne détruise l'assemblage moléculaire dès le début des dynamiques moléculaires. Pour cela, toutes les structures (dimannuronate seul dans l'eau et complexe Alg/M³⁺ dans l'eau) sont optimisées suivant des calculs QM/MM avec les paramètres évoqués dans le chapitre 4 (critère de convergence des calculs auto-cohérents, fonctionnelle d'échange-corrélation etc.).

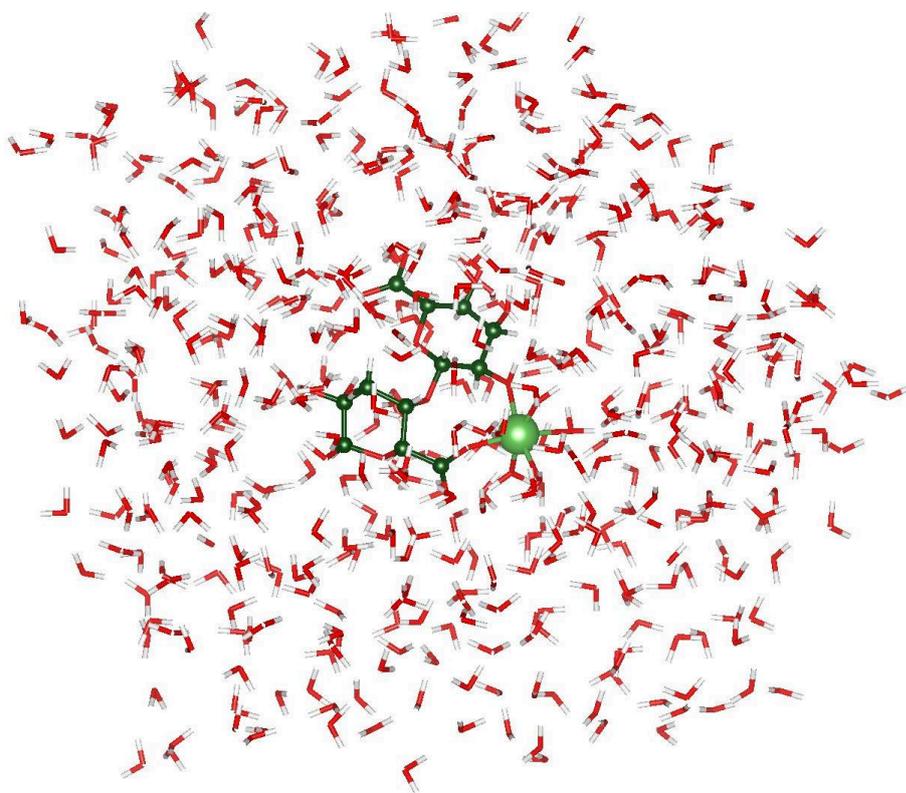


Figure 2 Structure optimisée d'un monocomplexe Alg/M³⁺ dans l'eau. La première sphère de coordination de M³⁺ est saturée par une molécule d'eau et un ion hydroxyde. L'alginate est tronquée en dimannuronate. Le code à couleur est le suivant : les atomes d'oxygène sont rouges, les atomes de carbones sont verts foncés, les atomes d'hydrogène blancs et le cation trivalent est vert clair.

7.3.6. Thermalisation

Le chauffage est exécuté dans un ensemble NVT (nombre de particule, volume et température constants) par palier de 50 K entre 100 K et 300 K durant 3 ps par palier. Les vitesses sont distribuées aléatoirement à chaque début de palier suivant une distribution

de Maxwell-Boltzman correspondant à la température T. La température étant assurée par un thermostat de Nosé-Hoover. La dynamique est réalisée suivant la méthode BOMD/MD : à chaque étape l'équation de Schrödinger indépendante du temps est résolue pour la partie QM afin d'avoir toutes les forces exercées sur les noyaux (y compris les forces MM). Puis les noyaux sont propagés suivant l'algorithme de Verlet-vitesse^{38,39} avec un pas d'intégration de 1 fs.

7.3.7. Equilibration et Production

L'équilibration et la production sont réalisées dans un ensemble NVT (nombre de particules, pression et température constants) avec les mêmes paramètres numériques que l'étape de chauffage. A l'heure de la rédaction de ce manuscrit, cette phase de production est encore en cours de réalisation pour le dimannuronate solvaté et tous les complexes de dimannuronate de Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , La^{3+} et Al^{3+} solvatés.

7.4. Etude conformationnelle d'un dimannuronate solvaté

7.4.1. Evolution de la simulation

La simulation dynamique du modèle de dimannuronate solvaté a atteint 38.62 ps. Et la température de 300K imposée par le thermostat de Nosé-Hoover semble être satisfaite dès les 3 premières picosecondes (Figure 3) et cela se traduit naturellement par une énergie constante qui se stabilise aussi dès 3 ps (Figure 4).

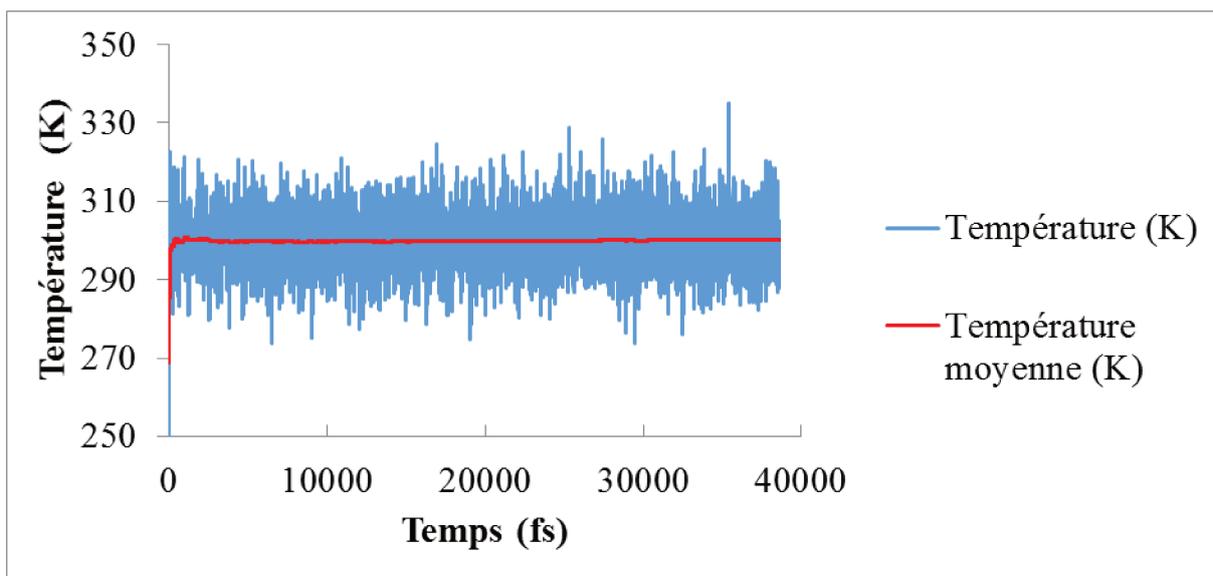


Figure 3 Evolution de la température (graphe bleu) et de la température moyenne (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate solvaté. Toutes les températures sont en K.

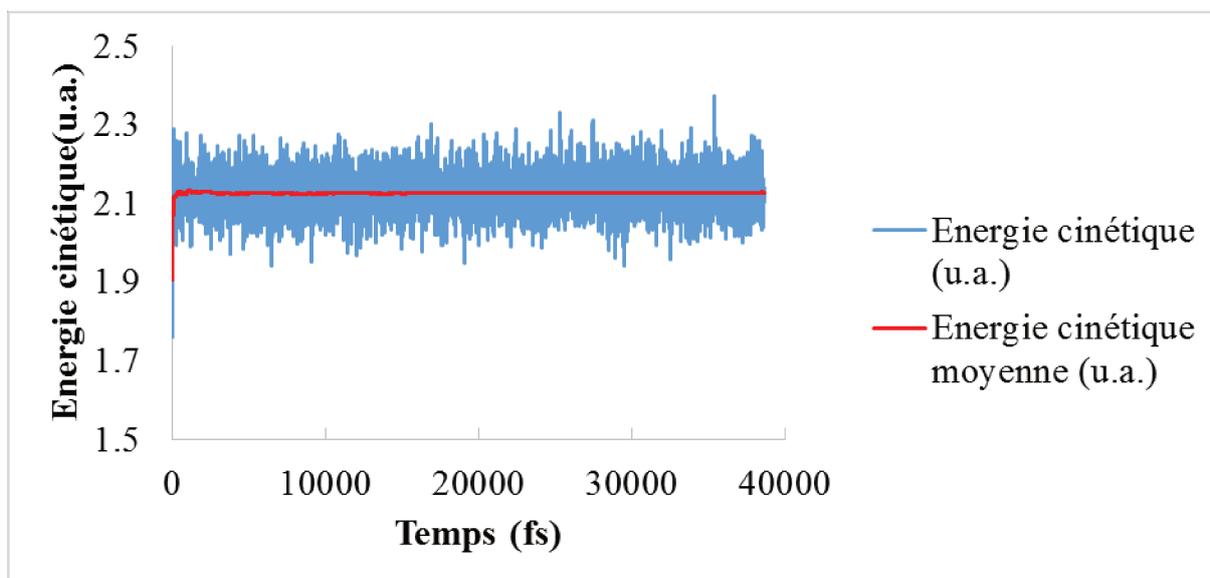


Figure 4 Evolution de l'énergie cinétique (graphe bleu) et de l'énergie cinétique moyenne (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate solvaté. Toutes les énergies sont en unités atomiques (u.a.).

Si l'on considère les 10 premières picosecondes comme temps d'équilibration, les 28 dernières picosecondes entraîne une variation de moins de 2 eV de l'énergie totale moyenne (Figure 5). Pour voir l'énergie totale moyenne ne varier que d'1eV il faut

considérer comme temps de production uniquement les 20 dernières picosecondes de dynamique.

