

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté : Mathématiques, Informatique et Sciences de la matière  
Département : Sciences de la matière  
Laboratoire de domiciliation : Laboratoire de Chimie Appliquée - LCA

**THÈSE**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE**  
**DOCTORAT EN 3<sup>ème</sup> CYCLE**

Domaine : Sciences de la matière      Filière : Chimie  
Spécialité : Chimie Moléculaire

Présentée par  
**CHERIET Mouna**

*Intitulée*

**Etude par la méthode DFT des complexes d'inclusion de deux  
médicaments antituberculose Pyrazinamide et Isoniazide avec la  
Cucurbit[7]uril**

Soutenue le : .....

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		
MADI Fatiha	Professeur	Univ. de 8 Mai 1945-Guelma	Présidente
NOUAR Leila	Professeur	Univ. de 8 Mai 1945-Guelma	Encadreur
BERREDJEM Yamina	Professeur	Univ. de Souk Ahras	Examinatrice
BOUHADIBA Abdelaziz	M.C. A	Univ. de Skikda	Examinateur

Année Universitaire : 2018/2019

## DÉDICACE

*Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère. A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger. Que dieu les gardes et les protège.*

*A mes adorables frères Hichem et Ismahane , je vous dis merci beaucoup et je vous souhaite une belle vie pleine de joie et de réussite.*

*A tous ceux qui me sont chères.*

*A tous ceux qui m'aiment.*

*A tous ceux que j'aime.*

*Je dédie ce travail.*

## REMERCIEMENTS

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie  
Computationnelle et Nanostructure.*

*Tout d'abord, je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à ma  
directrice de thèse Professeur NOUAR Leila qui m'a encouragé et  
soutenu tout au long de ce travail, ces conseils m'ont été d'un précieux  
secours.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Madame MADI  
Fatiha, Professeur à l'Université 8 Mai 1945, Guelma, qui m'a fait  
l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je tiens à remercier  
chaleureusement Madame BERREDJEM Yamina, professeur à  
l'université Med Cherif Messaadia Souk Ahras, BOUAHDIBA AZIZ  
M.C.A, à l'université de Skikda pour avoir accepté d'examiner cette  
thèse.*

---

*Je souhaite également présenter mes remerciements à tous mes enseignants. Je tiens à remercier très sincèrement tous les membres de laboratoire LCCN de l'université 8 Mai 1945 surtout Mr KHATMI, Mme LACHI et Mme DJEMIL.*

Le comportement de la complexation des deux médicaments antituberculeux pyrazinamide (PZA) et isoniazide (INH) avec la cucurbit[7]uril (CB[7]) est étudié avec la théorie de fonctionnelles de densité en utilisant les fonctionnelles B3LYP, M06-2X et WB97x-D avec la base 6-31G et 6-31G++ dans le vide et dans l'eau. Les énergies de complexation, d'interaction et de déformation, les géométries, la réactivité chimique, les paramètres thermodynamiques ont été étudiés. Les résultats obtenus indiquent clairement que les complexes formés sont favorisés sur le plan énergétique. Les sites les plus réactifs dans les complexes ont été identifiés par une carte de potentiel électrostatique moléculaire. Des analyses NBO et AIM sont également effectuées afin de comprendre les diverses interactions de second ordre entre l'orbitale occupée du système et l'orbitale vacante d'autre système. Enfin, le déplacement chimique par résonance magnétique nucléaire (RMN) des complexes a été étudié à l'aide de l'approche des Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge GIAO et comparé aux valeurs expérimentales.

**Mots clés :** CB[7], PZA, INH, complexes d'inclusion, DFT, NBO, AIM, GIAO.

## ABSTRACT

Complexation behavior of the antituberculosis drugs pyrazinamide(PZA) and isoniazid (INH) with cucurbit[7]uril (CB[7]) are investigated with B3LYP, M06-2X, and WB97x-D based density functional theories with 6-31G and 6-31G++ basis set in vacuum and in water. Complexation, interaction and deformation energies, geometries, chemical reactivity, thermodynamic parameters have been investigated. The obtained results clearly indicate that the formed complexes are energetically favored. The most reactive sites in the complexes were identified by molecular electrostatic potential map. Also, NBO and AIM analysis are carried out in order to understand various second-order interactions between the filled orbital of one subsystem and vacant orbital of another subsystem. Finally, the nuclear magnetic resonance (NMR) chemical shift of the complexes was studied using the Gauge Including Atomic Orbital (GIAO) method and compared with experimental values.

**Keywords :**CB[7], PZA, INH, inclusion complex, DFT, NBO, AIM, GIAO.

تمت دراسة السلوك المعقد للدوائين بيرازيناميد (PZA) والأيزونيازيد (INH) المضادين للسل مع [7] CB باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) باستخدام B3LYP ، M06-2X و WB97x-D مع قاعدة 6-31G و 6-31G++ في الفراغ وفي الماء. تمت دراسة الطاقات المعقدة، التشوه، الشكل، التفاعل الكيميائي، الديناميكية الحرارية. تشير النتائج التي تم الحصول عليها بوضوح إلى أن المجمعات التي تم تشكيلها مفضلة من حيث الطاقة. تم تحديد المواقع الأكثر تفاعلية في المجمعات من خلال خريطة الجهد الكهربائي الجزيئي. يتم إجراء تحليلات NBO و AIM أيضًا لفهم التفاعلات المختلفة من الدرجة الثانية بين المدار المشغول للنظام والمدار الشاغر لنظام آخر. أخيرًا، تمت دراسة التحول الكيميائي للرنين المغناطيسي النووي (RMN) في المجمعات باستخدام نهج GIAO ومقارنتها بالقيم التجريبية.

**الكلمات الدالة:** CB[7], PZA, INH, DFT, NBO, AIM, GIAO

## PRÉAMBULE

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur à l'université 8 Mai 1945 Guelma, a donné lieu à la publication suivante (voir annexe).

**Titre :** A DFT study of inclusion complexes of the antituberculosis drugs pyrazinamide and isoniazid with cucurbit[7]uril.

**Réf.** Mouna Cheriet, Fatiha Madi, Leila Nouar, Ismahan Lafifi, Safia Himri, Nora Merabet, Djameleddine Khatmi, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 89 (2017) 127-136.

## TABLE DES FIGURES

II.1	Représentation générale de quelques molécules cages. . . . .	29
II.2	(en haut) Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides. (Bas) Différentes représentations de la structure CB[7]. . . . .	31
II.3	Structure cristalline du complexe (CB5)@(CB10) comprenant Un anion de chlore.	32
II.4	Vue de la structure cristalline du complexe $Eu^{3+}$ @(CB[14]) aux rayons X (des atomes d'hydrogène éliminés pour plus de clarté). . . . .	32
II.5	Structure de molécules biologiquement actives bénéficiant d'assemblages CB[n]. .	40
II.6	Structure de Pyrazinamide. . . . .	41
II.7	Structure de l'isoniazide. . . . .	42
II.8	Complexe d'inclusion. . . . .	43
III.1	Structures optimisées de (a) CB[7], (b) pyrazinamide et (c) isoniazide. . . . .	47
III.2	énergie scan des angles de torsion calculés par la méthode B3LYP/6-31G (a) $\theta_1$ (N130-N128-C134-O127) et (b) $\theta_2$ (N130-N128-C134-C131). . . . .	51

III.3 Performance des différentes fonctionnelles de la DFT. . . . .	54
III.4 Diagramme illustrant la transition électronique des orbitales moléculaires de complexe C1. . . . .	58
III.5 Diagramme illustrant la transition électronique des orbitales moléculaires de complexe C2. . . . .	59
III.6 Structure géométriques du C1 optimisées par la méthode WB97x-D dans l'eau. .	61
III.7 Structure géométrique du C2 optimisées par la méthode WB97x-D dans l'eau. .	62
III.8 Potentiel électrostatique moléculaire des complexes calculée par WB97x-D (a) C1 et (b) C2. . . . .	63
III.9 Structures des complexes (a) C1 et C2 (b) du calcul de NBO . . . . .	66
III.10 Graphes moléculaires AIM des complexes C1 et C2 montrant différents types d'interactions. . . . .	70

## LISTE DES TABLEAUX

II.1	Dimensions et propriétés physiques des CB[n]. . . . .	34
III.1	Énergies de complexation, d'interaction et de déformation en Kcal/mol des complexes d'inclusion sous vide et dans l'eau. . . . .	53
III.2	Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion C1 et C2 sous vide et dans l'eau. . . . .	57
III.3	Calculs des paramètres thermodynamiques des complexes C1 et C2 sous vide et dans l'eau obtenus par la méthode WB97x-D. . . . .	65
III.4	Énergie de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal/mol) et les longueurs de liaisons entre donneur accepteur obtenues avec WB97x-D pour le complexe C1. . . . .	67
III.5	Énergie de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal/mol) et des interactions donneur accepteur obtenues avec la méthode WB97x-D pour le complexe C2. . . . .	67
III.6	Paramètres topologiques calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules (AIM). . . . .	69
III.7	Les valeurs des déplacements chimiques du PZA avant et après la complexation.	72

III.8 Les valeurs des déplacements chimiques du INH libre et dans le complexe. . . . . 73

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>ii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>iv</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>viii</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>ix</b>
<b>Introduction Générale</b>	<b>1</b>
<b>I Méthodes de la chimie quantique</b>	<b>4</b>
I.1 Équation de Schrödinger . . . . .	4
I.2 L'approximation de Born- Oppenheimer . . . . .	6
I.3 Approximation orbitalaire . . . . .	7
I.4 Méthode ab initio . . . . .	8
I.4.1 Méthode Hartree Fock . . . . .	8

I.4.2	Méthodes Post-Hartree-Fock . . . . .	9
I.5	Théorie de la fonctionnelle de la densité . . . . .	10
I.5.1	Théorèmes de Hohenberg et Kohn . . . . .	11
I.5.2	Méthodologie de Kohn et Sham . . . . .	12
I.5.3	Expression du terme d'échange-corrélation . . . . .	13
I.6	Différent types de fonctionnelles . . . . .	14
I.6.1	Approximation de la densité locale (LDA) . . . . .	14
I.6.2	Approximation du gradient généralisé (GGA) . . . . .	15
I.6.3	Fonctionnelles hybrides . . . . .	15
I.6.4	Méta GGA . . . . .	16
I.6.5	DFT-Dispersion . . . . .	17
I.7	Les fonctions pour la description des orbitales atomiques . . . . .	18
I.7.1	Les fonctions de type slater . . . . .	18
I.7.2	Les fonctions de type gaussien . . . . .	19
a-	Les fonctions de type gaussien contractées . . . . .	19
I.7.3	Fonction de polarisation . . . . .	21
I.7.4	Fonction diffuses . . . . .	21
I.8	Les modèles théorique de la solvation . . . . .	21
I.8.1	Méthodes explicites . . . . .	22
I.8.2	Méthodes implicites . . . . .	22
I.9	Analyse des orbitales naturelles de liaisons . . . . .	24
I.10	Théorie des atomes dans les molécules . . . . .	25
I.10.1	Gradient de la densité et Bassin atomique . . . . .	25
I.10.2	Les points critiques . . . . .	26

---

<b>II Les complexes d'inclusion CB[n]-invité</b>	<b>28</b>
II.1 Chimie supramoléculaire . . . . .	28
II.2 Les cucurbiturils . . . . .	30
II.2.1 Synthèse des cucurbiturils . . . . .	30
II.2.2 Taille des cucurbiturils . . . . .	33
II.2.3 Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils . . . . .	34
II.2.4 Choix du CB[7] . . . . .	35
II.2.5 Applications basées sur l'encapsulation des CB[n] . . . . .	36
II.2.6 Biocompatibilité . . . . .	36
II.3 Pyrazinamide . . . . .	41
II.4 Isoniazide . . . . .	41
II.5 Les complexes d'inclusion . . . . .	42
<b>III Résultats et discussion</b>	<b>45</b>
III.1 Introduction . . . . .	45
III.2 Méthodologie . . . . .	46
III.3 Résultats et discussions . . . . .	50
III.3.1 Recherche conformationnelle de l'INH . . . . .	50
III.4 Énergies . . . . .	52
III.5 Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO . . . . .	54
III.6 Transitions électroniques . . . . .	58
III.7 Propriétés géométriques . . . . .	60
III.8 Potentiel électrostatique moléculaire . . . . .	63
III.9 Propriétés thermodynamiques . . . . .	64
III.10 Analyse NBO . . . . .	65

