

Enseigner la mécanique moléculaire dans les cursus universitaires

Partie 2 : Pratique

Alexandre Hocquet* professeur agrégé

Summary : *Teaching molecular mechanics in the chemistry curriculum*

The concepts are simple, software and hardware more and more available, chemistry on the computer is attractive, practical applications are numerous, the field is growing in academic research as well as in the industry : these are the reasons why we should incorporate molecular modeling in our chemistry curriculum. This article presents molecular mechanics, the classical basis of molecular modeling, to the chemistry teacher. In a first part, the concepts have been introduced. In this second part, the possibilities of including molecular mechanics in a chemistry curriculum are discussed.

Mots clés : *Modélisation moléculaire, enseignement, mécanique moléculaire.*

Key-words : *Molecular modeling, teaching, molecular mechanics.*

Après avoir, dans un précédent article [1], défini les principes de la mécanique moléculaire et après avoir passé en revue quelques exemples de son utilisation dans le monde de la recherche, l'objet de cette deuxième partie est de voir comment la mécanique moléculaire peut être l'objet de travaux pratiques, de travaux dirigés, comment elle peut être introduite en cours, dans le cadre d'un cursus universitaire de chimie, en premier cycle ou en classes préparatoires, d'une part, en deuxième cycle ou en préparation aux concours de recrutement de l'enseignement, d'autre part.

Investissements

Matériel

Pour utiliser la modélisation moléculaire, il faut : un ordinateur et un logiciel. En ce qui concerne les ordinateurs, le niveau de performance des ordinateurs personnels (PC ou Macintosh) les plus courants suffit. Les particularités indispensables sont : un écran couleur, SVGA en ce qui concerne les compatibles PC ; un processeur relativement rapide (Pentium ou Power PC) et assez de mémoire vive pour que les calculs soient les moins lents possibles (typiquement 8 voire 16 Mo) ; assez de place sur le disque dur pour pouvoir

installer le logiciel. En tout état de cause, des choses accessibles par la plupart des ordinateurs de milieu de gamme. Dans le cas, pas rare, où le laboratoire de chimie du lycée ou le département d'enseignement de l'université possède déjà un ordinateur répondant à ces critères, un investissement supplémentaire est superflu.

Logiciel

En ce qui concerne les logiciels, la méthode de la mécanique moléculaire a été développée par des universitaires. La plupart des champs de force existants existent donc sous la forme de programmes sources, écrits dans les langages traditionnels de programmation, et accessibles gratuitement au domaine public. Malheureusement, l'interface entre l'ordinateur et ces programmes n'est pas particulièrement aisée, ce qui nuit à l'intérêt pédagogique. De plus, ces logiciels sont rarement disponibles pour des microordinateurs. On doit donc se tourner vers des programmes commerciaux.

* Facultad de Ciencias Físicas, Universidad de Chile, Blanco Encalada, 2008, Santiago Centro, Chile.
Tél. : +56 (2) 678 45 19. Fax : +56 (2) 696 73 59.
E-mail : ahocquet@cec.uchile.cl

Depuis quelques années, existent des logiciels à la fois faciles à utiliser, car exploitant les fonctionnalités des systèmes des ordinateurs les plus récents (Macintosh, Windows) et relativement peu coûteux, par rapport à leurs aînés destinés à une utilisation industrielle. Le but de ces quelques produits est pédagogique. L'actualité de ce marché évolue assez vite. Les renseignements fournis ci-dessous peuvent se démoder rapidement. Il est souvent facile de se renseigner sur les possibilités ou les dernières versions de tel ou tel logiciel par Internet. Aujourd'hui, on peut citer quelques produits à la fois récents, simples d'utilisation, et ayant des fonctionnalités satisfaisantes pour nos objectifs. L'évolution du marché est telle que certains logiciels sont maintenant cédés gratuitement (par exemple Molgen pour PC, logiciel graphique de mécanique moléculaire contenant le champ de force MM2, disponible par l'intermédiaire d'Internet : [ftp://ccl.osc.edu/pub/chemistry/software/MS-DOS/molgen](http://ccl.osc.edu/pub/chemistry/software/MS-DOS/molgen)).

Certains préféreront le confort d'utilisation et l'assurance d'un service technique censé répondre aux exigences de la clientèle en cas de dysfonctionnement. Toutefois, la rapide évolution du marché et la crise de l'industrie pharmaceutique a pour conséquence de fréquentes restructurations des sociétés qui distribuent ou produisent des logiciels [2]. Tel produit, porteur de grandes espérances peut se retrouver abandonné (support technique, futurs développements...) en moins d'un an. Il est donc utile de se tenir au courant de l'actualité du marché [3].

Parmi les plus récemment sortis, trois logiciels aux prix inclus entre 5 000 et 10 000 francs (avec tendance à la baisse) bénéficient d'une forte publicité, et d'un développement constant depuis quelques années.

- Mac Spartan (ou PC Spartan) (<http://www.wavefun.com>) met l'accent sur la représentation graphique de résultats de calculs quantiques. Néanmoins, il possède aussi un module de mécanique moléculaire. De nombreuses applications sont décrites, la plupart utilisant les techniques quantiques.

- Alchemy 2000 (<http://www.tripos.com>), successeur récent d'Alchemy III, bénéficie de la logistique d'un géant de la modélisation moléculaire. Ses possibilités de calcul sont toutefois plus limitées que ses facultés de représentation et d'édition des molécules.

- Hyperchem (<http://www.hyper.com>) contient les plus grandes possibilités pédagogiques, par l'étendue de ses possibilités et sa solide documentation. C'est aussi le plus cher, mais une version « light » existe.