Cette variation de l'énergie totale est naturellement due à la variation de l'énergie potentielle du système (Figure 5) et serait entraînée, à priori, par la relaxation du dimannuronate et des molécules d'eau le solvant.

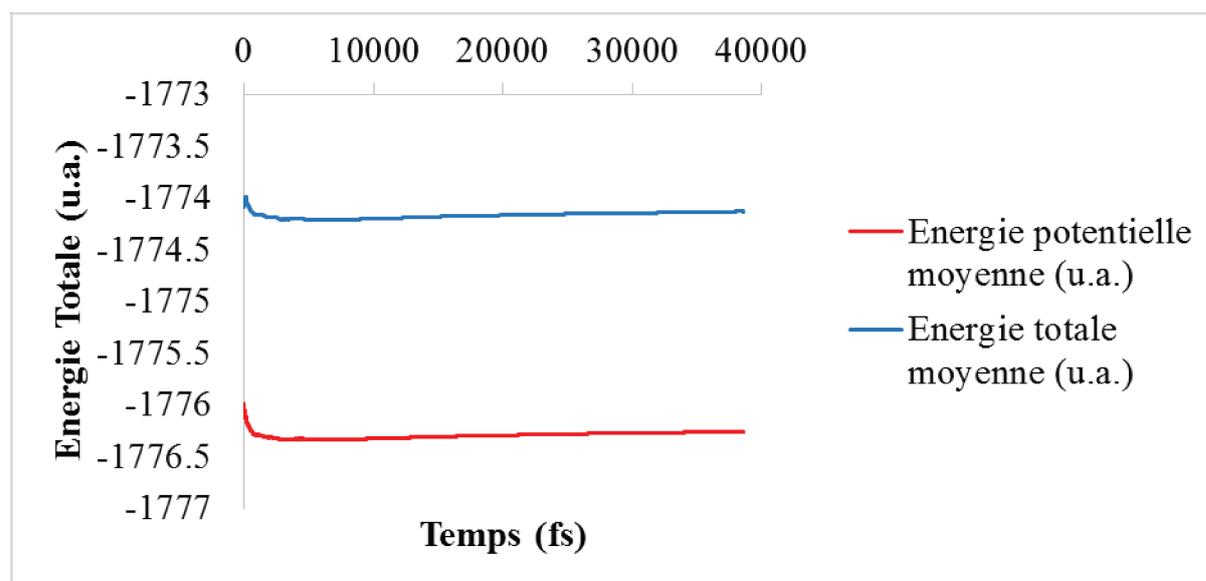


Figure 5 Evolution de l'énergie totale moyenne (graphe bleu) et de l'énergie potentielle moyenne (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate solvato. Toutes les énergies sont en unités atomiques (u.a.) et les temps en fs.

7.4.2. Effet du solvant sur la conformation à température finie

Le pont glycosidique liant deux unités mannuronates permet une certaine flexibilité suivant les deux angles dièdres glycosidiques φ et ψ définis comme O5'-C1'-O4-C4 et C1'-O4-C4-C5. Au cours de la simulation BOMD/MD, les angles φ et ψ ont une moyenne de 233.34° et 239.59° (Figure 6) et ils couvrent des fourchettes de valeurs de 70 et 90 degrés respectivement. Ces moyennes sont calculées sur toute la trajectoire (équilibre et production comprises), mais on ne considérant que les dernières 20 picosecondes, ces moyennes ne varient pas beaucoup puisque l'on obtient $\varphi = 232.46^\circ$ et $\psi = 246.02^\circ$. Au vue, de ces paramètres géométriques on peut donc considérer toute la trajectoire pour évaluer les prochains paramètres statistiques.

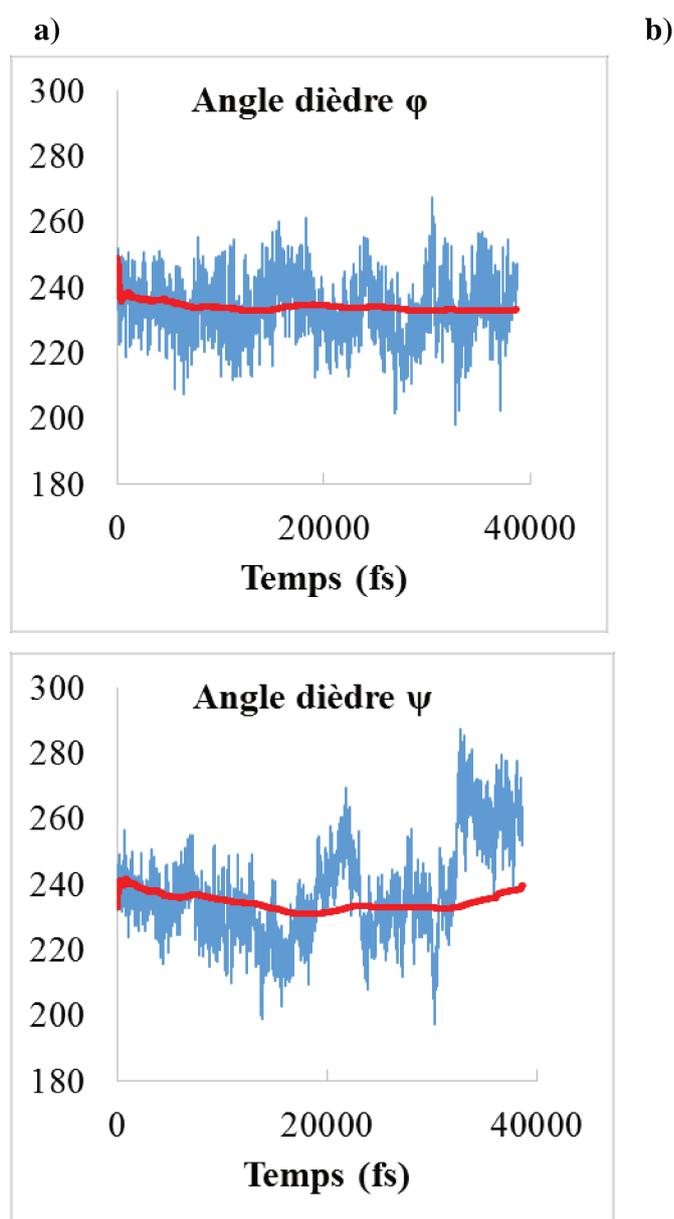


Figure 6 Evolution de : a) angle φ (graphe bleu) et angle φ moyen (graphe rouge) b) angle ψ (graphe bleu) et angle ψ moyen (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate solvaté. Tous les angles sont en degré.

D'autre part, l'optimisation DFT d'un dimannuronate isolé en phase gaz (Figure 1 a) a donné φ : 259.10° et ψ : 198.87° . L'angle φ ainsi obtenu se trouve dans la fourchette haute des valeurs obtenues par simulation BOMD/MD tandis que l'angle ψ est dans la partie basse. Cela s'explique par le fait qu'en absence de solvant, il y a établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires, au sein même du dimannuronate, 'tordant' le dit dimannuronate (Figure 1 a). En solvatant les groupements carboxylates et hydroxyles du dimannuronate, l'eau empêche la formation de ces liaisons hydrogène.

7.4.3. Solvatation des groupements chélateurs

La fonction de distribution radiale $g(r)$ des atomes d'oxygène provenant des molécules d'eau à une distance r centrée sur un atome d'oxygène chélateur (carboxylique ou hydroxylique) donne une idée sur la solvatation de ce dernier.

Ainsi, la fonction de distribution radiale des atomes d'oxygène aqueux centrée sur les atomes d'oxygène carboxyliques $g_{O(COO-)...O(H_2O)}(r)$ est calculée sur toute la trajectoire (équilibre et production). Elle présente un premier pic (Figure 7) indiquant que le rayon de la première sphère de solvatation des atomes d'oxygène carboxyliques est d'environ 2.7 Å.

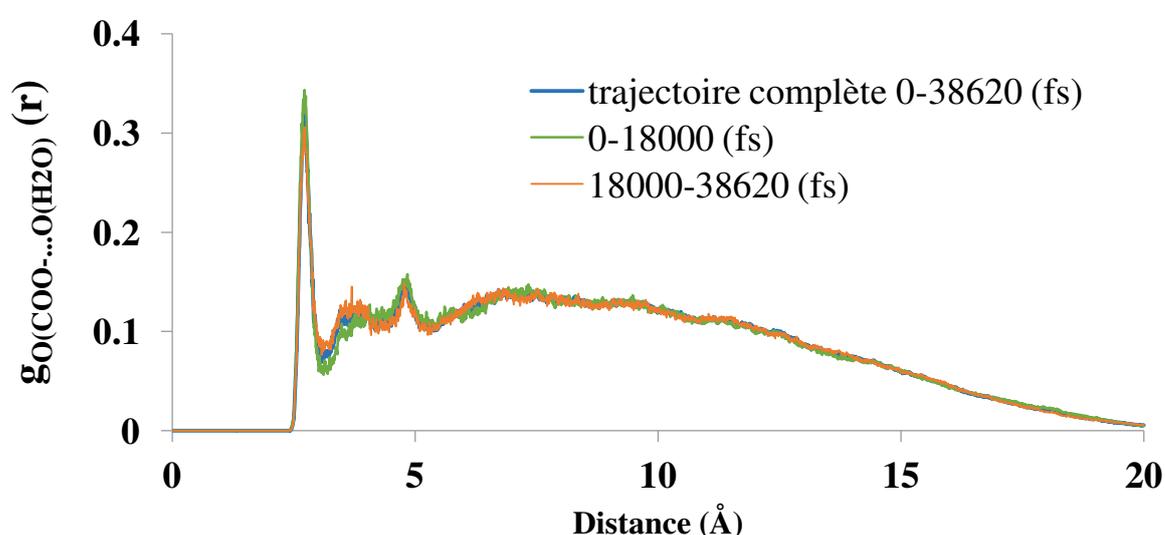


Figure 7 Fonction de distribution radiale $g_{O(COO-)...O(H_2O)}(r)$ des atomes d'oxygène aqueux centrée sur les atomes d'oxygène carboxyliques. La fonction de distribution radiale bleue a été construite sur toute la simulation BOMD/MD. La fonction de distribution radiale verte a été construite sur les 18 premières picosecondes. La fonction de distribution radiale rouge a été construite sur les 20 dernières picosecondes. Toutes les distances sont Å.