TABLE DES MATIÈRES

---

III.11 Analyse des atomes dans les molécules . . . . .	68
III.12 Calcul des déplacements chimiques . . . . .	71
<b>Conclusion</b>	<b>74</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>76</b>
<b>Annexe</b>	<b>85</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AIM** Atoms In Molecule
- B3LYP** Becke 3 Lee-Yang-Parr
- B88** Becke 1988
- BCP** Bond Critical Point
- CB[n]** Cucurbiturils (n unités glycoluril)
- CB[5]** Cucurbit[5]uril
- CB[6]** Cucurbit[6]uril
- CB[7]** Cucurbit[7]uril
- CB[10]** Cucurbit[10]uril
- CB5@CB10** Cucurbit[5]uril encapsulé dans le cucurbit[10]uril
- CCP** Cage Critical Point
- CI** Interaction de Configuration
- CGTO** Contracted Gaussian Type Orbital
- CPCM** Cosmo-Polarisable Continuum Model
- DFT** Density Functional theory

---

**FMO** Frontier Molecular Orbital  
**GIAO** Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge  
**GGA** Generalized Gradient Approximation  
**HF** Hartree Fock  
**INH** Isoniazide  
**GTO** Gaussian Type Orbital  
**HOMO** Highest Occupied Molecular Orbital  
**KS** Kohn Sham  
**LCAO** Linear Combination of Atomic Orbital  
**LDA** Local Density Approximation  
**LUMO** Lowest Unoccupied Molecular Orbital  
**M06-2X** Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao  
**MEP** Molecular Electronic Potential  
**MP** Moller Plesset  
**NCP** Nuclear Critical Point  
**NBO** Natural Bond Orbital  
**PCM** Polarizable Continuum Model  
**PW91** Perdew Wang 1991  
**PZA** Pyrazinamide  
**RCP** Ring Critical Point  
**RMN 1H** Résonance Magnétique Nucléaire du proton  
**SCF** Self Consistent Field  
**STO** Slater type Orbital  
**TMS** TètraMéthyl Silane

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

La chimie supramoléculaire, domaine reposant sur les liaisons non covalentes, a été formalisée par Jean-Marie Lehn qui a été récompensé par le Prix Nobel de Chimie en 1987 [1]. Ses travaux ainsi que ceux de Cram et Pedersen (également récompensés par un Prix Nobel) ont permis le début de ce domaine avec le concept et les relations de type "hôte-invité".

Communément l'hôte (molécule cage) est une molécule de grande taille (enzymes, composés cycliques, ...) capable de stabiliser un invité (du simple cation monoatomique jusqu'à la protéine ou la chaîne d'un polymère). Parmi les molécules cages les plus utilisées on trouve les cucurbiturils CB[n] qui sont des molécules cages synthétiques constituées d'un nombre d'unités glycoluril (n) dont les applications en chimie, en biologie et en physique ont commencé à être exploitées au début des années 2000. Ces récentes molécules rejoignent le groupe des récepteurs synthétiques comprenant par exemple les calixarènes et les cryptophanes.

L'encapsulation dans les cucurbiturils est gouvernée par des interactions non covalentes entre les molécules invitées et la molécule hôte. Pour étudier la géométrie et identifier les dif-

---

férentes interactions entre ces deux partenaires la modélisation moléculaire présente un grand intérêt dans l'étude des complexes d'inclusion.

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire et mécanique quantique) permettant de déterminer et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

Le pyrazinamide (PZA) et l'isoniazide (INH) sont les médicaments les plus utilisés et les plus efficaces contre le tuberculose [2]. Le pyrazinamide est principalement actif contre les bactéries semi-dormantes ou dormantes au sein des macrophages ou dans l'environnement acide des foyers caséux. Tandis que l'isoniazide est efficace contre toutes les formes à division rapide de la bactérie. Le développement d'une tuberculose multirésistante entraîne toutefois le besoin de nouveaux médicaments [3–5] et d'une meilleure administration des médicaments pour lutter contre la maladie [6, 7].

Cela inclut la mise au point de mécanismes d'administration ciblés pour les antibiotiques capables de reconnaître et de se lier à la bactérie de la tuberculose, augmentant ainsi la sélectivité, l'absorption et l'efficacité du médicament. Une telle administration peut réduire le risque que les bactéries développent une résistance aux antibiotiques en améliorant les taux de destruction au cours de traitements plus courts.

---

L'utilisation de cucurbit[7]uril comme excipient pour une meilleure administration du médicament a été examinée avec ces médicaments antituberculeux le pyrazinamide et l'isoniazide. Dans ce contexte nous avons étudiés la géométrie du complexe d'inclusion de Pyrazinamide@CB[7] et Isoniazide@CB[7] dans le vide et dans l'eau, ainsi que les propriétés électroniques, géométriques, thermodynamiques, les analyses NBO et AIM par diverses méthodes de la mécanique quantique.

Le manuscrit est constitué de 3 chapitres :

- **Le premier chapitre** est dédié aux rappels des méthodes théoriques, permettant d'évaluer les propriétés structurales des complexes d'inclusion.
- **Le second chapitre** est consacré à l'état de l'art sur les molécules cages (les cucurbit[n]urils), les molécules invitées et les complexes d'inclusion.
- **Le troisième chapitre** regroupe les résultats et discussions des complexes d'inclusion considérés dans ce travail de recherche.

Il est clôturé par une conclusion générale.

# CHAPITRE I

---

## MÉTHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE

### I.1 Équation de Schrödinger

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [8, 9], décrivant respectivement les mouvements des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation de Schrödinger dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H}\psi = E\psi \tag{I.1}$$

où  $\hat{H}$  est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système,  $E$  est l'énergie totale du système et  $\psi$  est la fonction d'onde du système. L'hamiltonien exact d'un système comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons s'écrit :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \Delta_i^2 + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_{i \neq j}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_i^n \sum_k^N \frac{Z_k e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ik}} - \frac{\hbar^2}{2M} \sum_k^N \Delta_k^2 + \frac{1}{2} \sum_k^N \sum_l^N \frac{e^2 Z_k Z_l}{4\pi\epsilon_0 R_{kl}}$$

Où

$\mathbf{m}$  : est la masse de l'électron.

$\mathbf{r}_{ij}$  : est la distance entre l'électron i, et l'électron j.

$\mathbf{M}_k$  : est la masse du noyau.

$\mathbf{R}_{kl}$  : est la distance entre les centres des noyaux k et l.

$\mathbf{Z}_k, \mathbf{Z}_l$  : les nombres atomiques des noyaux k et l.

D'une façon condensée l'opérateur hamiltonien  $\hat{H}$  s'écrit :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{eN} \quad (\text{I.2})$$

Où

$\hat{T}_e$  : est l'énergie cinétique des électrons.

$\hat{T}_N$  : est l'énergie cinétique des noyaux.

$\hat{V}_{ee}$  : est l'énergie d'interaction électron-électron.

$\hat{V}_{eN}$  : est l'énergie d'interaction noyau-électron.

$\hat{V}_{NN}$  : est l'énergie d'interaction noyau-noyau.

Il est évident qu'on ne peut pas obtenir une solution générale de cette équation, car cela revient non seulement aux difficultés du calcul d'ordre technique, mais également à une impossibilité de faire, en outre la mécanique quantique ne dispose aucune méthode pour résoudre des problèmes concernant un grand nombre de particules. Pour trouver une solution de l'équation de Schrödinger d'un système de particules se trouvant en interaction, des approximations ont été faite.

## I.2 L'approximation de Born- Oppenheimer

La première approximation utilisée dans la chimie quantique est celle de Born-Oppenheimer. Cette approximation est basée sur le fait que les noyaux sont environ 1836 fois plus lourds que les électrons [10]. Ainsi, le noyau peut être considéré comme quasiment immobile par rapport aux électrons. L'approximation B.O consiste à négliger le terme d'énergie cinétique des noyaux  $\hat{T}_N$ . Par conséquent les coordonnées des noyaux deviennent des paramètres de l'équation de Schrödinger, en plus ce terme d'interaction des noyaux  $\hat{V}_{NN}$  devient constant. Ils ont séparés l'hamiltonien en deux termes, l'hamiltonien électronique et un terme d'interaction électrostatique entre les noyaux :

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{V}_{NN} \tag{I.3}$$

Avec

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}$$

Dans cette équation,  $\hat{V}_{Ne}$  perd son caractère corrélé, les fonctions électroniques et nucléaires sont découplées.  $\hat{H}_{el}$  est appelé Hamiltonien électronique. Dans cette approximation, l'équation de Schrödinger a pu déterminer les fonctions d'ondes électroniques  $\Psi(r)$  qui ne dépendent que des électrons. Elles sont solutions de cette équation donnant une description du mouvement des électrons dans un champ fixe de noyaux :

$$\hat{H}_{el}\Phi(r) = E_{el}\Phi(r) \tag{I.4}$$

L'énergie totale du système  $E_{syst}$  est la somme de l'énergie électronique  $E_{el}$  et de la valeur propre du potentiel d'énergie électrostatique d'interaction des noyaux  $\hat{V}_{NN}$ . Par la suite, l'hamiltonien  $\hat{H}$  est utilisé comme étant l'hamiltonien électronique  $\hat{H}_{el}$ .

### I.3 Approximation orbitalaire

L'hamiltonien électronique n'est encore solvable que pour les systèmes hydrogénoïdes, c'est-à-dire ne possédant qu'un électron. Pour résoudre des systèmes possédant n électrons. Ils ont transformé l'équation de Schrödinger électronique en un système d'équations monoélectroniques en considérant un modèle de particules indépendantes. L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree en 1928 [11, 12], consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales monoélectroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1, 2, 3, \dots) = \Phi_1(1)\Phi_2(2)\Phi_3(3)\dots\Phi_{n_e}(n_e) \tag{I.5}$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron  $\Phi_i$  et d'une fonction de spin  $\eta(si)$ .

$$\Phi_i(n_i) = \Phi_i(r_i)\eta(s_i) \quad (\text{I.6})$$

On associe à la fonction de spin  $\eta(s_i)$  deux formes :  $\alpha$  pour le spin  $+1/2$  et  $\beta$  pour le spin  $-1/2$ .

En 1930, Fock démontre que la méthode de Hartree ne respecte pas le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde [13]. En effet, d'après le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique. Ainsi Slater propose d'écrire la fonction d'onde comme un déterminant des  $n$  spin-orbitales.

## I.4 Méthode ab initio

### I.4.1 Méthode Hartree Fock

La méthode de Hartree-Fock [14] permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à  $n$  électrons et  $N$  noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi_{HF}$  est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé de spinorbitales mono-électroniques qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde :

$$\psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{pmatrix} \Phi_1(1) & \Phi_2(1) & \cdots & \Phi_n(1) \\ \Phi_1(2) & \Phi_2(2) & \cdots & \Phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(n) & \cdots & \cdots & \Phi_n(n) \end{pmatrix} \quad (\text{I.7})$$

Les spinorbitales  $\Phi_i(i)$  sont les solutions de l'équation de Hartree-Fock :

$$\hat{F}\Phi_i(i) = \varepsilon_i\Phi_i(i) \quad (\text{I.8})$$

Où  $\hat{F}$  est l'opérateur de Hartree-Fock défini pour un électron par :

$$\hat{F}(1) = \hat{T}_e(1) + \hat{V}_{Ne}(1) + \sum_i (\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1)) \quad (\text{I.9})$$

$\hat{J}_i(1) = \int \Phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \Phi_i(2) d\vec{r}_2$  est l'opérateur coulombien et représente le potentiel moyen créé par les autres électrons.