Pour certains de ces logiciels, on peut trouver des critiques dans la littérature [4].

- D'autres logiciels existent dans la même gamme (faible coût, facilité d'utilisation) comme CACHe (divisé en plusieurs modules, <http://www.oxmol.co.uk>), Chem-X, ou Chem3D Pro (<http://www.camsoft.com>), ce dernier particulièrement bon marché. Certains logiciels, comme PC Model, sont développés par de petites sociétés, à l'origine desquelles on trouve souvent une seule personne, universitaire. Si ce logiciel n'a pas les capacités de distribution et de support technique que peuvent offrir les grandes compagnies, il reste une des références dans beaucoup de publications. En général, des tarifs spéciaux pour universités existent et dans certains cas, pour les lycées, des réductions encore plus

grandes. Dans le *tableau I*, sont comparées les possibilités de quelques uns de ces logiciels.

Travaux pratiques de mécanique moléculaire

Dans cette partie sont présentés quelques exemples simples d'utilisation de la mécanique moléculaire. Au-delà de l'exploitation de ces exemples en travaux pratiques ou en travaux dirigés (voire en TIPE pour les classes préparatoires), des exemples personnels peuvent être développés facilement. A cet effet une petite bibliographie est présentée, provenant essentiellement du *Journal of Chemical Education*.

Analyse conformationnelle de l'éthane

En représentant l'énergie stérique de la molécule d'éthane (figures 1) en fonction de θ , angle dièdre caractérisé par les liaisons HCCH, on obtient la courbe d'analyse conformationnelle de cette molécule. La courbe est tracée pour plusieurs champs de force et en décomposant l'énergie stérique en ses différents termes. Sur cet exemple simplissime, on met en évidence :

- L'existence de deux conformations caractéristiques : un minimum, le conformère décalé, et un état de transition, la conformation éclipsée. C'est un état de transition puisque la géométrie de la molécule en ce point correspond à un minimum vis-à-vis de toutes les coordonnées (puisque la géométrie

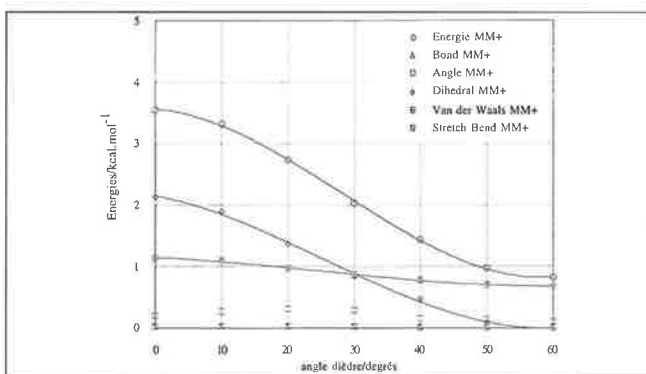


Figure 1a - Énergie stérique de la molécule d'éthane en fonction de l'angle dièdre de rotation autour de la liaison HCCH, entre 0° et 60°, d'après le champ de forces MM+. Les deux termes qui contribuent le plus sont le terme de Van der Waals et celui de torsion.

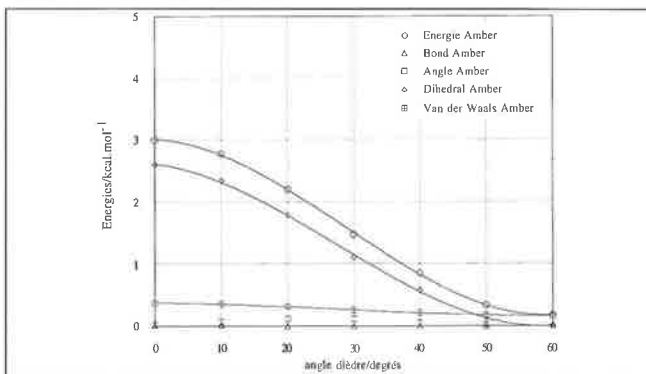


Figure 1b - Énergie stérique de la molécule d'éthane en fonction de l'angle dièdre de rotation autour de la liaison HCCH, entre 0° et 60°, d'après le champ de forces AMBER. Par rapport au champ de forces MM+, les valeurs absolues de l'énergie sont différentes, ainsi que la proportion entre torsion et Van der Waals : la paramétrisation des deux champs de forces est différente. Par contre, la différence d'énergie entre forme éclipsée et forme décalée, seule grandeur significative, est la même, ainsi que l'allure de la courbe de potentiel.

Tableau I - Les tarifs américains des logiciels cités peuvent être consultés dans leurs sites www respectifs sur Internet. Les tarifs français sont disponibles, entre autres, auprès de ChemCAD, 1, place de l'étoile, 67210 Obernai (<http://www.chemcad.com>). Une liste exhaustive des logiciels existants est publiée régulièrement dans les *Reviews in Computational Chemistry* [27].

Les cases marquées de un à cinq + correspondent au jugement comparatif de l'auteur sur la fonction décrite en première colonne. Un oui ou un non signifie que la fonction existe (ou pas) sans qu'elle ait pu être testée.

Édition : facilité de construction et d'édition des molécules.

Représentation : possibilités graphiques du logiciel en matière de représentation des molécules.

Calcul de propriétés : possibilité de calcul de propriétés thermodynamiques ou physicochimiques comme le volume, la lipophilie...

Champs de force : nombre et qualité des champs de force proposés.

Analyse conformationnelle : possibilité de tracé de graphes, de courbes ou de surfaces de potentiel.