On pourrait critiquer le fait que cette fonction de distribution radiale ait été calculée sur toute la trajectoire. Pourtant, encore une fois, si l'on ne considère que les 18 premières picosecondes, les 20 dernières picosecondes ou toute la trajectoire : toutes les fonctions radiales de distribution sont superposables (Figure 7).

Un résultat analogue est obtenue pour la fonction de distribution radiale des atomes d'oxygène de l'eau centrée, cette fois-ci, sur les atomes d'oxygène hydroxyliques $g_{O(OH)\dots O(H_2O)}(r)$ avec un premier pic (et donc un rayon de première sphère de coordination) à environ 2,7 Å (Figure 8).

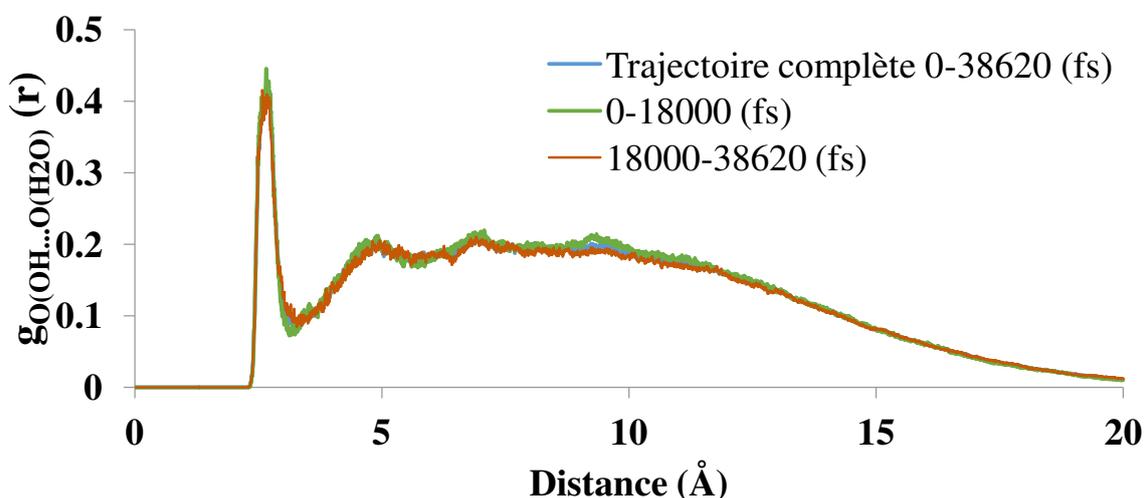


Figure 8 Fonction de distribution radiale $g_{O(OH)\dots O(H_2O)}(r)$ des atomes d'oxygène aqueux centrée sur les atomes d'oxygène hydroxyliques. La fonction de distribution radiale bleue a été construite sur toute la simulation BOMD/MD. La fonction de distribution radiale verte a été construite sur les 18 premières picosecondes. La fonction de distribution radiale rouge a été construite sur les 20 dernières picosecondes. Les distances sont en Å.

La superposition des fonctions de distribution radiales indépendamment des durées choisies pour deux centres atomiques différents indiquent que la sphère d'eau solvatant le dimannuronate est équilibrée puisqu'il n'y a ni contraction ni élongation des longueurs. La variation d'énergie totale évoquée en 7.4.1. n'est donc pas induite par une relaxation de la sphère d'eau mais plutôt par une relaxation du dimannuronate à travers un changement des angles et distances autres que les angles dièdre glycosidiques qui restent relativement stables.

7.5. Etude du complexe Alg/La³⁺

7.5.1. Evolution de la simulation

Les simulations BOMD/MD des complexes Alg/Mⁿ⁺ (Mⁿ⁺ = Cu²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, La³⁺ et Al³⁺) sont au moment de la rédaction de ce manuscrit, encore en cours. Les résultats portant sur la simulation dynamique de 96 ps d'un complexe de lanthane dans l'eau à 300K (Figure 9) sont présentés dans ce qui suit.

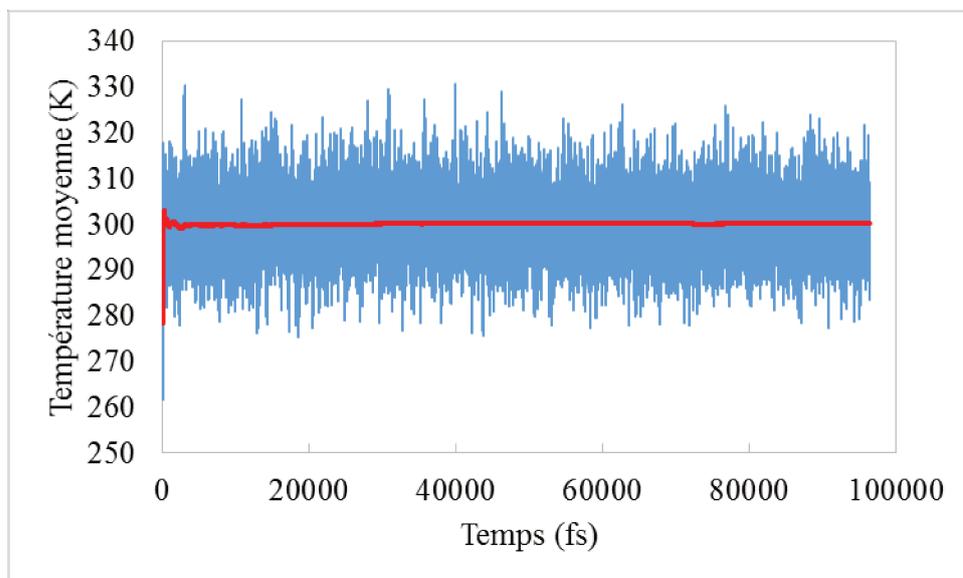


Figure 9 Evolution de la température (graphe bleu) et de la température moyenne (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate de lanthane dans l'eau. Toutes les températures sont en K et les temps en fs.

L'évolution de l'énergie totale et de l'énergie totale moyennée sur le temps (Figure 10) pour le dimannuronate de lanthane montre qu'il faut considérer plus des 30 dernières picosecondes pour voir l'énergie totale moyenne changer de 1eV. Les données statistiques que l'on peut extraire de la trajectoire réalisée, semblent donc se rapprocher d'un système équilibré.

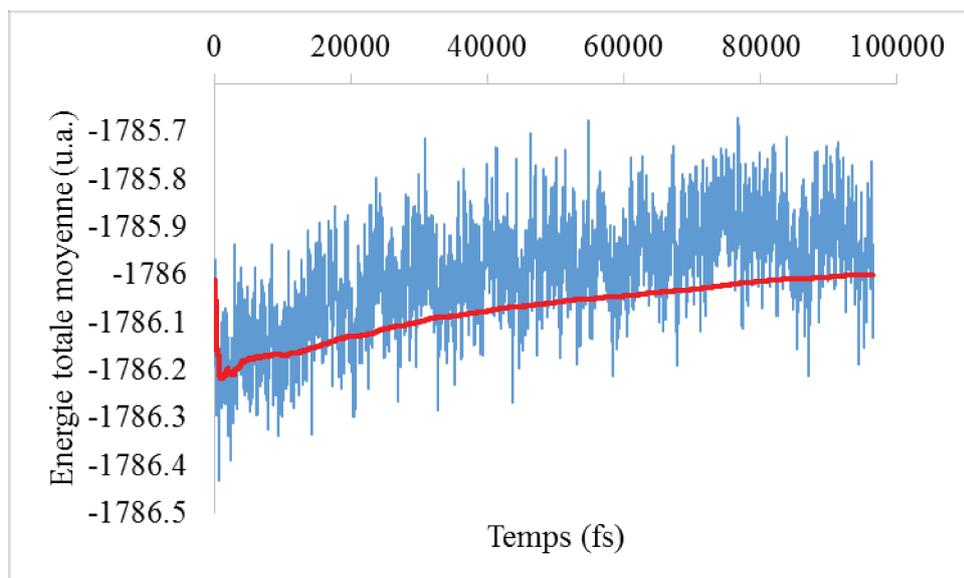


Figure 10 Evolution de l'énergie totale (graphe bleu) et de l'énergie totale moyenne (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate de lanthane solvato. Toutes les énergies sont en unités atomiques (u.a.).

7.5.2. Flexibilité des dimannuronates

La flexibilité des chaînes d'alginate est allouée par les torsions possibles autour des ponts glycosidiques. Dans un premier temps, la flexibilité des dimannuronates peut donc être discutée en termes de moyenne des angles dièdres glycosidiques φ et ψ (Figure 11).