$\hat{K}_i(1)\Phi_j(1) = \Phi_i(1) \int \phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \Phi_j(2) d\vec{r}_2$  est l'opérateur d'échange défini par son action sur une spinorbitale  $\Phi$ .

L'équation (I.9) suggère que l'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent(SCF). Toutefois, la méthode de Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur : dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée.

### I.4.2 Méthodes Post-Hartree-Fock

Les méthodes post HF sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer la méthode HF. Elle y ajoutant la corrélation électronique en incluant les répulsions entre les électrons que dans la méthode HF sont seulement moyennées.

Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [15, 16] et la théorie des perturbations Moller-plesset d'ordre  $n$  (MP $n$ ). L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non relativiste du système :

$$E_{corr} = E_{HF} - E$$

Les techniques Post-HF sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant à l'heure actuelle elles sont, pour la majeure partie d'entre-elles, trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand. Il s'est ainsi parallèlement développé à ces techniques un modèle alternatif qui a atteint le statut de la théorie à la fin des années 60. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est actuellement la seule permettant l'étude des systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante.

## I.5 Théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont les plus répandues actuellement. Les raisons de ce succès sont une bonne précision, un effort calculatoire modéré, la possibilité de traiter de nombreux atomes. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par Thomas [17] et Fermi [18], selon lequel toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique.

### I.5.1 Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Deux théorèmes sont à la base de l'utilisation de la DFT en chimie, ils ont été introduit en 1964 par Hohenberg et Kohn [19].

**Premier théorème :** "toute propriété physique d'un système à  $N$  électrons soumis à l'effet d'un potentiel extérieur ( $V_{\text{ext}}$ ) statique peut s'écrire, dans son état fondamental, comme une fonctionnelle de la densité électronique  $\rho(r)$ ".

Hohenberg et Kohn ont repris la théorie développée par Fermi et démontré qu'il existe une correspondance biunivoque entre l'énergie d'un système  $E$  et sa densité électronique  $\rho(r)$ . C'est-à-dire qu'à une densité électronique  $\rho(r)$  est associée un unique potentiel  $V_{NE}$ . Or  $V_{NE}$  détermine  $H$ , ainsi si on connaît  $\rho(r)$  on connaît  $H$  et donc l'état fondamental du système et toutes ses propriétés. L'énergie peut donc être calculée comme une fonctionnelle de la densité :

$$E = F[\rho(r)] \tag{I.10}$$

**Deuxième théorème :** "Il existe une fonctionnelle universelle exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique, valide pour tout potentiel externe. Pour chaque potentiel externe particulier, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle, la densité qui lui est associée correspond à la densité exacte de l'état fondamental".

Dans ce second théorème, Hohenberg et Kohn ont établi le principe variationnel pour l'énergie, en montrant que la densité électronique du système à l'état fondamental  $\rho_0$  est celle qui minimise l'énergie calculée grâce à cette même fonctionnelle, c'est-à-dire que  $(\delta F/\delta\rho)\rho = \rho_0 = 0$ . Ainsi nous avons  $E_0 \leq E(\rho(r))$  quelque soit  $\rho$ .

### I.5.2 Méthodologie de Kohn et Sham

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ , ni comment déterminer  $\rho_0$ , sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $\rho_0$  [20]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté  $s$ , constitué par les  $n$  électrons non interagissant. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \tag{I.11}$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \nu_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \tag{I.12}$$

Avec

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \nu_s(r_i)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron  $i$ , peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \tag{I.13}$$

$\theta_i^{KS}$  : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron  $i$ .

### I.5.3 Expression du terme d'échange-corrélation

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissant) et le système fictif (électrons non-interagissant) :

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (\text{I.14})$$

Donc

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{I.15})$$

$\Delta V$  : est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle.

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (\text{I.16})$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange-corrélation  $E_{xc}$ . Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique  $\rho_0$  à l'aide de la formule suivante

$$\rho_0 = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (\text{I.17})$$

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (\text{I.18})$$

Le potentiel d'échange-corrélation  $V_{xc}$  est défini comme la dérivée de l'énergie échange-corrélation  $E_{xc}$  par rapport à la densité électronique :

$$V_{xc} = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (\text{I.19})$$

## I.6 Différent types de fonctionnelles

Pour pouvoir faire le calcul il nous faut maintenant une approximation pour le terme d'échange et corrélation, qui est le dernier terme pour lequel nous ne connaissons pas d'expression en fonction de la densité ou des orbitales. La recherche d'approximation précise pour l'échange et corrélation est toujours d'actualité et nous ne présentons ici que les fonctionnelles standards, qui ont déjà été largement utilisées.

### I.6.1 Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation la plus utilisée en physique est l'approximation de la densité locale (LDA) dans laquelle l'énergie d'échange-corrélation est évaluée pour un gaz uniforme d'électrons de densité  $\rho$  :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) E_{xc} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{I.20})$$

Où  $E_{xc}^{LDA}[\rho]$  est l'énergie d'échange-corrélation d'une particule d'un gaz d'électrons homogène. Cette énergie peut être séparée en deux composantes :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = E_x^{LDA}[\rho] + E_c^{LDA}[\rho] \quad (\text{I.21})$$

Avec  $E_x^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \rho(\vec{r}) \right)^{1/3}$  d'après la fonctionnelle d'échange de Dirac [21].

### I.6.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)

Dans l'approximation du gradient généralisé (GGA), le gradient de la densité  $\rho$  est introduit afin de rendre compte de la non homogénéité de la densité électronique réelle :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})] d^3\vec{r} \quad (\text{I.22})$$

$\nabla\rho(\vec{r})$  : exprime le gradient de la densité électronique.

Plusieurs expressions des énergies d'échange et de corrélation ont été proposées. En principe, il est possible de les conjuguer à volonté mais, en pratique, seules quelques combinaisons sont utilisées. On retiendra plus particulièrement la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Par (LYP) [22] et la fonctionnelle d'échange de Becke (B88) [23] ainsi que la fonctionnelle d'échange-corrélation proposée par Perdew et Wang (PW91) [24, 25]. L'approximation GGA a fait ses preuves dans de très nombreux cas et est connue pour donner de meilleurs résultats que la LDA, notamment pour les systèmes magnétiques. Les systèmes avec des fortes variations de densité électronique sont ainsi décrits plus correctement.

### I.6.3 Fonctionnelles hybrides

Dans la méthode de Hartree-Fock, le traitement de l'échange est exact mais celui de la corrélation est partiellement omis. Si l'on inclut un terme de corrélation dans le calcul de l'énergie Hartree-Fock, les résultats obtenus sont étonnamment moins bons qu'en GGA où aussi bien l'échange que la corrélation sont traités approximativement. Les fonctionnelles hybrides sont composés d'une somme de terme d'échange et de corrélation et contiennent des paramètres

empiriques déterminés à partir de données expérimentales.

Par exemple, la fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP [26, 27], est une des plus populaire :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_x^{B88} + (1 - c)E_c^{LSDA} + CE_c^{LYP} \quad (\text{I.23})$$

Où  $E_C^{LYP}$  est la partie de corrélation définie par Lee, Yang et Parr,  $\Delta E_x^{B88}$  celle d'échange définie par Becke, et les paramètres a, b et c sont déterminés par ajustement par rapport à des données expérimentales. Généralement, les valeurs typiques sont a=0.2; b=0.7 et c=0.8. L'introduction d'échange exact permet d'améliorer les résultats des calculs, même si la fraction d'échange à utiliser dépend du système étudié. Généralement, a=0.2 est une valeur correcte pour de nombreux systèmes.

#### I.6.4 Méta GGA

Dans la pratique, les fonctionnelles GGA donnent de meilleurs résultats que les fonctionnelles LDA mais ne conduisent pas à une description précise de toutes les propriétés des molécules. Il existe également des fonctionnelles méta-GGA, ou la fonctionnelle d'échange-corrélation dépend, en plus de la densité et de son gradient, de la dérivée seconde de la densité électronique.

Des exemples de ce type de méta-GGA sont celles les fonctionnelles de Minisota (MXX) développées par le groupe de Truhlar de l'université de Minnisota appartenant à la famille Minnisota sont de troisième génération de fonctionnelle méta-GGA [28–30].

On peut citer par exemple M06-2X [31], le taux de la contribution HF dans le calcul de l'énergie d'échange est de 54%, elle est la plus performante parmi les 06 fonctionnelles pour la thermochimie, la cinétique et les interactions non covalentes.

### I.6.5 DFT-Dispersion

Récemment, la dispersion a été introduite dans la DFT par Grimme [32] et Head-Gordon dans MP2 [33, 34] en corrigeant l'énergie totale. Ces approches traitent la dispersion à l'aide d'une correction empirique de l'énergie en  $C_6R^{-6}$  où  $R_{ij}$  est la distance interatomique et  $C_6^{ij}$  sont les coefficients de dispersion. L'énergie totale en DFT, par exemple, devient

$$E_{DFT-D} = E_{DFT} + E_{disp} \quad (I.24)$$

Où l'énergie de dispersion est définie empiriquement par la loi

$$E_{disp} = -S_6 \sum_i^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{att}(R_{ij}) \quad (I.25)$$

Avec

$$f_{att}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-D(R_{ij}/R_0-1)}}$$

Où  $S_6$  et  $D$  sont deux paramètres optimisés respectivement en accord avec la fonctionnelle utilisée et avec la fonction d'atténuation ( $f_{att}(R_{ij})$ ). Cette dernière est nécessaire pour empêcher la divergence à courte distance.  $N$  représente le nombre d'atomes,  $R_0$  est la somme des rayons atomiques de VDW des atomes  $i$  et  $j$ . Les coefficients  $C_6^{ij}$  sont obtenus en faisant la moyenne des valeurs atomiques. Les géométries et les énergies obtenues avec la DFT-D sont en excellent accord avec les méthodes post-HF incluant la dispersion.

Par exemple, la fonctionnelle WB97x-D [35], une fonctionnelle de Head-Gordon et de ses col-

lègues, qui inclut une dispersion empirique, inclue également des corrections à longue portée.

## I.7 Les fonctions pour la description des orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes ab-initio ou DFT sont exprimées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [36]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions. L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs. Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant.

### I.7.1 Les fonctions de type Slater

Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [37] qui sont les meilleures OA analytiques définies par :

$$\phi_{n,l,m,\xi}(r, \theta, \phi) = N_n Y_l^m(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\xi r} \quad (\text{I.26})$$

Avec  $n$ ,  $l$  et  $m$  des nombres quantiques associés à l'orbitale atomique,  $N_n$  est le facteur de normalisation,  $\xi$  est l'exposant orbitalaire ou l'exposant de Slater déterminant la taille de l'orbitale et appelée aussi la constante de la charge effective du noyau, et  $Y_l^m$  sont les harmoniques sphériques décrivant la partie angulaire de la fonction.

Les fonctions de types Slater (STOs) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires *ab initio*. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

### I.7.2 Les fonctions de type gaussien

Les programmes *ab initio* de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, les fonctions de type gaussien, proposées par Boys [38], sont présentement les fonctions les plus couramment employées pour les calculs électroniques moléculaires. Les gaussiennes cartésiennes ont la forme :

$$g(\alpha, \vec{r}) = cX^iY^jZ^k e^{-\alpha r^2} \quad (\text{I.27})$$

Dans cette équation,  $\alpha$  est une constante déterminant la taille de la fonction,  $N$  constante de normalisation et  $i, j, k$  sont des nombres simulant les nombres quantiques. Les gaussiennes sont des fonctions très populaires en chimie quantique, spécialement pour les méthodes *ab initio*, car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents peut s'écrire à l'aide d'une seule gaussienne centrée en un point situé sur le segment AB.

Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques est aussi une fonction gaussienne.

#### a-Les fonctions de type gaussien contractées

Les bases gaussiennes ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine (dérivée devant être nulle), ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec  $r$ ). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons

linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il faut en général utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (\text{I.28})$$

Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

1- Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de coeur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales. Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la base STO-3G et la base STO-4G.