Recherche conformationnelle : possibilité de recherche de conformères par exploration systématique de l'espace conformationnel.

Dynamique moléculaire : possibilité de calculs de dynamique moléculaire et options disponibles.

Quantique : possibilité et options de calculs semi empiriques et ab initio.

Graphique quantique : qualité de la visualisation d'orbitales moléculaires et autres grandeurs quantiques.

Manuel : clarté, utilité et intérêt pédagogique du manuel accompagnant le logiciel.

Import/export : nombre de formats différents que le logiciel peut lire ou exporter.

	Alchemy 2000 1,0	Hyperchem 4,5	Mac Spartan 1,0	PC Model 6,0	Molgen 4,0	Chem3DPro 3,5
Société	Tripos	Hypercube	Wave function	Serena software	SCS	Cambridge soft
Système	Windows	Windows	Mac	Windows	MSDOS	Mac/Win
édition de molécules	+++++	++	+++	++	++	++
représentation	+++++	+++	++++	++	+	+++
calcul de propriétés	oui	en option	non	non	oui	non
champs de force	++	+++++	+	+++	++	++
analyse conformationnelle	non	non	non	oui	oui	oui
recherche conformationnelle	non	en option	non	non	oui	oui
dynamique moléculaire	non	++++	non	oui	non	oui
quantique	+	++++	+++++	+	non	++
graphique quantique	non	++	+++++	non	non	non
manuel	+	+++++	+++	?	+	?
import/export	+++++	+++	++	+	++++	++

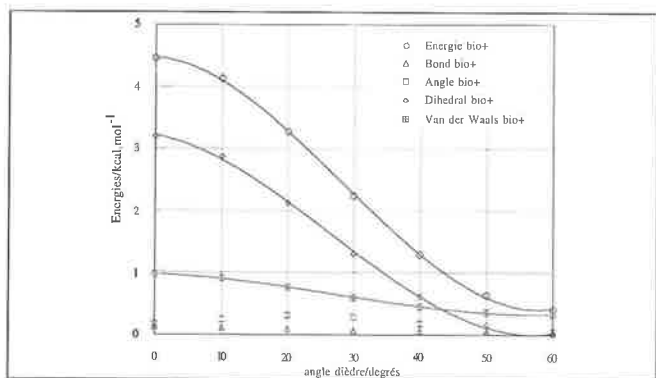


Figure 1c - Énergie stérique de la molécule d'éthane en fonction de l'angle dièdre de rotation autour de la liaison HCCH, entre 0° et 60°, d'après le champ de forces BIO+. La valeur de la barrière d'énergie est sensiblement différente des deux précédentes et de la valeur expérimentale estimée [28]. La paramétrisation de BIO+ a manifestement été optimisée pour d'autres types de molécules.

trie a été optimisée) sauf une, θ (puisque on a été obligé de contraindre sa valeur, dans le cadre de notre étude $E = f(\theta)$) pour laquelle elle représente un minimum.

– *La barrière d'énergie entre deux minimums décalés et la signification de l'énergie stérique* : selon le champ de forces, les valeurs absolues sont très différentes. La différence d'énergie entre deux conformères est le renseignement significatif.

– *La paramétrisation des champs de force*. L'éthane étant la molécule typique pour représenter la barrière de rotation autour d'une simple liaison, le terme de torsion de l'énergie est le responsable de la différence d'énergie entre forme décalée et forme éclipsée. Ainsi, contrairement à une méthode quantique, la mécanique moléculaire n'explique pas la raison (par ailleurs controversée) de cette différence d'énergie mais se contente de l'inclure dans sa paramétrisation pour reproduire au mieux ce phénomène pour des molécules plus compliquées. Le fait est que l'on obtient, dans de nombreux cas, une précision supérieure à certaines techniques quantiques, semi-empiriques.

Analyse conformationnelle du butane

Le butane est l'exemple le plus traditionnel d'introduction à l'analyse conformationnelle. Dans le cours de chimie organique physique, il s'inscrit, juste après l'éthane, comme étant la base pour comprendre le comportement conformationnel des hydrocarbures en général. On y apprend généralement que l'énergie potentielle de la molécule, en fonction de l'angle dièdre caractéristique de la rotation autour de la liaison CC centrale, possède deux minimums locaux, qu'on nomme conformère anti ($\theta = 180^\circ$) et gauche ($\theta = 60^\circ$). On

y introduit la notion de gêne stérique. Que peut apporter de plus la mécanique moléculaire ?

- Elle permet de caractériser précisément la géométrie des conformères les plus stables.

- Elle permet de calculer les barrières d'énergie entre conformères.

- Elle permet, en décomposant l'énergie stérique en ses différents termes, d'avoir une idée de la nature de la différence entre les conformères, dans le cadre de ce modèle.

En représentant l'énergie stérique de la molécule de butane (figures 2) en fonction de θ , on obtient la courbe d'analyse conformationnelle du butane. Le minimum global correspond à $\theta = 180^\circ$. L'autre minimum n'est pas exactement à 60° ! Effectivement, la conformation pour $\theta = 65^\circ$ possède une énergie plus faible [5, 6]. En comparant les différents termes (figure 2), on se rend compte que le terme de Van der Waals favorise un angle supérieur à 60° , correspondant à une répulsion stérique des deux groupements méthyle.