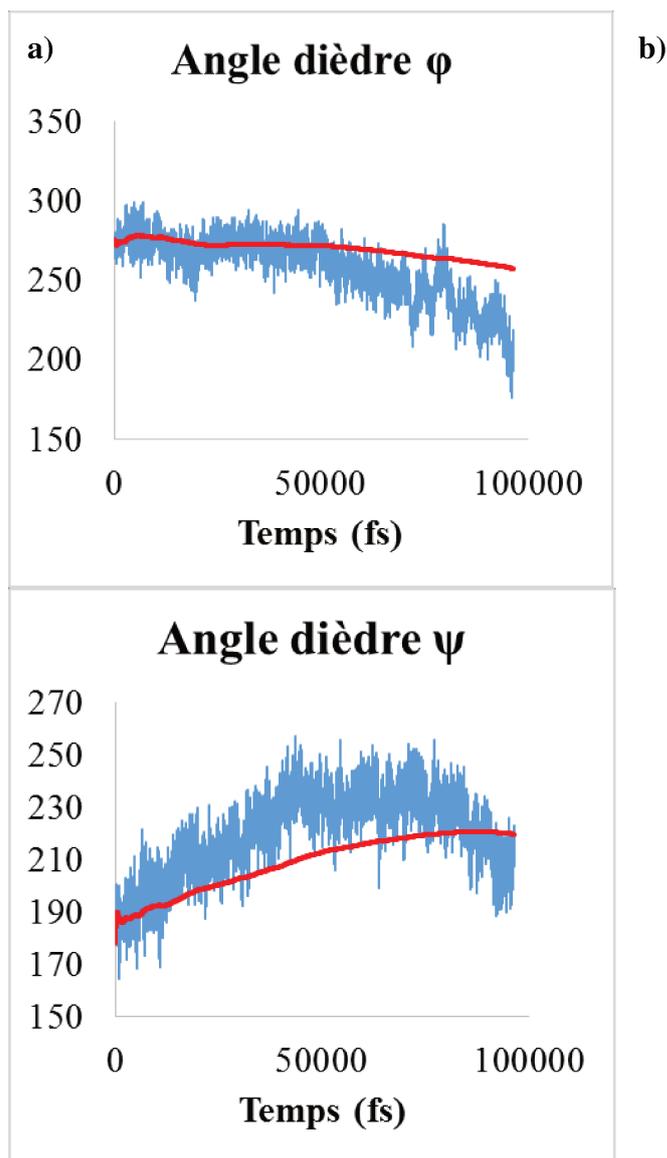


Figure 11 Evolution de : a) angle φ (graphe bleu) et angle φ moyen (graphe rouge) b) angle ψ (graphe bleu) et angle ψ moyen (graphe rouge) au cours de la simulation BOMD/MD d'un dimannuronate de lanthane solvaté. Tous les angles sont en degré.

Les angles φ et ψ moyens obtenus pour la simulation dynamique du complexe de dimannuronate de lanthane sont de 257.40° et 219.67° respectivement. Ces valeurs sont à mettre en parallèle avec les valeurs obtenues pour : le dimannuronate solvaté en absence de cation métallique (dynamique BOMD/MD), le dimannuronate isolé en absence de cation métallique (optimisation DFT) et le dimannuronate de lanthane (optimisation DFT). Ces valeurs sont reportées dans le Tableau 2 suivant.

Tableau 2 Angles φ et ψ obtenus pour les structures optimisées par DFT d'un dimannuronate et d'un dimannuronate de lanthane, et angles φ et ψ moyens obtenus pour les simulations dynamiques BOMD/MD d'un dimannuronate et d'un dimannuronate de lanthane. Tous les angles sont en degrés.

	Dimannuronate isolé (DFT)	Dimannuronate de lanthane isolé (DFT)	Dimannuronate solvaté (BOMD/MD)	Dimannuronate de Lanthane solvaté (BOMD/MD)
angles φ	259.10°	280.37°	<233.34°>	<257.40°>
angles ψ	198.87°	173.25°	<239.59°>	<219.67°>

En considérant comme système de référence le dimannuronate solvaté (φ : 233.34°, ψ : 239.59°), on peut rationaliser les données du Tableau 2 comme suit.

L'interaction du lanthane avec un groupement carboxylate d'une unité mannuronate et un groupement hydroxyle d'une unité mannuronate voisine, entraîne des torsions au niveau du pont glycosidique entre ces deux unités mannuronates. Cette torsion se traduit par une augmentation de l'angle dièdre φ et une diminution de l'angle dièdre ψ (φ : 257.40°, ψ : 219.67°). Le solvant aqueux tend à tempérer cette torsion et de fait, son absence augmente cette torsion (φ : 280.37°, ψ : 173.25°). En absence de solvant, cette torsion pourrait exister même en absence de cations multivalents par la formation de liaisons hydrogène intrachâînes (φ : 259.10°, ψ : 198.87°).

7.5.3. Interaction Alg/La³⁺

La complexation de lanthane dans l'eau est un processus exothermique qui s'accompagne d'un dégagement $\Delta E_{QMMM} = -7.83 \text{ eV}$. Suivant l'équation suivante :

$$\Delta E_{QMMM} = (E_{\text{complexe}} - E_{\text{cation}} - 3 * E_{\text{H}_2\text{O}} - E_{\text{OH}^-} - E_{1\text{DC}} - E_{\text{nH}_2\text{O-MM}}) / 6 \quad \text{Éq. 1}$$

Où E_{complexe} , E_{cation} , $E_{\text{H}_2\text{O}}$, E_{OH^-} , $E_{1\text{DC}}$ et $E_{\text{nH}_2\text{O-MM}}$ sont : l'énergie DFT d'un dimannuronate de lanthane solvaté par 469 molécules d'eau, l'énergie DFT d'un cation La³⁺, l'énergie DFT d'une molécule d'eau, l'énergie DFT d'un ion hydroxyde, l'énergie DFT d'un dimannuronate et l'énergie MM d'une sphère de 469 molécules d'eau respectivement.

La fonction de distribution radiale $g_{\text{La}^{3+}\dots\text{O}(\text{COO}^-)}(r)$ des atomes d'oxygène carboxyliques à partir du centre métallique permet d'apprécier un peu plus en détail l'interaction entre le cation lanthane et les groupements carboxylates (principaux groupements chélateurs) à l'origine de cette réaction exothermique.

Ainsi, la Figure 12 illustre la fonction de distribution radiale $g_{\text{La}^{3+}\dots\text{O}(\text{COO}^-)}(r)$ et présente un premier pic intense à environ 2.5 Å puis un second pic plus large et peu intense à environ 4.3 Å et finalement deux petits pics à plus de 7 Å.

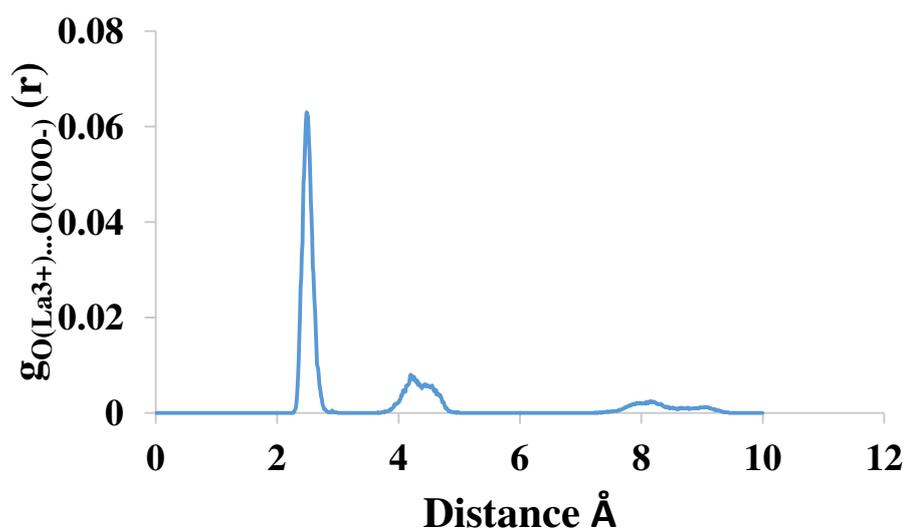


Figure 12 Fonction de distribution radiale $g_{\text{La}^{3+}\dots\text{O}(\text{COO}^-)}(r)$ des atomes d'oxygène carboxyliques centrée sur la cation métallique La^{3+} . Les distances sont en Å.

On peut interpréter ce résultat comme la formation par les cations lanthane d'un mode de liaison monodentate avec les groupements carboxylates. Ainsi, le premier pic correspond à l'atome d'oxygène carboxylique réagissant avec La^{3+} à une distance moyenne calculée de 2.51 Å. Le deuxième pic correspond au deuxième atome d'oxygène carboxylique (4.37 Å). Finalement, les deux derniers pics correspondent aux deux atomes d'oxygène portés par le deuxième groupement carboxylique n'interagissant pas avec les cations.

Sans grande surprise, la distance moyenne obtenue par la simulation BOMD/MD, entre le cation lanthane et l'atome d'oxygène carboxylique interagissant avec lui (2.51 Å), est légèrement plus grande que celle obtenue par optimisation DFT (chapitre 5) pour le même système en absence de sphère d'eau mais en présence de 3 molécules d'eau complétant la première sphère de coordination (2.42 Å). Des elongations analogues sont

obtenues pour la distance moyenne entre La^{3+} et l'atome d'oxygène hydroxylique d'une part mais aussi entre La^{3+} et l'ion hydroxyde (Tableau 3).

Tableau 3 Distances moyennes entre le cation La^{3+} et les différents types d'atome d'oxygène QM présents dans sa première sphère de coordination.

	$\text{La}^{3+} \dots \text{O}(\text{COO}^-)$	$\text{La}^{3+} \dots \text{O}(\text{OH})$	$\text{La}^{3+} \dots \text{O}(\text{H}_2\text{O})$	$\text{La}^{3+} \dots \text{O}(\text{OH}^-)$
BOMD/MD	2.51 Å	2.72 Å	2.61 Å	2.34 Å
DFT	2.42 Å	2.63 Å	2.62 Å	2.28 Å

La distance moyenne entre La^{3+} et les atomes d'oxygène aqueux, présente la singularité d'être identique pour la simulation BOMD/MD ou l'optimisation DFT (Tableau 3). Ce qui nous a encouragé à voir de plus près la fonction de distribution radiale de toutes les molécules d'eau (QM et MM) à partir du centre métallique.