2- Les bases de Pople **[39]** : ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». dans ce cas, X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de coeur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes.

Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposants  $\xi$  des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

### I.7.3 Fonction de polarisation

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation (déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement). La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G\*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d).

La base 6-31G\* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

### I.7.4 Fonction diffuses

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions diffuses, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe (+) la présence d'orbitales diffuses.

## I.8 Les modèles théorique de la solvation

Les méthodes théoriques permettent aujourd'hui de préciser au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure fonction des systèmes biologiques complexes dont les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en oeuvre, ni évidentes à interpréter.

L'eau joue un rôle très important dans la structure des édifices biomoléculaires et il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique. Plus récemment, de nouvelles méthodes implicites sont apparues, exploitant l'efficacité des méthodes implicites sans négliger l'aspect moléculaire et microscopique des particules de solvant.

### I.8.1 Méthodes explicites

Les méthodes explicites représentent chaque molécule d'eau autour du soluté comme une molécule triatomique  $H_2O$ , de charges et rayons atomiques donnés. L'avantage d'une telle méthode est que soluté et solvant sont tous deux représentés de façon cohérente par une description atomique et l'intérêt de ce modèle est qu'il rend compte d'éventuelles interactions solvant-soluté. L'inconvénient est qu'il est nécessaire d'avoir un nombre important de molécules pour obtenir une description réaliste du système, ce qui limite le choix de la méthode utilisable. Pour cette raison un nouveau type d'approche dit hybride a été développé : elle mélange les approches quantique et classique.

### I.8.2 Méthodes implicites

Afin de calculer les grandeurs thermodynamiques de solvatation du système de façon beaucoup plus avantageuse, des méthodes de solvatation appelées implicites ont été développées

[40]. Elles reposent sur le fait que les effets de l'eau sur les molécules sont principalement d'ordre électrostatique, et qu'ils peuvent être moyennés dans le temps et l'espace.

Le solvant est alors représenté comme un milieu continu, sans structure microscopique, de constante diélectrique  $\varepsilon$  élevée, dont les propriétés diélectriques découlent des lois macroscopiques de l'électrostatique [41].

Le soluté est une cavité de faible constante diélectrique immergée dans le solvant, avec des charges partielles fixées. L'intérêt de ces méthodes est qu'elles calculent des grandeurs moyennes et permettent donc de traiter directement les interactions soluté solvant en termes d'énergie libre.

Parmi les méthodes implicites qui permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'énergie libre de solvation, on distingue plusieurs approches, dont nous présenterons brièvement les principes fondamentaux :

1. Les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constant diélectrique élevé : on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives.

2. Les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites : nous verrons d'une part celles des dipôles de Langevin, qui traitent le solvant comme un fluide dipolaire, dont les équations sont basées sur les propriétés de polarisation du solvant, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant.

## I.9 Analyse des orbitales naturelles de liaisons

L'idée originale des orbitales naturelles de liaisons (NBO) est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis. Ainsi la densité est décrite entre les atomes avec des doublets de coeur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur accepteur (liant antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) de non Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre.

Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation  $E^2$  liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante [42] :

$$E^2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad (\text{I.29})$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneur,  $F(i,j)$  est l'opérateur de Fock et  $\varepsilon_i \varepsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBO. Comparée à l'orbitale liante « NBOs » la contribution à l'énergie de stabilisation de l'orbitale antiliante est généralement inférieure de 1, ce qui prouve la dominance des composantes de types Lewis dans la formation de la liaison. Les orbitales associées à un effet de délocalisation sont décrites comme « donneur accepteur », « transfert de charge » ou

« base de Lewis acide de Lewis ».

## I.10 Théorie des atomes dans les molécules

### I.10.1 Gradient de la densité et Bassin atomique

L'analyse topologique de la densité électronique a été formulée par Bader dans le cadre de la théorie des atomes dans les molécules [43]. L'outil d'étude étant la densité électronique  $\rho(r)$ , assimilée à un espace renfermant des maximums, des minimums et des points selles. Pour déterminer la trajectoire du gradient de la densité électronique ( $\nabla\rho$ ), on procède de la manière suivante. On part d'un point quelconque de l'espace; en ce point le gradient est calculé et un pas selon la trajectoire vers la densité croissante est suivi. Ce processus ainsi répété avec différents points de l'espace, nous permet de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Or les maxima de la densité électronique se trouvent au niveau des noyaux; tout point de l'espace est donc relié à un des noyaux par le biais d'une trajectoire. Les noyaux sont alors appelés les attracteurs du gradient et l'ensemble des points dont la trajectoire finit sur un noyau forme le bassin atomique associé [44]. Comme toutes les trajectoires du gradient convergent vers les noyaux, des bassins atomiques apparaissent dans le dessin du gradient. Ces bassins sont délimités par des surfaces interatomiques appelés séparatrices, qui satisfont l'équation :

$$\nabla\rho(r)n(r) = 0 \tag{I.30}$$

Où  $n(r)$  représente un vecteur normal à la surface.

## I.10.2 Les points critiques

Le découpage de l'espace moléculaire en régions disjointes repère plusieurs points stationnaires importants (maximum, minimum, point selle) dénommé **Point Critique (CP)**. Quel que soit le type de points critiques, ce sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul.

Pour classer les différents types de points critiques, il faut trouver un critère de différenciation. Ce critère est obtenu via le Laplacien de la densité électronique : si la dérivée seconde de la densité électronique en ce point est négative, alors il s'agit d'un maximum local ; si au contraire elle est positive, alors c'est un minimum local. Le calcul des dérivées secondes serait donc nécessaire.

En effet, considérant les dimensions  $(x, y, z)$ , nous avons neuf dérivées secondes possibles qui sont représentées sous forme d'une matrice symétrique nommée, matrice Hessienne. Les points critiques sont alors distingués par un couple de valeurs  $(\mathbf{r}, \mathbf{s})$  où  $\mathbf{r}$  représente le rang de la matrice Hessienne (nombre de valeurs propres non nulles) et  $\mathbf{s}$  la signature (somme algébrique des signes des valeurs propres). Ces valeurs propres sont notées comme suit  $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$  avec convention  $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$ .

Pour les structures moléculaires stables, tous les points critiques sont de rang 3. Dans ce cas, on trouve quatre différentes possibilités :

- $(3, +3)$  : trois valeurs propres positives = un minimum local de , il correspond à un point critique de cage (**CCP** : **Cage Critical Point**).
- $(3, -3)$  : trois valeurs propres négatives = un maximum local de , il désigne la position du noyau atomique (**NCP** : **Nuclear Critical Point**).
- $(3, +1)$  : deux valeurs propres positives et une négative = il est un minimum selon deux coordonnées et un maximum selon une autre = un point selle, il correspond à un point

critique de cycle (**RCP** : **R**ing **C**ritical **P**oint).

- (3, -1) : deux valeurs propres négatives et une positive = il est un minimum selon une coordonnée et un maximum selon les deux autres = un point selle, il correspond à un point critique de liaison (**BCP** : **B**ond **C**ritical **P**oint).

## II.1 Chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire est généralement définie comme la «chimie au-delà de la molécule», impliquant tout système organisé dans lequel deux entités moléculaires ou plus sont liées par des interactions non covalentes [45]. La chimie supramoléculaire est devenue un domaine scientifique majeur. Il est situé à une intersection multidisciplinaire entre la chimie, la physique, la biologie et la nanotechnologie, offrant des applications passionnantes [46].

La base de la chimie supramoléculaire a commencé par des aperçus de la chimie des systèmes vivants et remonte à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Parmi les idées pionnières que nous pouvons trouver dans le concept de chimie de coordination (Alfred Werner, 1893) [47], le principe de verrouillage associé à la notion de liaison sélective (Emil Fischer, 1894) [48] et la perception de ce qu'est un récepteur (Paul Ehrlich, 1906) [49]. Le terme «supermolécules» a été inventé par Wolf et ses collaborateurs en 1937 pour décrire des entités d'organisation supérieure résultant de l'association d'espèces à saturation coordonnée [50].

Le premier récepteur moléculaire artificiel (éthers couronnes) [51] a été signalé par Pedersen en 1967, suivi par les contributions de Cram (carcérandes) et l'établissement de la chimie hôte-invité [52, 53]. En 1978, Lehn (cryptands) fut le premier à proposer le terme «chimie supramoléculaire» afin de contextualiser ce type de chimie en tant que «chimie au-delà de la molécule». Pedersen, Cram et Lehn ont reçu le prix Nobel de chimie (1987) pour leur contribution cruciale aux fondements de ce domaine [1, 54, 55]. La figure II.1 donne la représentation générale des molécules cages.

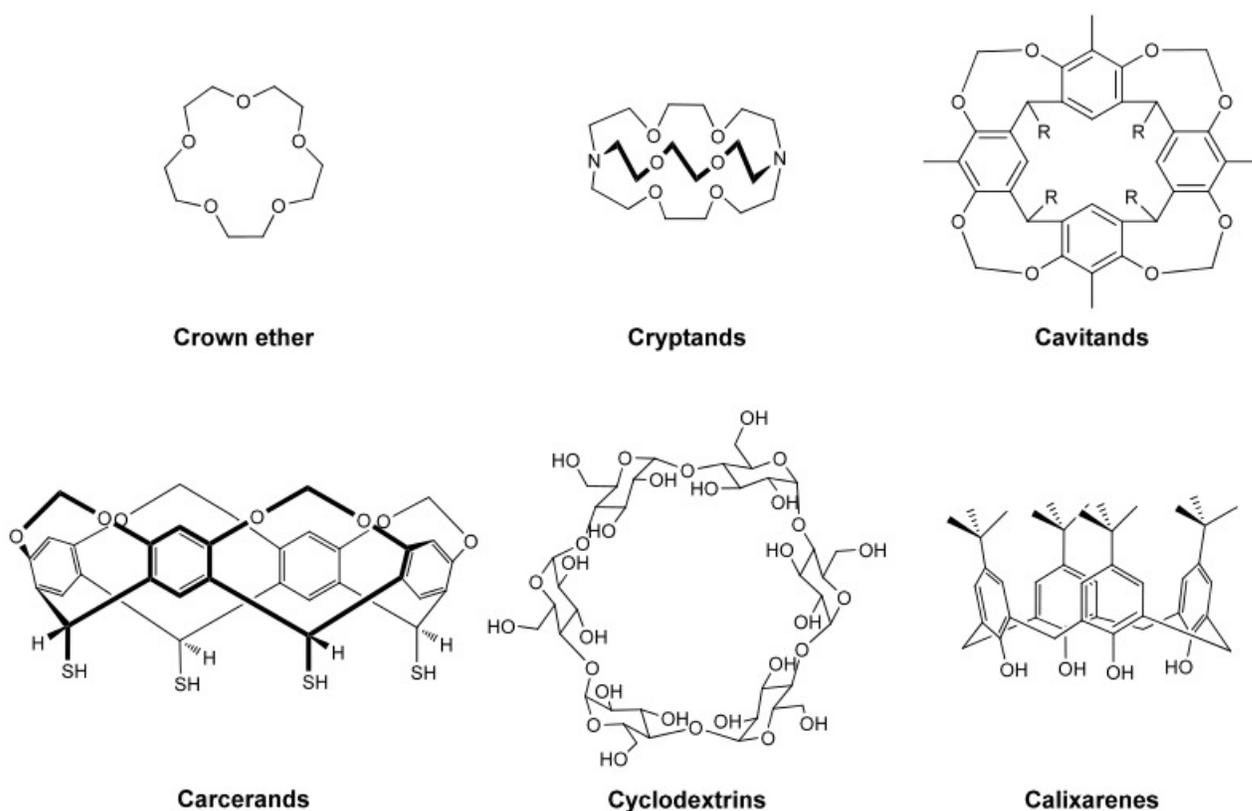


FIGURE II.1: Représentation générale de quelques molécules cages.