Cet exemple permet aussi de se rendre compte que le minimum trouvé lors d'une optimisation de la géométrie dépend de la structure initiale (figure 2). Si la structure ini-

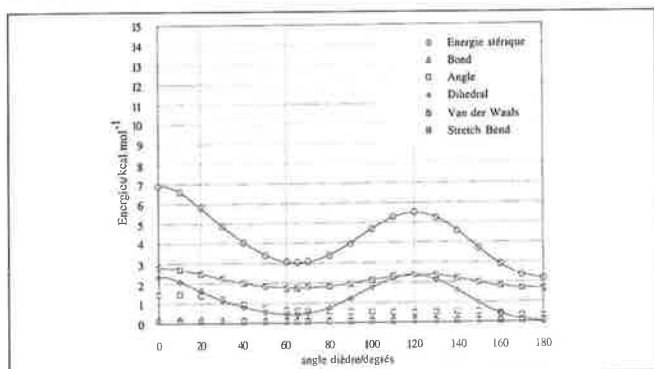


Figure 2a - Énergie stérique de la molécule de butane en fonction de l'angle dièdre de rotation autour de la liaison CCCC, entre 0° et 180° , d'après le champ de forces MM+. Les contributions les plus significatives à l'énergie stérique sont Van der Waals, torsion et déformation d'angle (angle bending). Pour chaque point, l'énergie a été minimisée avec la seule contrainte de l'angle dièdre qui nous intéresse. Ainsi, les valeurs d'énergie relatives des différentes conformations et les barrières d'énergie sont réalistes [28].

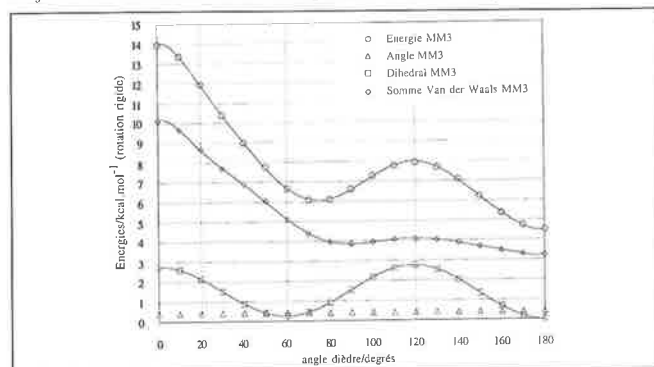


Figure 2b - Énergie stérique de la molécule de butane en fonction de l'angle dièdre de rotation autour de la liaison CCCC, entre 0° et 180° , d'après le champ de forces MM3. On remarque que le minimum d'énergie de la conformation gauche est au delà de 60° et on comprend pourquoi en observant les deux termes les plus significatifs : torsion (avec minimum à 60°) et Van der Waals qui décroît quasiment régulièrement depuis 0° jusqu'à 180° . On remarque que le terme Angle ne varie pas, contrairement à l'exemple précédent. Il s'agit ici d'un rotateur rigide, c'est-à-dire que l'énergie de la molécule a été optimisée une seule fois, et l'angle dièdre est la seule coordonnée de la molécule qui varie. Pour chaque valeur de l'angle dièdre, l'énergie est calculée mais pas optimisée. La conséquence est un réalisme moindre concernant les barrières d'énergie : les états de transition ont des énergies bien trop élevées [28].

tiale correspond à un angle dièdre compris entre 0° et 110° , l'optimisation de la géométrie a toutes les chances de trouver le conformère gauche. Au-delà de 120° , c'est vers le conformère anti que le gradient de forces dirigera la minimisation.

Analyse conformationnelle de cyclohexanes

Dans le cas de cyclohexanes, la surface de potentiel devient plus compliquée [7]. On peut calculer facilement l'énergie de contrainte d'une conformation chaise, et comparer les énergies de contrainte des deux chaises pour des cyclohexanes substitués. On met ainsi en évidence l'interaction de type butane gauche.

Pour construire une forme bateau, si le logiciel ne dispose pas de bibliothèque de fragments, on peut construire, par exemple, un bicyclo[2,2,2]octane duquel on enlèvera ensuite un cycle. Comme la surface de potentiel dans cette région est relativement plane, on peut comparer les différences de formes obtenues pour des valeurs limites de gradients de potentiel différentes (figure 3). On peut aussi caractériser l'énergie de la forme twist par rapport aux conformations chaise et bateau [5].

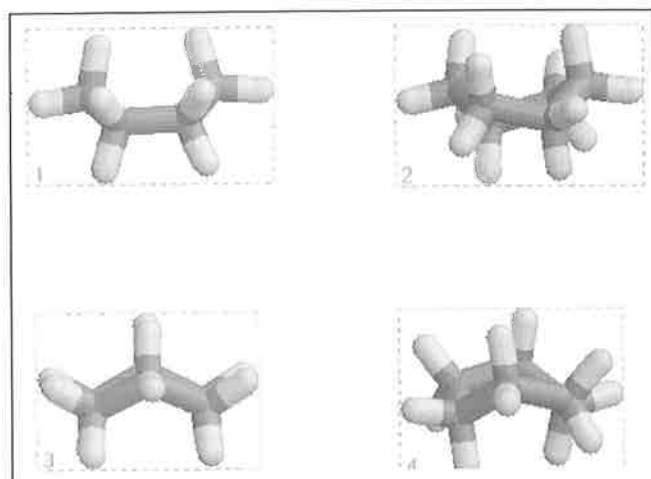


Figure 3 - Minimisation de type gradients conjugués avec champ de force MM+ pour une structure initiale bateau du cyclohexane. A gauche (vues orthogonales 1 et 3) la limite pour le gradient est de $0,1 \text{ kcal/Å}$. A droite (vues orthogonales 2 et 4), elle est de 10^{-5} kcal/Å . Dans le premier cas, même si la forme bateau n'est pas un minimum d'énergie, la surface de potentiel est manifestement assez plane et la condition sur le gradient pas assez sévère. L'itération a convergé. Si l'on impose un gradient limite plus faible, l'optimisation de la géométrie fait tomber la molécule dans le puits de potentiel de la forme twist. Pour vérifier que la géométrie trouvée est effectivement un minimum, on peut simuler le spectre infrarouge. Les modes de vibration correspondent aux dérivées secondes de l'énergie. Si une (ou plus) fréquence est négative, alors la géométrie ne correspond pas à un minimum puisque elle ne se situe pas au fond d'un puits de potentiel. Une et une seule fréquence négative correspond à la définition même d'un état de transition.