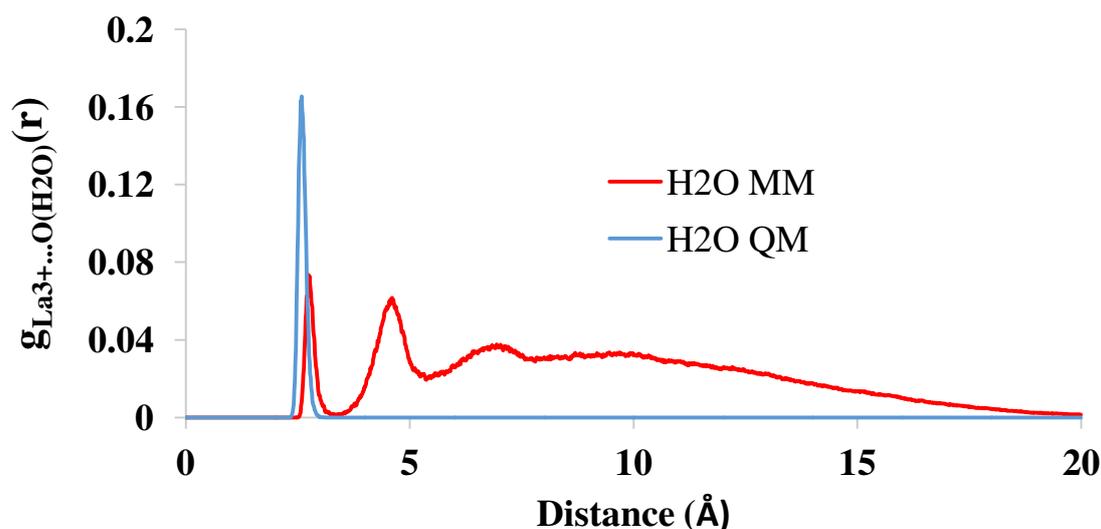


Figure 13 Fonction de distribution radiale $g_{\text{La}^{3+} \dots \text{O}(\text{H}_2\text{O})}(r)$ des atomes d'oxygène aqueux MM (en rouge) et QM (en bleu) centrée sur la cation métallique La^{3+} . Les distances sont en Å.

La fonction de distribution des atomes d'oxygène aqueux QM (Figure 13 en bleu) présente un seul et unique pic à environ 2.6 Å qui correspond à la distance moyenne entre ces oxygènes et le lanthane (Tableau 3). Cela signifie que tout au long de la simulation, les molécules d'eau QM restent dans la première sphère de coordination du cation La^{3+} .

La fonction de distribution des atomes d'oxygène aqueux MM (Figure 13 en rouge) présente, elle, un premier pic à 2.7 Å puis un deuxième pic à 4.6 Å d'intensités égales. La présence du premier pic signifie que l'eau MM se trouve parfois dans la première sphère de coordination du lanthane et l'absence de deuxième pic pour la fonction de distribution des atomes d'oxygène aqueux QM signifie que les molécules d'eau MM, ne s'échange pas avec les molécules d'eau QM. Ceci se traduit par un nombre de coordination supérieur à 6 pour le cation La^{3+} .

7.6. Comparaison des complexes de dimannuronates de Lanthane et de dimannuronate d'Aluminium

Mener à bien une dynamique BOMD/MD avec un calcul d'énergie QM/MM est une tâche ardue. Les dynamiques BOMD/MD des complexes Alg/ M^{n+} ($\text{M}^{n+} = \text{Cu}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{La}^{3+}$ et Al^{3+}) sont encore en cours.

La simulation dynamique du complexe de dimannuronate d'aluminium a atteint à ce jour environ 20 ps mais il faut considérer seulement les 10 dernières picosecondes pour voir l'énergie totale moyenne changer de 1eV. Ce qui veut dire que l'équilibration du système est encore en cours.

Néanmoins, on se propose dans ce qui suit, de comparer les résultats portant sur le complexe de lanthane aux premiers résultats du complexe d'aluminium, pour avoir *une idée préliminaire* quant à l'effet de la nature du cation.

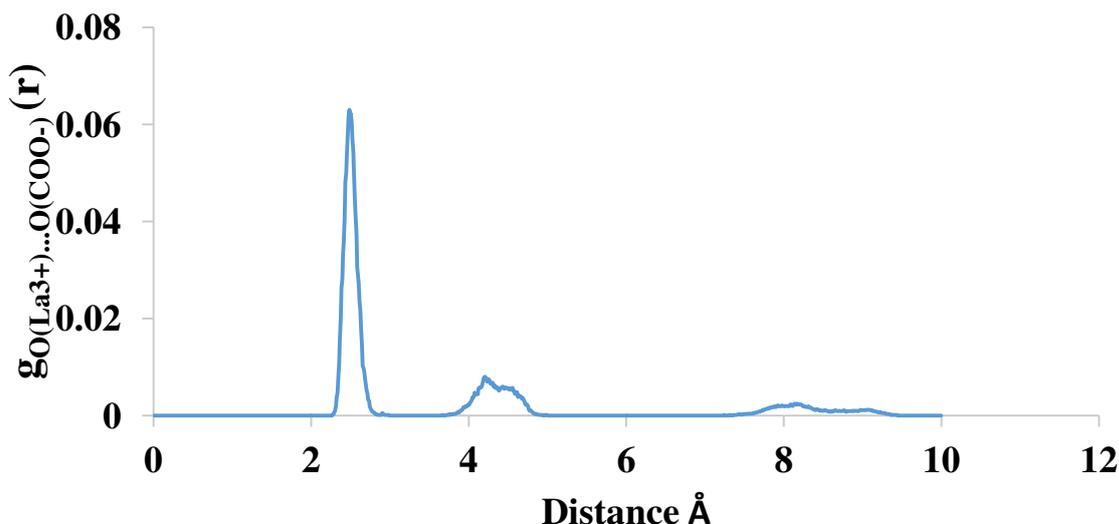


Figure 14 Fonction de distribution radiale $g_{Al^{3+}...O(COO^-)}(r)$ des atomes d'oxygène carboxyliques centrée sur la cation métallique Al^{3+} . Les distances sont en Å.

Grace à la fonction de distribution radiale des atomes d'oxygène carboxyliques (Figure 14) centrée sur Al^{3+} et suivant un raisonnement identique que pour le lanthane, on peut déduire que l'aluminium établit avec les groupements carboxylates le même mode de liaisons que le lanthane, c'est-à-dire un mode monodentate, en accord avec les résultats DFT présentés dans le chapitre 5. La distance moyenne calculée entre l'aluminium et l'oxygène carboxylique est de 1.90 Å ce qui est nettement inférieur à la distance entre La^{3+} et le même oxygène carboxylique (2.51 Å). Au fait, toutes les distances obtenues pour Al^{3+} sont inférieures à celle obtenues pour La^{3+} (Tableau 4) ce qui s'explique trivialement par la différence de taille de ces cations. En effet, les rayons ioniques d' Al^{3+} et de La^{3+} sont de 0.54 Å et 1.03 Å respectivement.⁴⁰

Tableau 4 Distances moyennes entre les cations Al^{3+} , La^{3+} et les différents types d'atome d'oxygène QM présents dans sa première sphère de coordination lors de la simulation BOMD/MD du complexe dans l'eau de dimannuronate des deux cations.

	$M^{3+}...O(COO^-)$	$M^{3+}...O(OH)$	$M^{3+}...O(H_2O)$	$M^{3+}...O(OH^-)$
Al^{3+}	1.90 Å	2.08 Å	1.98 Å	1.83 Å
La^{3+}	2.51 Å	2.72 Å	2.61 Å	2.34 Å

La taille du lanthane lui permet d'ailleurs de réaliser plus de six liaisons en incorporant dans sa première sphère de coordination des molécules d'eau MM. Ce n'est pas le cas de l'aluminium qui établit uniquement 6 liaisons. En effet, la fonction de distribution des atomes d'oxygène aqueux MM centrée sur Al^{3+} dans le complexe de dimannuronate d'aluminium dans l'eau (Figure 15 en rouge) ne présente pas deux pics intenses proches comme c'était le cas pour le lanthane (Figure 13 en rouge) mais seulement un premier pic intense à une distance d'environ 4 Å. Les molécules d'eau MM ne pénètrent donc pas la première sphère de coordination d' Al^{3+} .

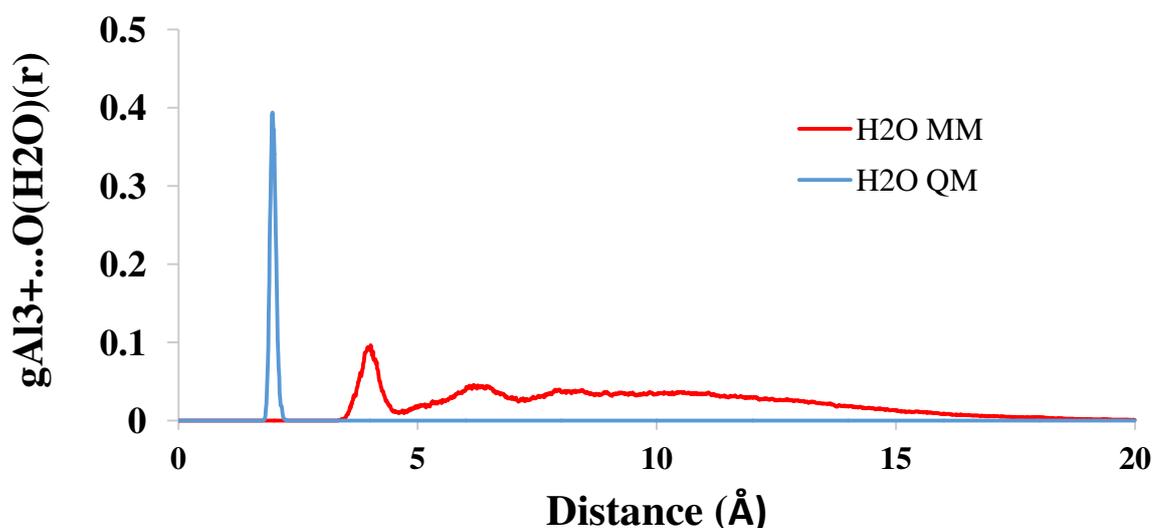


Figure 15 Fonction de distribution radiale $g_{\text{Al}^{3+}\dots\text{O}(\text{H}_2\text{O})}(r)$ des atomes d'oxygène aqueux MM (en rouge) et QM (en bleu) centré sur le cation métallique Al^{3+} . Les distances sont en Å.