Selon Lehn, un complexe supramoléculaire se caractérise par sa conformation structurale, sa thermodynamique (enthalpie et entropie de la formation) et sa dynamique (cinétique de formation et de dissociation). Les structures supramoléculaires sont le résultat d'interactions additives et souvent coopératives. Les types d'interactions supramoléculaires les plus courants sont les forces électrostatiques, hydrophobes, liaison hydrogène et van der-waals. Ces interactions sont réversibles et plus faibles que la liaison covalente et leur nature dynamique détermine leur rôle prédominant dans de nombreux processus biologiques.

Après la découverte des éthers couronnes par Pederson [51], cryptands par Lehn [56], et Cavitands par Cram [57], de nombreuses autres familles macrocycliques ont été émergées, comme les cyclodextrines [58], calixarènes [59] et les cucurbiturils [60]. Cette dernière est aujourd'hui l'une des plus prometteuses.

## II.2 Les cucurbiturils

### II.2.1 Synthèse des cucurbiturils

Les cucurbiturils (CB $n$  ou CB[n]) sont une famille de composés hôtes macrocycliques redécouverts facilement assemblée par une réaction de condensation catalysée par un acide de glycoril et de formaldéhyde, formant des oligomères cycliques de  $n$  unités glycoluriles pontées par  $2n$  groupes méthylène (Voir Figure II.2). Behrend et ses collaborateurs ont commencé leur synthèse en 1905 (nommée polymère de Behrend) [61].

Cependant, leur nature est restée inaccessible jusqu'en 1981, lorsque Mock et al. [60] ont décrit les propriétés chimiques et structurales de l'urine de cucurbitacées [6] (CB[6]). Le nom particulier émerge de la ressemblance structurale avec la famille des citrouilles (lat : cucurbitacea). Dans les années suivantes, d'autres membres de la famille CB[n] ( $n = 5, 7, 8$  et  $10$ ) ont

été divulgués et isolés avec succès par Kim [62], Day [63] et Nau [64], ce qui a élargi le champ de la chimie CB[n] énormément.

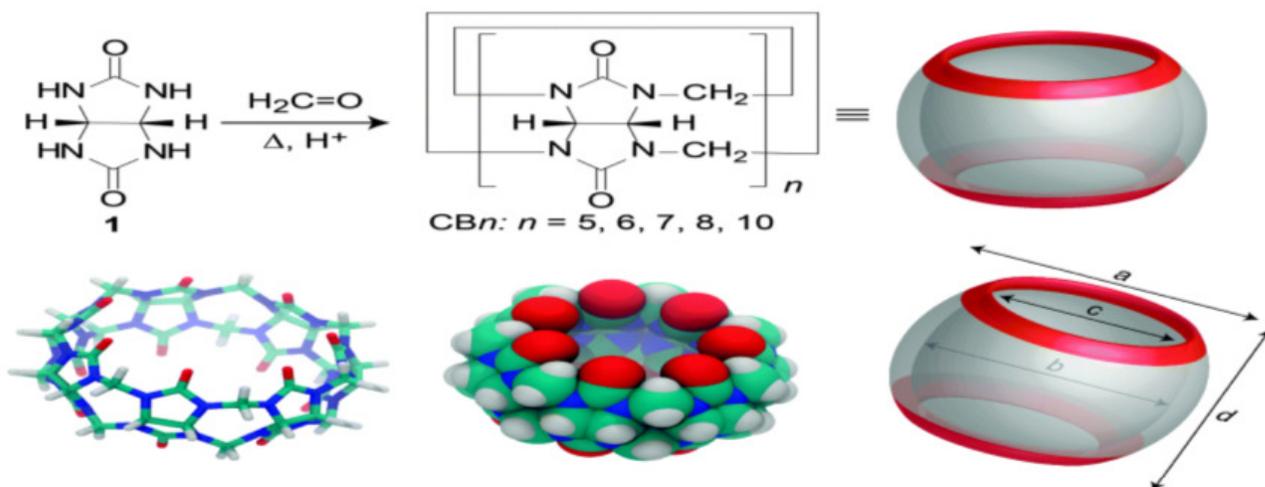


FIGURE II.2: (en haut) Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycoluril 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides. (Bas) Différentes représentations de la structure CB[7].

Le (CB[10]) est particulièrement difficile à isoler. Il a été découvert par Day et ses collègues en 2002 [65] comme un complexe d'inclusion contenant CB[5] par cristallisation fractionnée du mélange de réaction de cucurbituril. Le complexe (CB5)@(CB10) a été identifié par un monocristal aux rayons X comme le montre la figure II.3.

Le CB[10] pure a été isolé par Isaacs et ses collègues en 2005 en introduisant une invitée de plus forte liaison (mélamine diamine) qui est capable de déplacer le CB[5]. La mélamine diamine a été ensuite séparée de la CB[10] par réaction avec l'anhydride acétique [66].

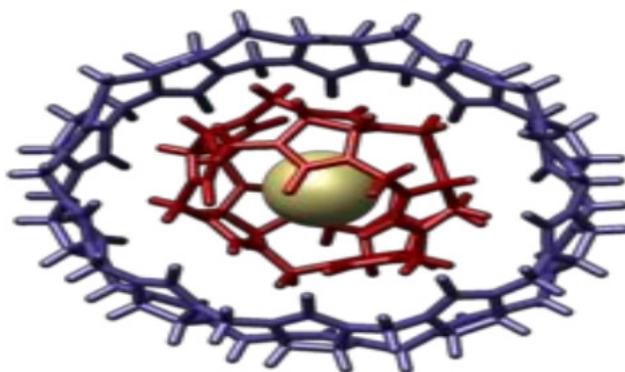


FIGURE II.3: Structure cristalline du complexe  $(CB5)@(CB10)$  comprenant Un anion de chlore.

En 2010, une synthèse de cucurbiturile a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbituriles car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [67].

En 2013, Tao a découvert un homologue tordu  $CB[14]$  (Voir figure II.4) qui n'a pas de cavité comme la plupart des  $CB[n]$ , mais plutôt l'apparence d'un plié, en huit conformations [68,69].

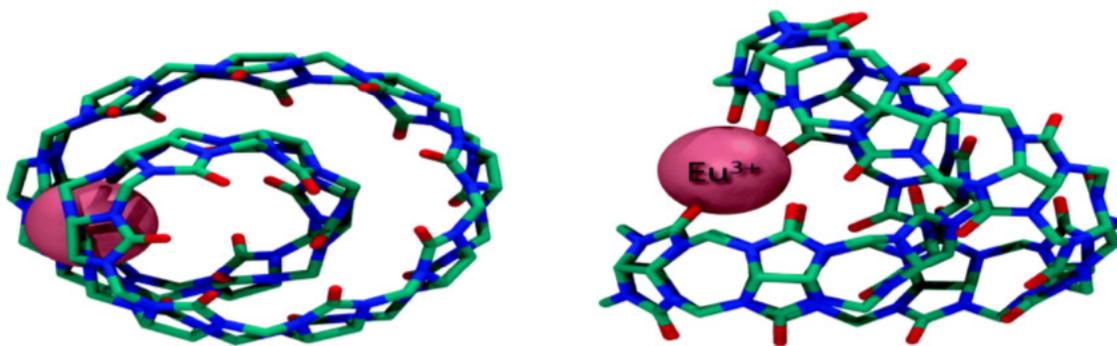


FIGURE II.4: Vue de la structure cristalline du complexe  $Eu^{3+}@(CB[14])$  aux rayons X (des atomes d'hydrogène éliminés pour plus de clarté).

## II.2.2 Taille des cucurbiturils

Les CB[n] sont hautement symétriques, avec une cavité centrale hydrophobe accessible par deux portails alignés sur le pourtour de carbonyle. En ce qui concerne leur taille, le CB[n] a une profondeur de 9.1 Å et les portails sont environ 2 Å plus étroits que la cavité elle-même. Cela se traduit par une liaison constrictive qui peut produire des barrières stériques significatives pour l'association et la dissociation des invités [70].

Selon le nombre d'unités glycoluriles des homologues de CB[n], allant de 5 à 10, le diamètre extérieur, la cavité interne, le volume et le poids moléculaire augmentent progressivement (tableau II.1).

Une des caractéristiques remarquables du CB[n] est sa stabilité thermique élevée, sans aucun signe de décomposition observé jusqu'à 573 K. En revanche, la solubilité dans les solvants aqueux est une limitation potentielle pour l'utilisation de ces macrocycles dans des applications biologiques. Les homologues CB[5] et CB[7] présentent une solubilité appréciable [71, 72].

TABLE II.1: Dimensions et propriétés physiques des CB[n].

Propriétés		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
M ( $g.mol^{-1}$ )		830	996	1163	1329	1661
Diamètre Extérieure (Å)	a	13.1	14.4	16.0	17.5	-
Cavité (Å)	b	4.4	5.8	7.3	8.8	11.7
	c	2.4	3.9	5.4	6.9	10.0
Taille (Å)	d	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1
Volume de la cavité ( $^3$ )		82	164	279	479	870
Solubilité dans l'eau (mM)		3-4	0.05	5	<0.1	<0.05
Stabilité (K)		>693	698	643	>693	>573
pKa		-	3.02	2.20	-	-

### II.2.3 Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils

L'intérieur hydrophobe des macrocycles CB[n] est un site d'inclusion potentielle pour plusieurs molécules non polaires (invitées), permettant un assemblage de complexe hôte-invité. La cavité CBn présente une faible polarisabilité et une polarité inférieure à celle de l'eau mais supérieure à celle de l'éthanol [73–75]. En conséquence, l'environnement vécu par un invité est assez similaire à celui des alcools ou des mélanges d'alcool et d'eau.

En revanche, les portails à rebord carbonyle sont hydrophiles et ont une grande capacité de liaison hydrogène et d'interaction ion-dipôle [70,76,77]. La nature hydrophile des deux portails et l'intérieur hydrophobe non polarisable rendent les molécules neutres et chargées positivement

préférables pour le CB[n]. Le CB[5] peut également accueillir des invités anioniques, tels que les ions  $Cl^-$  [78,79]. L'importance relative des interactions électrostatiques et de l'effet hydrophobe peut changer à mesure que la taille de la cavité augmente.

Les portails CB[n] sont des barrières stériques importantes à l'association et à la dissociation des invités, où les possibilités de liaison ont de profondes implications dans la formation de complexes hôtes-invités stables [60, 71, 72]. La capacité de liaison de ces macrocycles est égale à celle d'autres molécules hôtes ( $10^6$  à  $10^{17} M^{-1}$ ), telles que les cyclodextrines et les éthers couronnes et souvent supérieure à celle des autres molécules hôtes [72, 80, 81].

Une simple prédiction sur la formation d'un complexe hôte invité est la règle du coefficient de remplissage (ratio des volumes entre l'invité et la cavité hôte), qui devrait être d'environ  $0.55 \pm 0.09$  pour une efficacité de liaison optimale [82]. Blatov et ses collaborateurs ont mis au point une technique de calcul qui identifie les invités appropriés pour chaque membre de la famille CB[n]. Un autre type de complexation peut se produire entre l'invité et l'hôte, non pas par immersion totale ou partielle dans la cavité hôte, mais par association avec les seuls portails hôtes [83]; Ce type d'association est appelé complexe d'exclusion [84].

#### II.2.4 Choix du CB[7]

Afin d'évaluer les applications possibles des cucurbitacées, leur potentiel en tant qu'hôte doit d'abord être examiné. Pour qu'un hôte puisse former des complexes hôtes invités utiles, il doit être soluble et capable de se lier sélectivement à une grande variété d'invités [85].

En matière de sélectivité de liaison, CB[5] est le moins utilisé. Cet hôte peut former des complexes avec des métaux alcalins, de l'ammonium, certains métaux de transition, tels que  $Pb^{2+}$  et des molécules de gaz neutres, tels que  $N_2$ ,  $O_2$  et l'argon [86–90].