Une variante de ce genre d'analyse conformationnelle consiste à calculer l'énergie de différentes conformations du [3,3]métacyclophane [8].

On peut aussi observer l'influence de différents facteurs sur la stabilité relative de conformères. Par exemple, telle conformation sera plus stable dans un solvant polaire et moins stable dans un autre. On peut simuler l'influence d'un solvant en faisant varier la permittivité relative du milieu. L'influence du terme électrostatique sera ainsi plus ou moins importante. C'est le cas de la chloro-2-cyclohexanone (figure 4) [9].

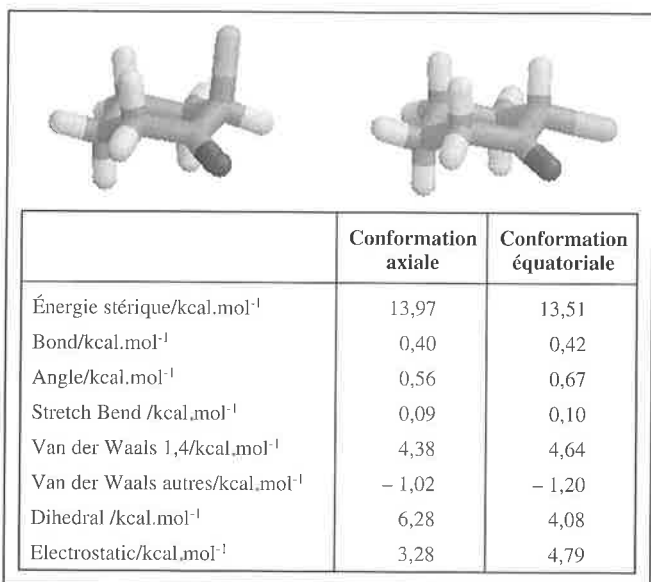


Figure 4 - Conformations axiale et équatoriale de la chloro-2-cyclohexanone. La première possède une énergie stérique (champ de forces MM2, terme électrostatique représenté par une interaction de dipôles de liaisons) légèrement supérieure à la seconde. Dans ce calcul, la permittivité diélectrique relative est égale à 1,5 et le terme électrostatique est inversement proportionnel à cette grandeur. On comprend que pour une permittivité de 1, le rapport axial/équatorial s'inverse, tandis que dans un solvant polaire, la conformation axiale sera nettement prépondérante. L'explication de la nature de ce phénomène est controversée [28], Lipkowitz [9] propose une justification simple sur la base d'interactions de dipôles de liaisons, puisque ce modèle est justement employé par le champ de forces.

Autres exemples d'analyse conformationnelle ; structure de lipides

L'analyse conformationnelle de molécules possédant de nombreux degrés de liberté est plus ardue. Le nombre de minimums locaux devient de plus en plus grand et l'influence de la structure initiale sur le résultat se fait sentir. Le but de cette manipulation est de montrer que le distéarate d'éthylène glycol $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ a pour conformation la plus stable une forme dans laquelle les deux chaînes carbonées sont proches et parallèles (figure 5) [10]. L'intérêt est de montrer une interaction de van der Waals favorable, retrouvant ainsi la structure conformationnelle des lipides.

Construction d'une surface de potentiel

Plusieurs exemples existent de tracé de surface de potentiel [11, 12], c'est-à-dire de graphes donnant l'énergie de contrainte en fonction de deux coordonnées (souvent deux angles dièdres) caractéristiques des mouvements de la molécule. Pour les protéines, ces graphes (dits de Ramachandran) se font en fonction de ψ et ϕ , les deux angles dièdres caractéristiques des mouvements autour d'une liaison peptidique [1, 13].

On peut tracer un tel graphe relativement rapidement pour une molécule simple comme le diphenylméthane. Les deux degrés de liberté intéressants sont les deux angles dièdres correspondant à la rotation autour des deux liaisons simples [12]. On caractérise ainsi les différents minimums locaux de cette molécule flexible (figure 6). On peut aussi comparer les positions relatives des minimums locaux du diphenylméthane, du diphenyléther et du diphenylthioéther [14].