De par son rayon ionique plus petit, Al^{3+} se lie plus fortement avec les groupements chélateurs. Cela va de pair avec les distances plus courtes avec les différents atomes d'oxygène (Tableau 4), mais cela se traduit aussi par une variation d'énergie suivant Éq. 1 égale à -10.15 eV inférieure à celle du lanthane (-7.83 eV).

7.7. Conclusion

Le démarrage des calculs BOMD/MD a demandé un ensemble d'étapes plus ou moins laborieuses comprenant : l'implémentation de fonctionnalités dans deMon2k, la correction d'un bogue et le choix difficile d'un jeu de paramètres MM pour les calculs d'énergie QM/MM.

Une fois réalisées, les simulations BOMD/MD d'un dimannuronate solvate ont montré que les angles dièdres φ et ψ ont une moyenne de 233.34° et 239.59° respectivement. Dans ce modèle, l'eau solvate les groupements hydroxyle et carboxylate et empêche la formation de la liaison hydrogène entraînant la torsion autour du pont glycosidique que l'on obtient avec les optimisations DFT (φ : 259.10° et ψ : 198.87°). D'autre part, les fonctions de distribution radiale $g_{O(COO)\dots O(H_2O)}(r)$ et $g_{O(OH)\dots O(H_2O)}(r)$ obtenues sont indépendantes des durées de trajectoire sélectionnées et laissent conclure que : la sphère d'eau est relativement équilibrée et qu'il est possible d'utiliser toute la trajectoire pour l'évaluation statistiques des paramètres qui nous intéressent.

L'étude des angles dièdres φ et ψ des complexes de dimannuronate de lanthane montre que la complexation du lanthane par le dimannuronates entraîne une torsion de ce dernier permettant au lanthane d'interagir avec les groupements chélateurs. On établit une première forme de tendance quant à la variation des angles φ et ψ : toute interaction impliquant la liaison d'un groupement carboxylate et un groupement hydroxyle voisin, de manière directe (liaison hydrogène) ou indirecte (complexation d'un même cation) augmente l'angle dièdre φ et diminue l'angle dièdre ψ .

Dans la complexation du lanthane et de l'aluminium, l'étude de fonctions de distribution radiale des atomes d'oxygène carboxyliques confirme les résultats DFT statiques (chapitre 5) et l'établissement d'un mode de liaisons monodentate entre le centre cationique et le groupement carboxylate. Toujours en accord avec le chapitre 5, et les rayons ioniques expérimentaux, les distances moyennes entre le lanthane et les atomes d'oxygène dans la première sphère de coordination sont plus grandes que les distances moyennes entre l'aluminium et les mêmes atomes d'oxygène. L'Aluminium interagit avec le groupement carboxylate, le groupement hydroxyle du dimannuronate, un ion hydroxyde et les trois molécules d'eau QM. La taille du lanthane lui permet de réagir en plus avec des molécules d'eau MM.

Pour conclure, dans tous les résultats présentés, l'ion métallique et le ligand ne sont pas séparées par une ou plusieurs molécules d'eau. A partir de cette simulation dynamique, il paraît clair que le ligand alginate (modélisé par un dimannuronate), interagit directement avec le cation métallique et forme un complexe à sphère interne, par opposition aux complexes à sphère externes où l'ion métallique ou le ligand (ou les deux) retiennent leurs eaux coordonnées lorsque le complexe est formé.

Les simulations BOMD/MD sont encore en cours, et de plus longues trajectoires permettront de confirmer avec encore plus de certitude ces résultats. Avec l'ajout de l'étude de complexes d'autres cations (Fe^{2+} , Fe^{3+} et Cu^{2+}), ces différents résultats pourront faire l'objet d'un futur article.

Références

- (1) Li, Z.; Lazaridis, T. The effect of water displacement on binding thermodynamics: Concanavalin A. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (1), 662–670 DOI: 10.1021/jp0477912.
- (2) Gao, J. Hybrid Quantum and Molecular Mechanical Simulations : An Alternative Avenue to Solvent Effects in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29* (11), 298–305 DOI: 10.1021/ar950140r.
- (3) Bash, P. a; Field, M. J.; Karplus, M. Free energy perturbation method for chemical reactions in the condensed phase: a dynamic approach based on a combined quantum and molecular mechanics potential. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (26), 8092–8094 DOI: 10.1021/ja00260a028.
- (4) Gao, J. Absolute free energy of solvation from Monte Carlo simulations using combined quantum and molecular mechanical potentials. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96* (2), 537–540 DOI: 10.1021/j100181a009.
- (5) Gao, J.; Xia, X. A priori evaluation of aqueous polarization effects through Monte Carlo QM-MM simulations. *Science (80-.)*. **1992**, *258* (5082), 631–635 DOI: 10.1126/science.1411573.
- (6) Stanton, R. V; Hartsough, D. S.; Merz, K. M. Calculation of Solvation Free-Energies Using a Density Functional/Molecular Dynamics Coupled Potential. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97* (46), 11868–11870 DOI: 10.1021/j100148a005.
- (7) Hartsough, D. S.; Merz Jr, K. M. Dynamic Force Field Models: Molecular Dynamics Simulations of Human Carbonic Anhydrase II Using a Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Coupled Potential. *J. Phys. Chem. A* **1995**, *99* (28), 11266–11275 DOI: 10.1021/j100028a030.
- (8) Stanton, R. V.; Little, L. R.; Merz Jr, K. M. An Examination of a Hartree-Fock/Molecular Mechanical Coupled Potential. *J. Phys. Chem. A* **1995**, *99* (48), 17344–17348 DOI: 10.1021/j100048a006.
- (9) Stanton, R. V.; Hartsough, D. S.; Merz, K. M. An examination of a density functional/molecular mechanical coupled potential. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16* (1), 113–128 DOI: 10.1002/jcc.540160110.
- (10) Cuny, J.; Korchagina, K.; Menakbi, C.; Mineva, T. Metadynamics combined with auxiliary density functional and density functional tight-binding methods: alanine dipeptide as a case study. *J. Mol. Model.* **2017**, *23* (3), 72 DOI: 10.1007/s00894-017-3265-4.
- (11) Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (6), 1657–1666 DOI: 10.1021/ja00214a001.

- (12) Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (45), 11225–11236 DOI: 10.1021/ja9621760.
- (13) Maxwell, D. S.; TiradoRives, J.; Jorgensen, W. L. A comprehensive study of the rotational energy profiles of organic systems by ab initio MO theory, forming a basis for peptide torsional parameters. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16* (8), 984–1010 DOI: 10.1002/jcc.540160807.
- (14) Jorgensen, W. L.; McDonald, N. A. Development of an all-atom force field for heterocycles. Properties of liquid pyridine and diazenes. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1998**, *424* (1–2), 145–155 DOI: 10.1016/S0166-1280(97)00237-6.
- (15) Rizzo, R. C.; Jorgensen, W. L. OPLS all-atom model for amines: Resolution of the amine hydration problem. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (20), 4827–4836 DOI: 10.1021/ja984106u.
- (16) Price, M. L. P.; Ostrovsky, D.; Jorgensen, W. L. Gas-phase and liquid-state properties of esters, nitriles, and nitro compounds with the OPLS-AA force field. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22* (13), 1340–1352 DOI: 10.1002/jcc.1092.
- (17) Udier-Blagovi, M.; Morales De Tirado, P.; Pearlman, S. A.; Jorgensen, W. L. Accuracy of free energies of hydration using CM1 and CM3 atomic charges. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25* (11), 1322–1332 DOI: 10.1002/jcc.20059.
- (18) Jorgensen, W. L.; Ulmschneider, J. P.; Tirado-Rives, J. Free energies of hydration from a generalized born model and an all-atom force field. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (41), 16264–16270 DOI: 10.1021/jp0484579.
- (19) Jensen, K. P.; Jorgensen, W. L. Halide, ammonium, and alkali metal ion parameters for modeling aqueous solutions. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2* (6), 1499–1509 DOI: 10.1021/ct600252r.
- (20) Kahn, K.; Bruice, T. C. Parameterization of OPLS-AA force field for the conformational analysis of macrocyclic polyketides. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23* (10), 977–996 DOI: 10.1002/jcc.10051.
- (21) Damm, W.; Frontera, A.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. OPLS all-atom force field for carbohydrates. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18* (16), 1955–1970 DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199712)18:16<1955::AID-JCC1>3.0.CO;2-L.
- (22) Kony, D.; Damm, W.; Stoll, S.; Van Gunsteren, W. F. An improved OPLS-AA force field for carbohydrates. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23* (15), 1416–1429 DOI: 10.1002/jcc.10139.
- (23) Bernardes, C. E. S.; Joseph, A. Evaluation of the OPLS-AA force field for the study of structural and energetic aspects of molecular organic crystals. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119* (12), 3023–3034 DOI: 10.1021/jp512349r.
- (24) Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L.

- Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79* (2), 926 DOI: 10.1063/1.445869.
- (25) Mackerell, A. D. Empirical force fields for biological macromolecules: Overview and issues. *Journal of Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. October 2004, pp 1584–1604.
- (26) Salahub, D. R.; Noskov, S. Y.; Lev, B.; Zhang, R.; Ngo, V.; Goursoot, A.; Calaminici, P.; Köster, A. M.; Alvarez-Ibarra, A.; Mejía-Rodríguez, D.; et al. QM/MM calculations with deMon2k. *Molecules* **2015**, *20* (3), 4780–4812 DOI: 10.3390/molecules20034780.
- (27) Tinker force field parameter sets <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/cil/tinker/c6.html>.
- (28) Bernardes, C. E. S.; Canongia Lopes, J. N.; Da Piedade, M. E. M. All-atom force field for molecular dynamics simulations on organotransition metal solids and liquids. Application to $M(\text{CO})_n$ ($M = \text{Cr}, \text{Fe}, \text{Ni}, \text{Mo}, \text{Ru}, \text{or } \text{W}$) compounds. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117* (43), 11107–11113 DOI: 10.1021/jp407739h.
- (29) Aguilar, C. M.; De Almeida, W. B.; Rocha, W. R. The electronic spectrum of Fe^{2+} ion in aqueous solution: A sequential Monte Carlo/quantum mechanical study. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *449* (1–3), 144–148 DOI: 10.1016/j.cplett.2007.10.063.
- (30) Li, P.; Roberts, B. P.; Chakravorty, D. K.; Merz, K. M. Rational design of particle mesh ewald compatible lennard-jones parameters for +2 metal cations in explicit solvent. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9* (6), 2733–2748 DOI: 10.1021/ct400146w.
- (31) Good, R. J.; Hope, C. J. New Combining Rule for Intermolecular Distances in Intermolecular Potential Functions. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53* (2), 540–543 DOI: 10.1063/1.1674022.
- (32) Li, P.; Song, L. F.; Merz, K. M. Parameterization of highly charged metal ions using the 12-6-4 LJ-type nonbonded model in explicit water. *Journal of Physical Chemistry B*. 2015, pp 883–895.
- (33) Li, P.; Merz, K. M. Taking into account the ion-induced dipole interaction in the nonbonded model of ions. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10* (1), 289–297 DOI: 10.1021/ct400751u.
- (34) Šebesta, F.; Sláma, V.; Melcr, J.; Futera, Z.; Burda, J. V. Estimation of Transition-Metal Empirical Parameters for Molecular Mechanical Force Fields. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12* (8), 3681–3688 DOI: 10.1021/acs.jctc.6b00416.
- (35) Marini, G. W.; Texler, N. R.; Rode, B. M. Monte Carlo simulations of $\text{Zn}(\text{II})$ in water including three-body effects. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (16), 6808–6813.
- (36) Chillemi, G.; D’Angelo, P.; Pavel, N. V.; Sanna, N.; Barone, V. Development and validation of an integrated computational approach for the study of ionic species in solution by means of effective two-body potentials. The case of Zn^{2+} , Ni^{2+} , and

- Co²⁺ in aqueous solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (9), 1968–1976 DOI: 10.1021/ja015686p.
- (37) Babu, C. S.; Lim, C. Empirical force fields for biologically active divalent metal cations in water. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (2), 691–699 DOI: 10.1021/jp054177x.
- (38) Verlet, L. Computer “experiments” on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Phys. Rev.* **1967**, *159* (1), 98–103 DOI: 10.1103/PhysRev.159.98.
- (39) Swope, W. C. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76* (1), 637 DOI: 10.1063/1.442716.
- (40) Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, *32* (5), 751–767 DOI: 10.1107/S0567739476001551.

Conclusions Générales et Perspectives

Les alginates sont utilisés dans différentes industries (agroalimentaire, santé, catalyse...) et font l'objet de recherches qui visent à valoriser leur utilisation comme ressources renouvelables dans la synthèse de nouveaux matériaux. Dans cette thèse on a présenté une étude computationnelle multi-échelle fondée sur un panel de théories de la chimie quantique et de méthodes de simulation, dans le but de comprendre la formation, la structure et la stabilité de gels d'alginates formés grâce à l'effet réticulateur des cations métalliques.

Les paramètres méthodologiques nécessaires pour les calculs DFT en vue de l'étude de la force d'interaction dans les complexes d'alginates ont été présentés. Dans un premier temps, notre étude DFT-D de modèles d'alginates complexant des cations divalents (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} et Zn^{2+}) et trivalents (Al^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , La^{3+} et Sc^{3+}) nous a mené aux conclusions principales suivantes :

- (1) La longueur des chaînes d'alginates de dimère en hexamères n'influence pas la tendance de l'énergie de liaison
- (2) la présence dans la première sphère de coordination n'altère pas la tendance d'énergie de liaisons.
- (3) Dans toutes les structures hydratées une liaison monodentate entre le cation et les groupements carboxylates est établie comme étant le mode de liaison favorable.

Pour les cations trivalents, les distances de liaison $\langle M^{3+} \dots O \rangle$ moyennes obtenues sont très bien reliées aux rayons ioniques des cations. L'étude de la complexation de cations par une, deux et trois chaînes d'alginate révèle que les énergies d'interaction obtenues sont négatives impliquant que la formation de ces mono-, bi-, et tri-complexes est thermodynamiquement favorable. La tendance des énergies d'interaction de liaison $Fe^{3+} \approx Cr^{3+} > Al^{3+} \approx Ga^{3+} \gg Sc^{3+} \geq La^{3+}$ est indépendante aussi du nombre de chaînes complexant les cations métalliques, et de la spéciation du cation.

C'est-à-dire que l'interaction entre les cations et l'alginate ne dépend que de paramètres très locales, et en particulier de la nature du cation complexé. Une contribution covalente significative qui provient essentiellement de la donation de charges des oxygènes ligands carboxyliques vers M^{3+} a été établie grâce à l'analyse des populations orbitales selon le

schéma de Mulliken, un résultat analogue a précédemment été établi pour les cations métalliques de transition divalents. Cette interaction à caractère covalent s'accompagne d'un transfert de charge de l'oxygène carboxylique vers les cations métalliques et de même que pour les complexes de cations divalents on peut affirmer que l'affinité des alginates pour les cations Al^{3+} , Sc^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ga^{3+} et La^{3+} est liée à la force de liaison entre ces cations et les alginates.

L'association des chaînes en présence de cation multivalent est un phénomène exothermique à 0K. La réticulation est donc probablement un *enthalpy driven process* régie par la force des liaisons de coordinations. En particulier, la formation de tricomplexes peut expliquer la réticulation tridimensionnelle entraînant la gélification des alginates.

En collaboration avec des collègues expérimentateurs A. Duarte, N. Tanchoux, F. Quignard, on a étudié les échanges ioniques lors de la formation de gels d'alginates mixtes. Cette étude a nécessité la construction des modèles d'hexamannuronates de lanthane et de cuivres purs et mixtes. Après une réflexion sur les modèles, il a été possible de calculer les enthalpies de réaction d'échanges successifs ou simultanés. L'analyse géométrique des complexes mixtes montre qu'une chaîne d'alginate est assez flexible pour s'adapter à contraintes imposées par la complexation de cations de natures différentes. D'après les calculs DFT-D, les échanges des cations lanthanes par le cuivre sont presque athermiques ce qui peut expliquer les équilibres obtenus expérimentalement. Finalement il est possible que l'ion NO_3^- présent dans les réactifs de départ, reste à proximité des cations lanthane lors de la formation de gels, expliquant les échanges de proportion 1:1 du lanthane par le cuivre. La formation de tricomplexes autour du lanthane est tout de même probable.

Les simulations BOMD / MD de dimannuronates dans l'eau et de complexes de lanthane et d'aluminium dans l'eau évoquées dans le chapitre 7 ont montré que l'eau prévient la formation de la liaison hydrogène intra-chaîne en solvant les groupements fonctionnels polaires. L'étude des évolutions des angles dièdres φ et ψ des complexes de dimannuronate de lanthane confirme que la complexation du lanthane par le dimannuronates entraîne une torsion de ce dernier permettant au lanthane d'interagir avec les groupements chélateurs. On établit une première forme de tendance quant à la variation des angles φ et ψ : toute interactions impliquant la liaison d'un groupement

carboxylate et un groupement hydroxyle voisin, de manière directe (liaison hydrogène) ou indirecte (complexation d'un même cation) augmente l'angle dièdre φ et diminue l'angle dièdre ψ . Dans les complexes de dimannuronate de lanthane et de dimannuronate d'aluminium, les fonctions de distribution radiale des atomes d'oxygène carboxyliques confirment l'établissement d'un mode de liaisons monodentate entre le centre cationique et le groupement carboxylate. Toujours en accord avec les résultats statiques DFT, les distances moyennes entre le lanthane et les atomes d'oxygène dans la première sphère de coordination sont plus grandes que les distances moyennes entre l'aluminium et les mêmes atomes d'oxygène. L'Aluminium interagit avec le groupement carboxylate, le groupement hydroxyle du dimannuronate, un ion hydroxyde et les trois molécules d'eau QM tandis que le lanthane interagit en plus avec des molécules d'eau MM. Dans tous les complexes simulés, l'ion métallique et le ligand ne sont pas séparés par des molécules d'eau et forment donc un complexe à sphère interne.

En perspective, on note que le code RPMC implémenté dans deMon2k doit être complété, vérifié et optimisé. Cependant, ce travail est prometteur pour l'étude des biopolymères puisqu'il pourra être utile pour une étude conformationnelle de tels systèmes. Les simulations BOMD / MD des cations de métaux de transition (Fe^{2+} , Fe^{3+} et Cu^{2+}) nécessitent de plus longues trajectoires et sont en cours de calcul. Les méthodes BOMD pour les métaux de transition sont plus exigeantes et leur validation nécessite des temps plus longs. Les méthodes QM/MM et QM/MC permettront d'examiner aussi l'effet de chaînes plus longues sur la gélification de cations de métaux de transition en considérant la température et le solvant aqueux explicite. Ces outils computationnels peuvent être utilisés directement pour des applications de différents polymannuronates et autres biopolymères.

ANNEXE 1 : Outils numériques

Tous les résultats présentés dans cette thèse sont issus des calculs réalisés avec deMon2k. deMon2k^{1,2} (density of Montréal) est un code de calculs DFT^{3,4} développé pour les calculs atomiques et moléculaires basés sur la combinaison linéaire d'orbitales de type gaussiennes.

Les principales fonctionnalités de deMon2k sont :

- Calculs ADFT
- Calculs MM
- Calculs QM/MM⁵
- Optimisation géométrique des molécules
- Recherche d'états de transition⁶
- Calculs de coordonnées de réaction
- Simulations dynamiques Born-Oppenheimer⁷⁻⁹
- DFT dépendante du temps
- Calculs de moments électriques, polarisabilités et hyper-polarisabilités
- Analyse de population (Mulliken, NBO¹⁰, Bader..)