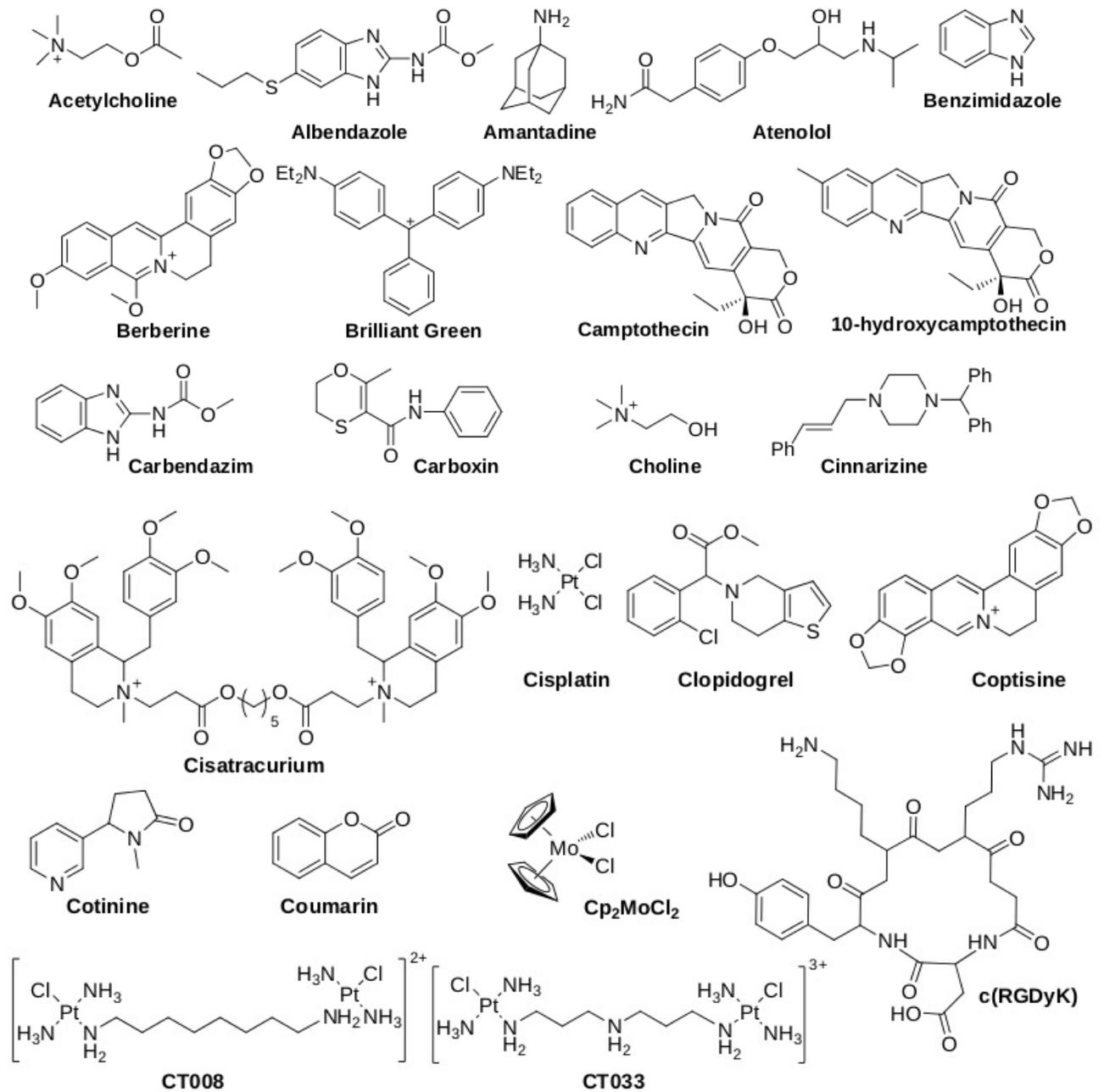
Bien que CB6 puisse se lier à certains invités aromatiques, tels que le toluène et le para des cycles phényle substitués, il est incapable de lier des cycles phényle substitués en ortho et en méta. Le CB[7] est capable de lier un large éventail d'invités, y compris la plupart des composés aliphatiques et aromatiques, des ferrocènes, des adamantanes et des cations métalliques [86–90]. Ce haut degré de variabilité fait de CB[7] un excellent hôte [91].

### II.2.5 Applications basées sur l'encapsulation des CB[n]

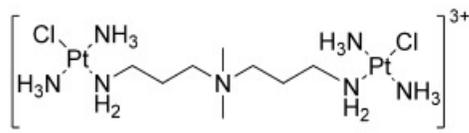
Au cours des dernières années, plusieurs études ont mis en évidence le potentiel de la chimie du CB[n] dans une large gamme d'applications biologiques, notamment la catalyse [92], administration de médicaments [93–95], dosages enzymatiques [96, 97], traitement des déchets [98–101]. Cette variété n'est possible que grâce aux effets extraordinaires sur l'encapsulation des invités, ce qui permet de régler les propriétés des invités.

### II.2.6 Biocompatibilité

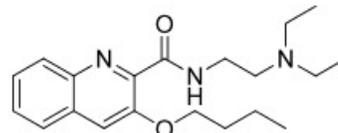
Pour utiliser la CB[n] dans des applications biologiques, elles doivent non seulement être solubles dans l'eau, mais également biocompatibles. La biocompatibilité est liée à la faible toxicité globale de nombreux macrocycles hôtes dans les systèmes biologiques [102]. L'hôte CB[n] devrait également exercer une influence bénéfique sur l'invité encapsulé en améliorant sa solubilité et sa stabilité chimique et physique. La toxicité globale, les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la CB[n] n'ont pas encore été déterminés, mais plusieurs études indiquent des prédictions positives pour la bio-sécurité de ces macrocycles comme le montre la figure II.5 [103, 104].



II.2. LES CUCURBITURILS



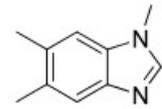
CT233



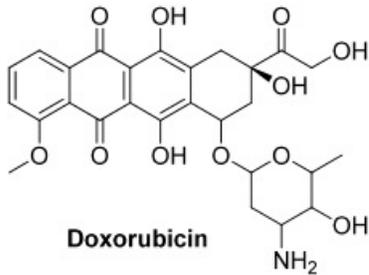
Dibucaine



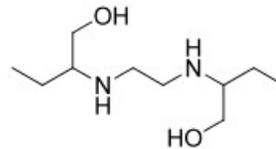
Diiodine



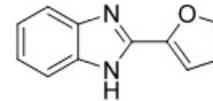
$\alpha$ -DMB



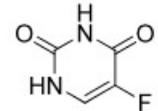
Doxorubicin



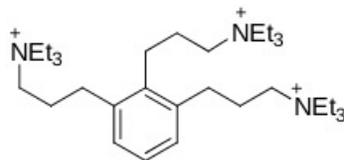
Ethambutol



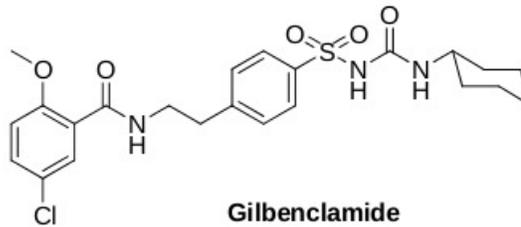
Fuberidazole



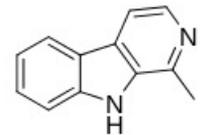
5-Fluorouracil



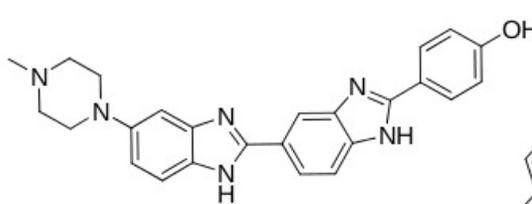
Gallamine



Gilbenclamide



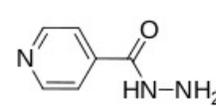
Harmane



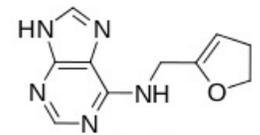
Hoechst 33258



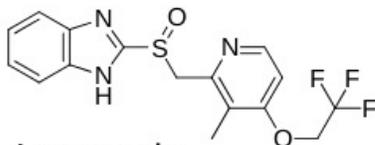
Indomethacin



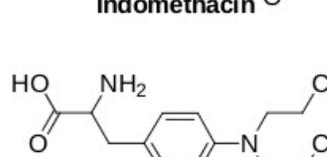
Isoniazid



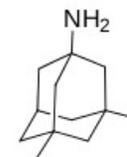
Kinetin



Lansoprazole



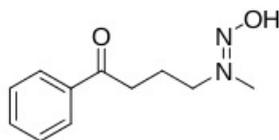
Melphalan



Memantine



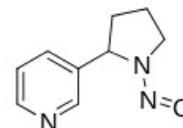
1-Methylcyclopropene



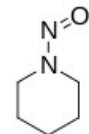
(4-methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone