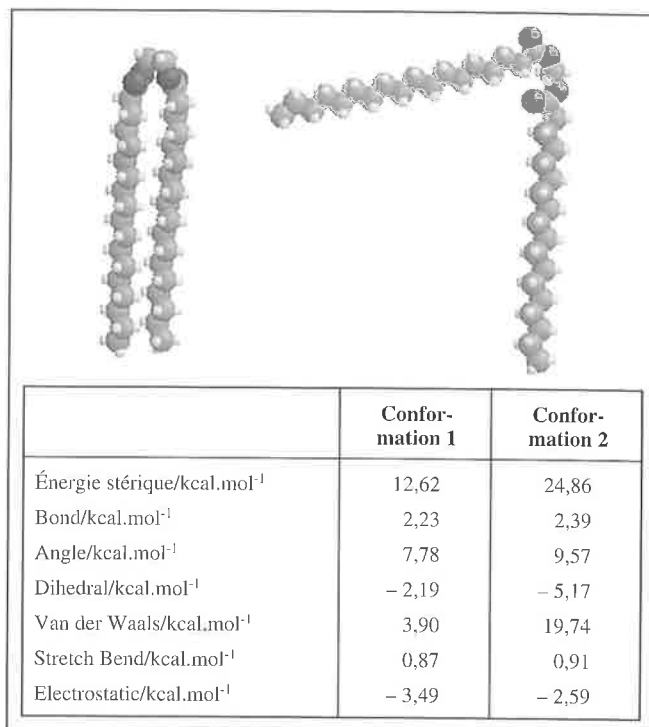


Figure 5 - Décomposition de l'énergie stérique en ses différents termes pour la molécule de distéarate d'éthylène glycol. Le champ de force utilisé est MM+, avec l'option énergie électrostatique calculée par moments dipolaires de liaisons. La différence d'énergie est due en majeure partie au terme de Van der Waals, bien plus faible pour la première conformation. Dans celle-ci, les distances entre les deux chaînes carbonées parallèles sont telles que l'énergie de Van der Waals entre atomes des deux chaînes est négative, expliquant le faible total [10].

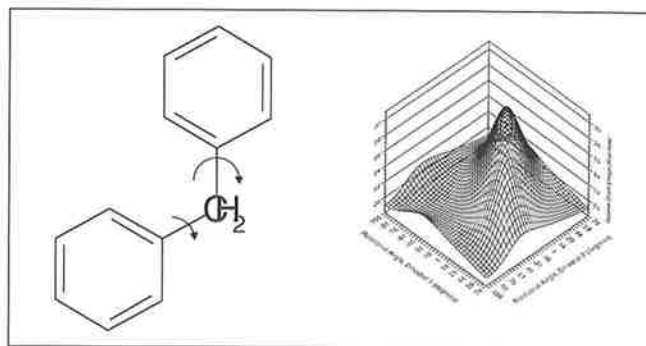
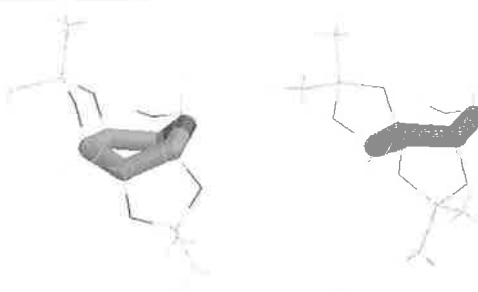


Figure 6 - Surface de potentiel du diphenylméthane en fonction des angles dièdres indiqués. D'après référence [11].

Mécanique moléculaire et RMN : étude d'un sucre protégé

Cet exemple a déjà été cité dans la première partie de cet article [1]. La structure d'un sucre protégé a récemment été élucidée par RMN : les constantes de couplage des protons attachés au cycle correspondent à une conformation twist du sucre [15]. On peut calculer l'énergie de la forme twist et de la forme chaise de cette molécule (figure 7). A partir de la connaissance de la géométrie de ces deux conformations, on peut calculer des constantes de couplage théoriques d'après un calcul de Karplus liant constante de couplage entre deux protons vicinaux, et angle dièdre correspondant à la liaison HCCH [15, 16], et comparer aux constantes de couplages du spectre RMN.



	Conformation twist	Conformation chaise
Energie stérique/kcal.mol ⁻¹	23,57	28,48
Bond/kcal.mol ⁻¹	0,35	0,48
Angle/kcal.mol ⁻¹	6,88	9,45
Dihedral/kcal.mol ⁻¹	13,30	16,27
Van der Waals/kcal.mol ⁻¹	3,38	2,69
Stretch Bend/kcal.mol ⁻¹	0,33	0,31
Electrostatic/kcal.mol ⁻¹	-0,66	-0,76

Figure 7 - Énergies calculées par le champ de forces MM+ de la conformation twist et de la conformation chaise du 1,2:3,4-di-o-isopropylidène- α -D-galactopyranose. La conformation chaise du cycle pyranose, traditionnellement plus stable que la forme twist, implique dans ce cas particulier des contraintes pour les deux cycles de type furanne caractérisées par les fortes valeurs des termes Angle et Torsion [15].

Une source intarissable d'expériences : le *Journal of Chemical Education*

De plus en plus d'expériences utilisant la mécanique moléculaire sont décrites dans le *Journal of Chemical Education*. Étude de réactivité par modélisation de carbocations [17], étude de la stabilité de complexes inorganiques [18, 19], modification des paramètres d'un champ de force pour étudier une interaction métal-ligand [20], relation quantitative structure-propriété dans le cadre d'équilibres d'inclusion [21], comparaison mécanique moléculaire et RMN pour la chloro-2-cyclohexanone [9] ou dans l'élucidation des stéréoisomères produits de l'hydroboration du pinène [22], analyse conformationnelle du pentane par dynamique moléculaire [23]...