L'un des avantages de deMon2k est l'emploi d'une base auxiliaire de fonctions d'Hermite-Gauss générée automatiquement pour l'ajustement variationnel du potentiel coulombien¹¹⁻¹³. Ceci permet de contourner le calcul d'intégrales de répulsions électroniques à quatre centres en le rabaissant à un calcul d'intégrales à trois centres. deMon2k contient une implémentation stable de la théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire¹⁴ depuis sa version 2.2.6 (2004). Ainsi la densité calculée grâce aux fonctions auxiliaires pour l'ajustement du potentiel coulombien est aussi utilisée pour le calcul du potentiel d'échange-corrélation permettant le calcul de systèmes larges avec des ressources computationnelles modestes.

deMon2k est d'ailleurs entièrement parallélisé¹⁵ et a été porté avec succès sur des architectures massivement parallèles.

deMon2k permet aussi de réaliser des calculs QM/MM⁵ suivant un schéma additif à inclusion électrostatique avec la possibilité d'établir une frontière QM/MM le long d'une liaison covalente. Dans ce cas-là un potentiel de capsulation mono-électronique quantique est utilisé du côté QM.

La visualisation des résultats issus de deMon2k a été possible grâce aux programmes de visualisation : VESTA¹⁶ et Molden.¹⁷

Molden est un logiciel pour la visualisation de densité moléculaire des codes ab-initio GAMESS-UK, GAMESS-US et GAUSSIAN. Il est aussi compatible avec de nombreux autres codes dont deMon2k via le format molden qui permet de visualiser l'animation des optimisations ou des simulations calculées.

VESTA est un programme de visualisation 3D des structures chimiques essentiellement tourné vers la cristallographie. VESTA accepte néanmoins les fichiers au format .xyz et permet de personnaliser avec aisance l'affichage de nombreux détails de visualisation.

Références

- (1) A.M. Koster, G. Geudtner, P. Calaminici, M.E. Casida, V.D. Dominguez, R. Flores-Moreno, G.U. Gamboa, A. Goursot, T. Heine, A. Ipatov, F. Janetzko, J.M. del Campo, J.U. Reveles, A. Vela, B. Zuniga-Gutierrez, D. R. S. deMon2k. Mexico-City 2011.
- (2) Geudtner, G.; Calaminici, P.; Carmona-Espíndola, J.; del Campo, J. M.; Domínguez-Soria, V. D.; Moreno, R. F.; Gamboa, G. U.; Goursot, A.; Köster, A. M.; Reveles, J. U.; et al. deMon2k. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2 (4), 548–555 DOI: 10.1002/wcms.98.
- (3) Hohenberg, P.; Kohn, W. The Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, 136 (3B), B864 DOI: 10.1103/PhysRevB.7.1912.
- (4) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, 140 (4A), A1133–A1138 DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133.
- (5) Salahub, D. R.; Noskov, S. Y.; Lev, B.; Zhang, R.; Ngo, V.; Goursot, A.; Calaminici, P.; Köster, A. M.; Alvarez-Ibarra, A.; Mejía-Rodríguez, D.; et al. QM/MM calculations with deMon2k. *Molecules* **2015**, 20 (3), 4780–4812 DOI: 10.3390/molecules20034780.
- (6) Del Campo, J. M.; Köster, A. M. A hierarchical transition state search algorithm. *J. Chem. Phys.* **2008**, 129 (2), 24107 DOI: 10.1063/1.2950083.
- (7) Krishnamurty, S.; Heine, T.; and Goursot, A. Influence of Dynamics on the Structure and NMR Chemical Shift of a Zeolite Precursor. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 5728–5732 DOI: 10.1021/JP022686I.
- (8) Gamboa, G. U.; Calaminici, P.; Geudtner, G.; Köster, A. M. How important are temperature effects for cluster polarizabilities? *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112 (47), 11969–11971 DOI: 10.1021/jp808020f.
- (9) Gamboa, G. U.; Vsquez-Prez, J. M.; Calaminici, P.; Kster, A. M. Influence of thermostats on the calculations of heat capacities from Born-Oppenheimer molecular dynamics simulations. *Int. J. Quantum Chem.* **2010**, 110 (12), 2172–2178 DOI: 10.1002/qua.22518.
- (10) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. Natural bond orbital methods. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2 (1), 1–42 DOI: 10.1002/wcms.51.
- (11) Dunlap, B. I.; Connolly, J. W. D.; Sabin, J. R. On first-row diatomic molecules and local density models. *J. Chem. Phys.* **1979**, 71 (12), 4993 DOI: 10.1063/1.438313.
- (12) Mintmire, J. W.; Dunlap, B. I. Fitting the Coulomb potential variationally in linear-combination-of-atomic-orbitals density-functional calculations. *Phys. Rev. A* **1982**,

- 25 (1), 88–95 DOI: 10.1103/PhysRevA.25.88.
- (13) Mintmire, J. W.; Sabin, J. R.; Trickey, S. B. Local-density-functional methods in two-dimensionally periodic systems. Hydrogen and beryllium monolayers. *Phys. Rev. B* **1982**, *26* (4), 1743–1753 DOI: 10.1103/PhysRevB.26.1743.
- (14) Köster, A. M.; Reveles, J. U.; del Campo, J. M. Calculation of exchange-correlation potentials with auxiliary function densities. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121* (8), 3417–3424 DOI: 10.1063/1.1771638.
- (15) Geudtner, G.; Janetzko, F.; Köster, A. M.; Vela, A.; Calaminici, P. Parallelization of the deMon2k code. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27* (4), 483–490 DOI: 10.1002/jcc.20361.
- (16) Momma, K.; Izumi, F. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, *44* (6), 1272–1276 DOI: 10.1107/S0021889811038970.
- (17) Schaftenaar, G.; Noordik, J. H. Molden: A pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2000**, *14* (2), 123–134 DOI: 10.1023/A:1008193805436.

ANNEXE 2: Publications et participations aux manifestations scientifiques

Publications

- (1) **Menakbi, C.**; Quignard, F.; Mineva, T. **Complexation of Trivalent Metal Cations to Mannuronate Type Alginate Models from a Density Functional Study.** J. Phys. Chem. B 2016, 120 (15), 3615–3623 DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b00472.
- (2) Gantassi, O.; **Menakbi, C.**; Derbel, N.; Guesmi, H.; Mineva, T. **Density Functional Study of Pd 13 Magnetic Isomers in Gas-Phase and on (100)-TiO₂ Anatase.** J. Chem. Phys. C 2015, 119 (6), 3153–3162 DOI: 10.1021/jp5118213.
- (3) Cuny, J.; Korchagina, K.; **Menakbi, C.**; Mineva, T. **Metadynamics combined with auxiliary density functional and density functional tight-binding methods: alanine dipeptide as a case study.** J. Mol. Model. 2017, 23 (3), 72 DOI: 10.1007/s00894-017-3265-4.

Formations

- **deMon2k and deMonNano tutorial** – Orsay, 2015
- **Journée de formation en chimie théorique 2015 du RFCT pole ouest** – Rennes, 2015
- **Méthodes de Modélisation et simulations multi-échelles: des bases aux méthodes modernes** - ENS Lyon, 2015

Journées doctorales

- **The Chemical Browsers**, Combinée aux JED 2015 Montpellier - ENSCM (16H)

Cours

- **Cours chimie Quantique** - Université Montpellier (25H)
- **Cours Mécanique Quantique** - Université Montpellier (32H)

Résumé

Les alginates sont des macromolécules issues de la biomasse algale. La gélification des alginates induite par des cations métalliques multivalents est au cœur de leurs nombreuses applications industrielles. L'optimisation de ces applications nécessite une compréhension fondamentale de la gélification. Dans cette thèse, une approche multi-échelle combinant la théorie de la fonctionnelle de la densité et la mécanique moléculaire est proposée pour étudier la gélification de complexes alginate/métal. Nous démontrons que la force d'interaction est déterminée par les interactions locales cations-saccharides et la structure électronique des cations. Ces résultats découlent des tendances d'énergies de liaison indépendantes de la taille et du nombre de chaînes d'alginate, de la présence d'eau et de la spéciation du métal. Les simulations de dynamique moléculaire Born Oppenheimer / dynamique moléculaire (MD) des complexes d'alginates dans l'eau confirment le mode de liaisons monodentates et la formation de complexes de sphères internes. En alternative à MD, une méthode de recuits parallèles Monte Carlo a été implémentée dans le code deMon2k.

MOTS-CLES: multi-échelle, DFT, biopolymères, QM/MM, chimie computationnelle

Abstract

Alginates are macromolecules derived from algal biomass. Gelation of alginates driven by multivalent metal cations is at the core of their numerous industrial applications. The optimization of these applications needs a fundamental understanding of the gelation mechanism. To this aim computational tools can be used as a *digital microscope*. In this thesis, a multi-scale approach combining Density Functional Theory and Molecular Mechanics was proposed to study alginate/metal cation gelation. We demonstrated that the interaction strength is determined by the local cation-saccharide interactions, thus depending on the intrinsic cation electronic structure. This follows from the computed binding energy trends being independent on the alginate chains size and number, the presence of water, and the metal speciation. The Born-Oppenheimer Molecular Dynamics / Molecular Dynamics (MD) simulations of alginates and alginates complexes in water confirmed the monodentate binding mode and the formation of inner sphere complexes. As an alternative to MD, a Monte Carlo parallel tempering method has been implemented in the deMon2k code.

KEYWORDS : multi-scale, DFT, biopolymers, QM/MM, computational chemistry

LABORATOIRE D'ACCUEIL

Institut Charles Gerhardt de Montpellier UMR 5253 CNRS UM2 ENSCM
Equipe Matériaux Avancés pour la Catalyse et la Santé
ENSCM
8 Rue de l'Ecole Normale
34296 Montpellier Cedex 5