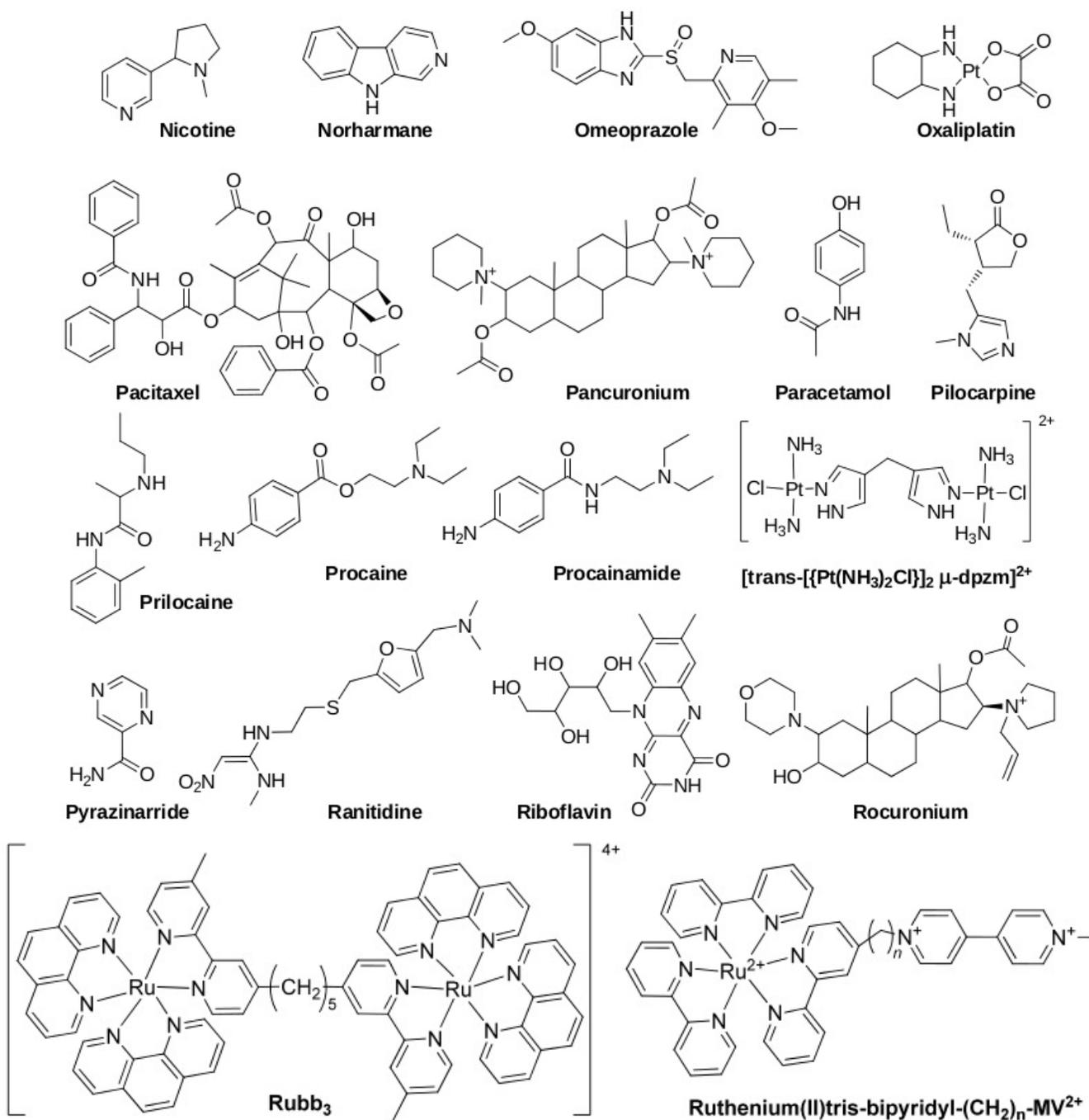
N-nitrosodimethylamine



N-nitrosomicatin



N-nitrosopiperidine



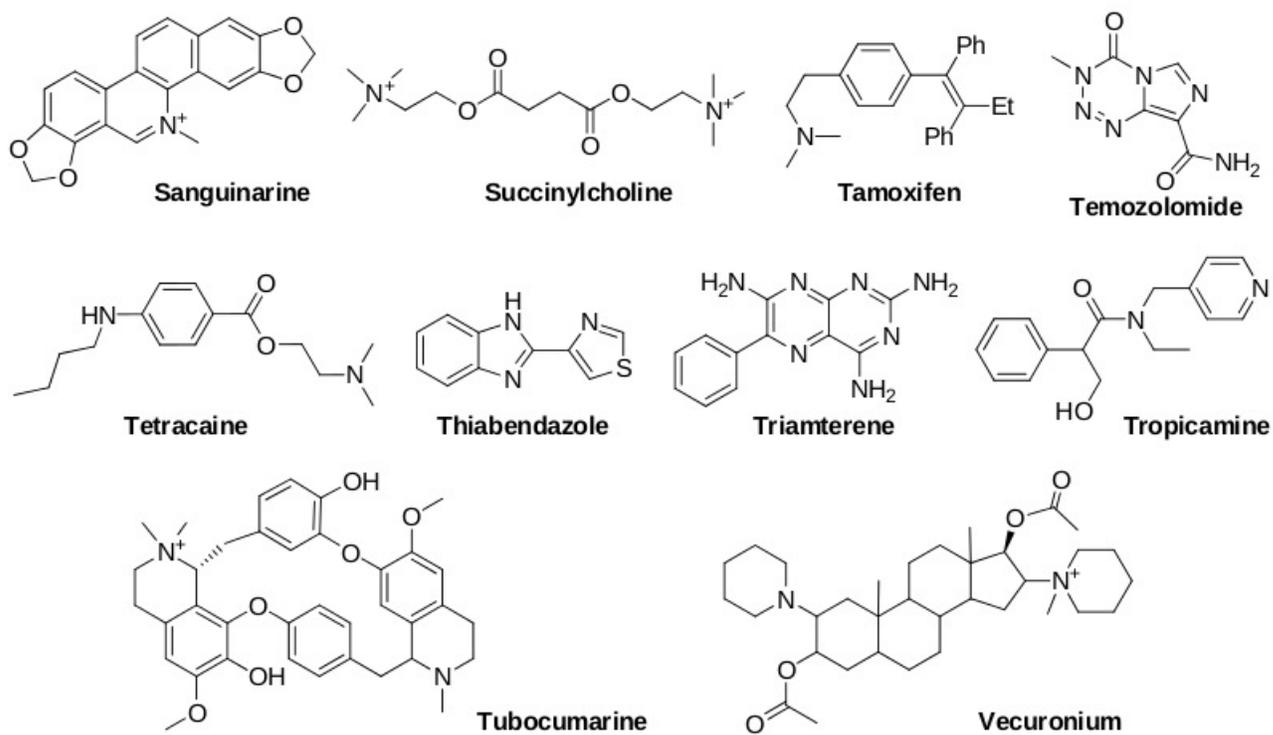


FIGURE II.5: Structure de molécules biologiquement actives bénéficiant d'assemblages CB[n].

## II.3 Pyrazinamide

Le pyrazinamide (PZA) ou pyrazine-2-carboxamide ( $C_5H_5N_3O$ ) est un médicament utilisé uniquement dans le traitement de la tuberculose. Son action est essentiellement bactériostatique, mais peut également être bactéricide sur les *Mycobacterium tuberculosis* qui se répliquent le plus rapidement [105]. La pyrazinamide fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en avril 2015) [106].

Le PZA est un médicament de première ligne important, utilisé en même temps que l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RMP). Le PZA joue un rôle unique dans le raccourcissement du traitement de la tuberculose depuis la durée antérieure, car il détruit une population de bacilles « persistants », population qui n'est pas détruite par les autres médicaments [107]. La structure chimique de PZA est illustré sur la figure II.6.

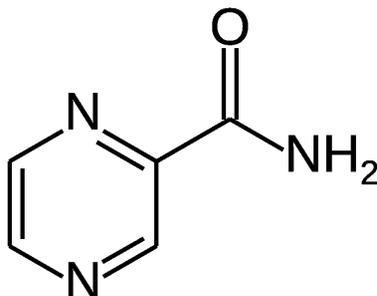


FIGURE II.6: Structure de Pyrazinamide.

## II.4 Isoniazide

L'isoniazide (INH) (isonicotinyl hydrazine ou hydrazide de l'acide isonicotinique) ( $C_6H_7N_3O$ ) est un dérivé de l'acide isonicotinique. C'est un antibiotique de première ligne le plus largement utilisé. L'INH n'est actif que sur les bacilles tuberculeux en phase de multiplication et il n'est pas actif contre les bacilles qui ne se multiplient pas, ni non plus dans les conditions anaéro-

bies [108]. La structure chimique de l'INH est illustrée sur la figure II.7.

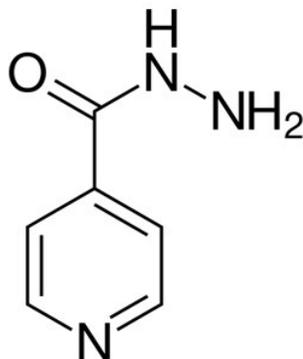


FIGURE II.7: Structure de l'isoniazide.

## II.5 Les complexes d'inclusion

De part leurs structures et leurs cavités les CB[n] peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires). Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les associations entre une molécule hôte et une molécule invitée sont généralement basées sur des interactions non covalentes multiples et simultanées entre plusieurs sites de ces molécules.

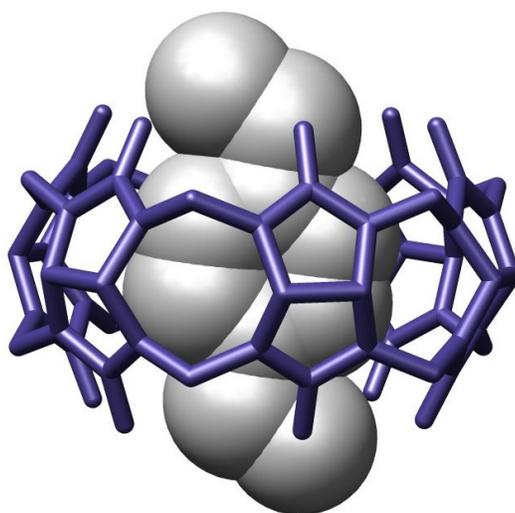


FIGURE II.8: Complexe d'inclusion.

Par ailleurs, il est aussi important de prendre en compte la cinétique de la complexation, qui devra permettre un échange rapide entre l'hôte et l'invité, et l'équilibre entre le complexe formé et les molécules libres dans le système. Ainsi l'équilibre s'établissant lors de la complexation entre les différentes espèces peut être caractérisé par la constante d'équilibre  $K_{comp}$  qui est déterminée à partir des vitesses de formation ( $k_{form}$ ) et de dissociation du complexe ( $k_{diss}$ ).



$$K_{Comp} = \frac{k_{form}}{k_{diss}}$$

En plus de ces différentes considérations, le solvant utilisé lors de l'étape de complexation joue un rôle extrêmement important. En effet le gain d'énergie libre lors du processus de complexation dépend fortement de la qualité du solvant qui favorise ou limite l'association et la stabilité du système hôte-invité.

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer : **[109–111]**

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs).
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue, la diminution de sa diffusion et de sa volatilité.

### III.1 Introduction

Le complexe à l'étude a été synthétisé expérimentalement par Wheate et ses collaborateurs [113] où l'identification de la structure géométrique qui porte sur la préparation et la caractérisation du pyrazinamide et l'isoniazide avec la CB[7] a confirmée la formation des complexes d'inclusion avec une stoechiométrie 1 :1.

En effet, ces résultats expérimentaux ne peuvent pas expliquer l'origine de cette complexation, en particulier ils ne permettent pas d'identifier la nature des différentes interactions mutuelles mise en jeu lors de la formation des complexes.

Nous proposons donc, d'envisager une étude théorique des complexes PZA@CB[7] et INH@CB[7] en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels spécifiquement pour déterminer la structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitées. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les chan-

gements subis par les deux médicaments suite de la complexation, ainsi que leurs propriétés géométriques, électroniques et thermodynamiques.

## III.2 Méthodologie

La formation d'un complexe d'inclusion stable est généralement basée sur l'établissement d'un nombre d'interactions non covalentes entre l'hôte et l'invité qui nécessite une description détaillée et plus précise par l'utilisation de méthodes de calculs convenables.

Nous avons utilisés l'approche de la théorie fonctionnelle de la densité qui a prouvé son opportunité de prédire les propriétés chimiques des systèmes stabilisés par formation des liaisons hydrogène puisqu'elle prend en compte les effets de corrélation électronique dans les calculs quantiques. Dans ce travail, nous avons réalisé une étude avec trois fonctionnelles B3LYP, M06-2X et WB97x-D.

**B3LYP [26]** : Représente la fonctionnelle hybridé la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993.

**M06-2X [31]** : Fonctionnelle développées par Zhao et Truhlar ; elle a montrée de très bonne performances pour l'estimation des interactions entre particules non liées.

**WB97x-D [35]** : Fonctionnelle hybride, prend en compte l'interaction de dispersion (22% de HF à courte distance, 100% de HF à longue distance).

L'objectif de la paramétrisation de ces fonctionnelles étant la simulation des effets de dispersion à court et à moyen terme. Ces fonctionnelles ont été obtenus à l'aide du programme Gaussian09 [114].

Les structures initiales de PZA, INH et CB[7] (Figure.III.1) ont été construites en utilisant le logiciel Hyperchem 7.5 [115] ensuite optimisées avec la méthode DFT en utilisant les fonctionnelles B3LYP, M06-2X et WB97x-D avec la base 6-31G et la base étendue 6-31G++.

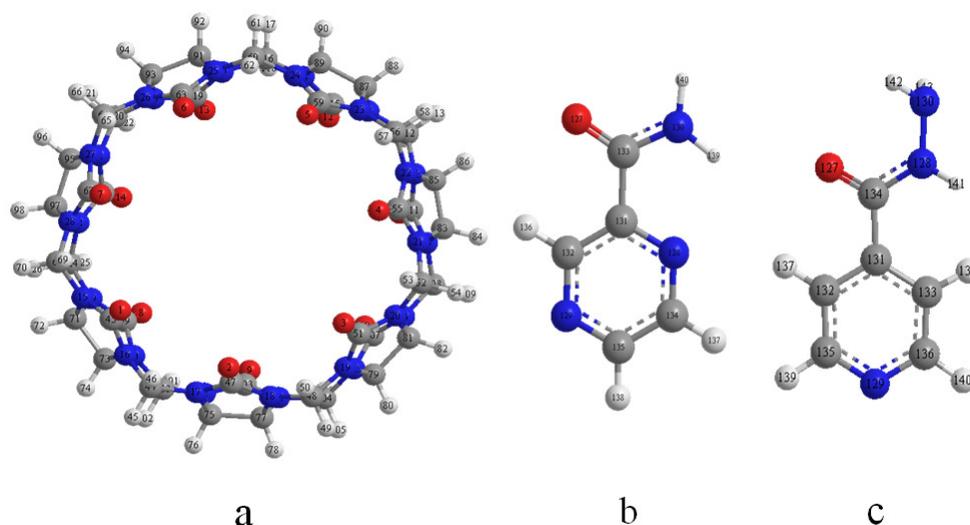


FIGURE III.1: Structures optimisées de (a) CB[7], (b) pyrazinamide et (c) isoniazide.