Des exercices plus simples peuvent consister à caractériser les différences de structure et d'énergie de contrainte pour quelques couples de molécules comparables :

- *cis*-bicyclo[3,2,0]heptane et *trans*-bicyclo[3,2,0]heptane [24],
- orthoditertiobutylbenzène et paraditertiobutylbenzène [9, 24],
- *cis*-cyclohexène et *trans*-cyclohexène [24],
- *cis*-diméthyl-2,6-bicyclo[2,2,2]octane et *trans*-diméthyl-2,6-bicyclo[2,2,2]octane [24],
- *cis*-cyclotétradécène et *trans*-cyclotétradécène [25],
- forme chaise et forme twist du 1,2:3,4-di-o-isopropylidène- α -D-galactopyranose [15],
- diméthylcyclobutanols isomères [26].

La mécanique moléculaire dans le cursus de chimie

La mécanique moléculaire en cours

En premier cycle universitaire ou en classes préparatoires, il faut attendre que les élèves aient assimilés le cours

de mécanique classique et les notions d'énergie potentielle, d'oscillateur harmonique, de potentiel électrostatique. La compréhension du modèle est alors aisée et la mécanique moléculaire peut même servir d'application à la notion d'énergie potentielle. En ce qui concerne la chimie, une fois vu le cours sur la liaison chimique et sur les liaisons intermoléculaires, le concept de mécanique moléculaire peut être introduit brièvement au moment du cours sur l'analyse conformationnelle. C'est dans cette partie du cours que les applications apparaissent les plus immédiates.

Pour des étudiants de deuxième cycle ou qui préparent l'agrégation ou le Capes, le concept de mécanique moléculaire peut être introduit parallèlement au cours de liaison chimique. L'intérêt est la claire séparation des différents modèles de liaison chimique et un meilleur recul quant à leurs limites respectives.

Dans les deux cas, le prérequis est très faible par rapport à la quantité d'applications envisageable.

La mécanique moléculaire en exercices et/ou au concours

Il est évidemment exclu de faire calculer les étudiants à la place d'un ordinateur, en transformant un exercice de chimie en exercice de calcul, comme on continue parfois à le faire en solutions aqueuses. Ce serait contraire à l'esprit de la modélisation moléculaire. Par contre, avec un minimum d'indications, un étudiant peut analyser un résultat de mécanique moléculaire, comme les courbes des différents termes de l'énergie stérique de l'analyse conformationnelle du butane, ou la surface de potentiel d'une molécule simple.

A l'épreuve C de l'agrégation de chimie 1994, lors d'un problème sur la réactivité comparée d'aldéhydes, quelques questions portaient sur l'analyse d'un tableau de résultats des différents termes d'une énergie de contrainte en fonction d'un angle dièdre. Le problème s'intitulait « Étude théorique de la structure et de la réactivité des composés carbonyles ». Il s'agissait de comparer la réactivité du méthanal et de l'éthanal vis-à-vis d'un ion hydruure, par la méthode de Hückel. A la fin du problème, se posait la question de la stabilité de l'éthanal et de l'énol correspondant sous plusieurs conformations. Chaque terme de l'énergie de contrainte était défini et un tableau de valeurs des différents termes en fonction d'un angle dièdre établi. Quelques questions simples à propos de la barrière d'énergie de la rotation furent posées. Des questions de ce type existent dans le *Journal of Chemical Education* [12, 25].

Utiliser des calculs de structures (comme ceux décrits précédemment) permet de raisonner sur les modèles explicatifs de la structure en chimie organique, et sur ses limites. Pédagogiquement, la manipulation de ces structures et de leurs énergies, l'obligation de se poser la question de la validité de la comparaison permettent aussi de préciser des notions importantes de stéréochimie [26]. Deux énantiomères auront forcément la même énergie. Deux diastéréoisomères seront comparables mais peuvent avoir (et généralement ont) des énergies différentes. Deux régioisomères ne seront pas comparables puisqu'ils n'auront pas les mêmes paramètres de torsion.

La mécanique moléculaire en TP

Lors de travaux pratiques, on peut avoir l'ambition de faire utiliser le logiciel de modélisation moléculaire directement

aux élèves. Il s'ajoute facilement aux TP utilisant les modèles moléculaires. Dans ma classe, j'utilise les modèles moléculaires dans trois TP différents :

– Structures VSEPR. On peut affiner le modèle de Gillespie en calculant l'énergie de contrainte et la géométrie de quelques molécules : on peut mettre en évidence l'effet parapluie de l'ammoniac, déterminer la stabilité de carbocations, ou de structures bipyramidales...

– Analyse conformationnelle. L'utilisation de la mécanique moléculaire permet de réaliser des études d'analyse conformationnelle plus ambitieuses : structure des lipides [10], tracés de surfaces de potentiel [12], diagrammes de Ramachandran de dipeptides [1]....

– Stéréochimie. D'après la définition de l'énergie de contrainte, deux énantiomères auront la même énergie alors que deux diastéréoisomères auront deux énergies comparables mais différentes. On peut donc comparer les stabilités respectives de stéréoisomères [26].

On peut aussi utiliser la mécanique moléculaire dans un TP de chimie organique (ou inorganique) pour discuter de la stabilité respective de deux produits [15] ou de deux intermédiaires réactionnels possibles [22].

En classes préparatoires, un projet plus ambitieux peut éventuellement faire l'objet d'un TIPE.

La mécanique moléculaire en préparation à l'agrégation (ou au Capes)

Certains logiciels de modélisation moléculaire sont depuis peu disponibles pour les candidats lors de l'oral de l'agrégation de chimie. Toutes les applications que nous venons d'évoquer (et bien d'autres... en particulier, en utilisant les aspects quantiques de la modélisation moléculaire) peuvent agrémente de nombreux leçons ou montages. De nouvelles idées d'utilisation sont publiées à une fréquence toujours plus grande, particulièrement dans le *Journal of Chemical Education*. Les étudiants qui préparent l'agrégation sont ceux qui disposent du plus de liberté et d'initiative pour développer des applications pédagogiques. La modélisation moléculaire est un outil particulièrement pratique mis à leur disposition. Inventer de nouvelles « expériences de modélisation moléculaire » pédagogiques... c'est aussi le rôle de ceux qui passent l'agrégation aujourd'hui, et de ceux qui les encadrent.

Remerciements

La société ChemCAD, le Laboratoire de chimie analytique de l'École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles, le département de chimie de l'École Normale Supérieure de Cachan, Josette Fournier (université d'Angers), Marie Terrien (université de Pau), Céline Couot (lycée Janson de Sailly) et Jean-Michel Lefour (École polytechnique), ont tous contribué, de manière directe ou indirecte, à la réalisation de cet article. D'autre part, cet article a pour origine un stage de la Mission académique de Formation professionnelle de l'Éducation nationale (académie de Paris) organisé par l'auteur et destiné aux enseignants de classes préparatoires. Tous les participants à ce stage ont collaboré par leurs remarques à l'amélioration de cet article.

Références

- [1] Hocquet A., Enseigner la mécanique moléculaire dans les cursus universitaires. Partie 1 : Théorie, *L'Actualité Chimique*, **1997**, 7, p. 24-33.
- [2] Boyd D., Lipkowitz K., Preface, dans *Reviews in computational chemistry*, vol. 6, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1995** ; Richon A., *Mergers and alliances within computational chemistry*, Network Science, octobre **1996**, <http://www.awod.com/netsci/issues/Oct96/feature1.html>
- [3] Krieger J., New software kicks, *Chem. & Eng. News*, septembre **1996**, p. 30.
- [4] Ivanciuc O., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, 36, p. 919 ; Ivanciuc O., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, 36, p. 612 ; Hocquet A., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, 37, p. 622 ; Hocquet A., *J. Chem. Educ.*, soumis à publication.
- [5] Cox P., Molecular mechanics : illustration of its applications, *J. Chem. Ed.*, avril **1982**, 59, p. 275.
- [6] Eliel E., Wilen S., *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [7] Lomas J., La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires, *L'actualité Chimique*, mai **1986**, p. 7.
- [8] Biali E., Molecular mechanics calculations of [3,3] metacyclopentane, *J. Chem. Ed.*, déc. **1990**, 67, p. 1038.
- [9] Lipkowitz K., Using the QCPE holdings in chemical education, *J. Chem. Ed.*, déc. **1984**, 61, p. 1051.
- [10] Sauer R., Steric attraction : the far side, *J. Chem. Ed.*, février **1996**, 73, p. 115.
- [11] Buss D., Fountain K., A Potential Energy Surface experiment for the undergraduate computational chemistry laboratory, *J. Chem. Ed.*, avril **1993**, 70, p. 295.
- [12] Casanova J., Computer based molecular modeling in the curriculum, *J. Chem. Ed.*, nov. **1993**, 70, p. 905.
- [13] Brooks III Co, Case, Simulations of peptide conformational dynamics and thermodynamics, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, p. 2487.
- [14] Galiatsatos V., Computational methods for modeling polymers : an introduction, dans *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 6, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1995**.
- [15] Midland M., Beck J., Peters J., Rennels R., Asirwathan G., Synthesis and conformational analysis of 1,2:3,4-di-o-isopropylidene-D-galactopyranose, *J. Chem. Ed.*, octobre **1994**, 71, p. 897.
- [16] Balacco G., A desktop calculator for the Karplus equation, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, 36, p. 885.
- [17] Bellomo J., Bush I., Sands G., An I-strain prediction via molecular modeling, *J. Chem. Ed.*, **1993**, 70, p. A122.
- [18] Comba P., Zimmer M., Inorganic molecular mechanics, *J. Chem. Ed.*, février **1996**, 73, p. 108.
- [19] Lipkowitz K., Pearl G., Robertson D., Schultz F., Computational chemistry for the inorganic curriculum, *J. Chem. Ed.*, février **1996**, 73, p. 105.
- [20] Canales C., Egan L., Zimmer M., Molecular modeling as an inorganic chemistry exercise, *J. Chem. Ed.*, janvier **1992**, 69, p. 21.
- [21] Hanks T., Hallford R., Wright G., Examining host-guest interactions with an integrated spreadsheet/molecular modeling program, *J. Chem. Ed.*, avril **1995**, 72, p. 329.
- [22] Blankespoor P., Piers J., Hydroboration of pinene to isopinocampheol, *J. Chem. Ed.*, août **1991**, 68, p. 693.
- [23] Mencarelli P., The conformational behavior of n-pentane : a molecular mechanics and molecular dynamics experiment, *J. Chem. Ed.*, juin **1995**, 72, p. 511.
- [24] Sauer R., Molecular mechanics in the undergraduate curriculum, *J. Chem. Ed.*, octobre **1991**, 68, p. 817.
- [25] Rosenfeld S., Molecular modeling as an integral part of an advanced lab course, *J. Chem. Ed.*, juin **1991**, 68, p. 489.
- [26] Jarret R., Sin N., Molecular mechanics as an organic chemistry laboratory exercise, *J. Chem. Ed.*, février **1990**, 67, p. 153.
- [27] Boyd D., Compendium of software for molecular modeling, dans *Reviews in computational chemistry*, vol. 7, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1996**.
- [28] Gundertofte K., Liljefors T., Norrby P., Pettersson I., A comparison of conformational energies calculated by several molecular mechanics methods, *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, p. 429.