Concernant la structure de l'INH, elle possède un cycle pyridine et un groupe hydrazide avec deux angles de torsion, nous avons effectué une recherche conformationnelle afin de trouver le minimum global. Les deux angles de torsion  $\theta_1$  (N130-N128-C134-O127) et  $\theta_2$  (N130-N128-C134-C131) sont pris en compte. Pour chaque angle, la structure de INH a été entièrement optimisée avec la méthode B3LYP/6-31G. Pour trouver une structure plus stable, le calcul d'énergie scan en balayant  $\theta$  de  $0^\circ$  à  $360^\circ$  à des intervalles de  $10^\circ$  a été effectué. Plusieurs conformères d'énergie stables pour l'INH ont été identifiés. Le minimum obtenu est utilisé pour construire le complexe d'inclusion. La géométrie moléculaire du conformère d'INH obtenu est illustrée dans la Figure.III.1.c.

Pour l'inclusion l'une des deux molécules invités à l'intérieur de la CB[7] nous avons suivi les méthodes décrites dans la littérature [116, 117].

Le centre de masse de la molécule invitée (PZA ou INH) est placée au centre référentiel XYZ, de tel sorte que le centre de la cavité de CB[7] soit situé à l'origine du référentiel, O (0, 0,0). Nous avons étudié une seule orientation de la molécule invitée dans la molécule hôte à

cause de sa géométrie symétrique.

- Le complexe C1 est formé entre le PZA et la CB[7] (PZA@CB[7]).
- Le complexe C2 est formé entre le INH et la CB[7] (INH@CB[7]).

Il est important de connaître l'effet des molécules d'eau sur la stabilité des complexes, nous avons utilisé le modèle CPCM implanté dans le logiciel Gaussien.

Après cela, la réactivité chimique des systèmes moléculaires a été étudiée par le calcul de potentiel électrostatique MEP. Les calculs  $RMN^1H$  ont été effectués pour quantifier les déplacements chimiques des protons dans les complexes d'inclusion. Enfin, pour plus d'informations sur la nature des interactions entre les molécules hôte et invitées, l'étude a été complétée à l'aide de l'analyse NBO et AIM .

Pour identifier l'interaction entre l'hôte et l'invité dans les géométries optimisées, nous avons évalué les énergies de complexation, d'interaction et de déformation, en utilisant les équations suivantes :

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - [E_{\text{hôte}} + E_{\text{invitée}}] \quad (\text{III.1})$$

Où

$E_{\text{hôte}}$  : Représente l'énergie des CB[7] avant complexation.

$E_{\text{invitée}}$  : Représente l'énergie de la molécule invitée avant complexation.

$E_{\text{complexe}}$  : Représente l'énergie du complexe.

$$\Delta E(\text{interaction}) = E(\text{complexe}) - [E(\text{hôte})_{opt} + E(\text{invitée})_{opt}] \quad (\text{III.2})$$

Où

$E_{\text{hôte}}$  : Représente l'énergie des CB[7] après complexation.

$E_{\text{invitée}}$  : Représente l'énergie de la molécule invitée après complexation.

$E_{\text{complexe}}$  : Représente l'énergie du complexe.

L'énergie de déformation pour chaque composant hôte et invité lors de formation du complexe a été définie comme la différence entre l'énergie de la composante totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe :

$$E_{\text{déformation}}(\text{hôte}) = E[\text{hôte}]_{opt}^{sp} - E[\text{hôte}]_{opt} \quad (\text{III.3})$$

$$E_{\text{déformation}}(\text{invitée}) = E[\text{invitée}]_{opt}^{sp} - E[\text{invitée}]_{opt} \quad (\text{III.4})$$

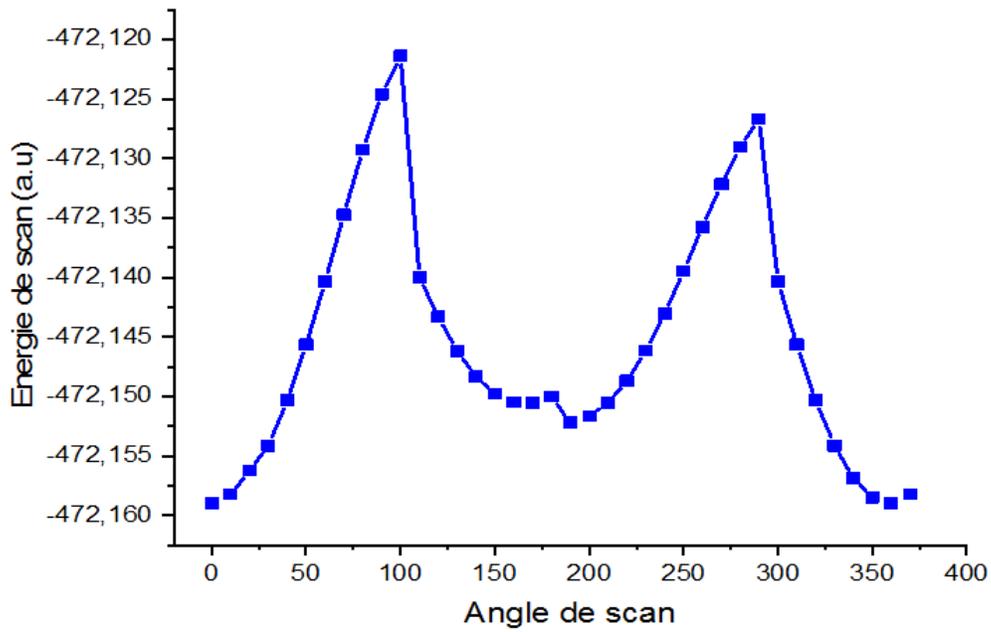
L'évaluation du terme de déformation permet de savoir si la molécule invitée garde sa conformation, et si la molécule hôte s'adapte afin de recevoir cette dernière. Tous les calculs ont été réalisés avec le logiciel Gaussian.

## III.3 Résultats et discussions

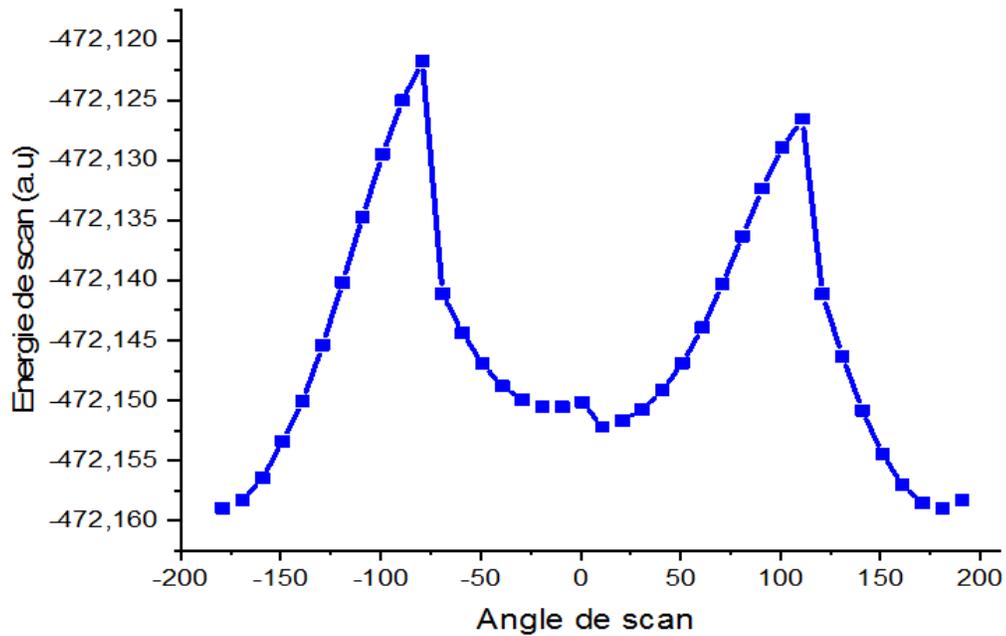
### III.3.1 Recherche conformationnelle de l'INH

La première partie de ce chapitre consiste dans un premier temps à la recherche du minimum d'énergie de la molécule invitée INH. Cette molécule présente deux angles de torsion  $\theta_1$  (N130-N128-C134-O127) et  $\theta_2$  (N130-N128-C134-C131), sa structure possède plusieurs conformations stables. Pour cela, il nous a paru évident de trouver la structure la plus stable pour construire le complexe d'inclusion. Le minimum est obtenu par un calcul de l'énergie scan en fonction de l'angle de torsion  $\theta$  variant  $0^\circ$  à  $360^\circ$  par un pas de  $10^\circ$ .

Le conformère avec la plus basse énergie a été obtenu à  $180^\circ$  pour l'angle dièdre  $\theta_2$  (N130-N128-C134-C131) (Figure.III.2.b). Ensuite, cette structure a été utilisée comme structure de départ pour créer des complexes d'inclusion avec CB[7].



a



b

FIGURE III.2: énergie scan des angles de torsion calculés par la méthode B3LYP/6-31G (a)  $\theta_1$  (N130-N128-C134-O127) et (b)  $\theta_2$  (N130-N128-C134-C131).

## III.4 Énergies

Dans cette partie, l'évaluation des différents termes énergétiques calculés avec les fonctionnelles B3LYP, M06-2X et WB97x-D au niveau 6-31G et 6-31G++ pour les deux complexes (C1, C2) dans le vide et dans l'eau sont regroupées dans le tableau III.1.

D'après ce tableau III.1, nous avons remarquées que toutes les valeurs des énergies obtenues avec les différentes fonctionnelles sont négatives, cela qui indique que l'inclusion de PZA et INH dans la cavité CB[7] est thermodynamiquement favorable et par conséquent, la CB[7] peut former des complexes d'inclusion stables avec les deux invités. Nos calculs sont en bon accord avec les résultats expérimentaux [113].

Les valeurs des énergies de complexation et d'interaction dépendent de la méthode de calcul ; cependant l'ordre est similaires dans les complexes  $E_{B3LYP} > E_{M06-2X} > E_{WB97x-D}$ . Aussi, nous avons constaté que l'effet de dispersion, en utilisant la fonctionnelle WB97x-D avec la base 6-31G++, a considérablement amélioré la différence d'énergie et a prédit une énergie des complexation et d'interaction les plus négative pour chaque complexes.

De plus, la déformation des molécules hôtes et invitées est un facteur important lors de la formation et la stabilité de ces complexes. Il est clairement montré dans le tableau III.1 et dans la Figure III.3 que l'énergie de déformation du la molécule CB[7] est supérieure à celle des molécules de PZA et INH dans les complexes C1 et C2 avec les différentes fonctionnelles pour les deux phases. Ces résultats confirment que la flexibilité de la structure de la CB[7] joue un rôle important dans l'interaction intermoléculaire et la stabilité des complexes d'inclusion.

TABLE III.1: Énergies de complexation, d'interaction et de déformation en Kcal/mol des complexes d'inclusion sous vide et dans l'eau.

	B3LYP/6-31G (B3LYP/6-31G++)		M06-2X/6-31G (M06-2X/6-31G++)		WB97x-D/6-31G (WB97x-D/6-31G++)	
Dans le vide						
	C1	C2	C1	C2	C1	C2
$E_{complexation}$	-13.80 (-14.73)	-17.74 (-18.60)	-34.76 (-37.03)	-41.91 (-44.86)	-36.33 (-38.85)	-44.81 (-47.97)
$E_{interaction}$	-16.91 (-17.82)	-22.41 (-21.95)	-42.45 (-43.65)	-48.80 (-50.99)	-41.97 (-44.00)	-50.81 (-53.33)
$E_{DEF}(CB[7])$	2.80 (2.91)	3.48 (3.35)	6.74 (4.52)	5.05 (6.15)	5.04 (4.16)	4.59 (4.69)
$E_{DEF}(PZA)$	0.30 (0.18)		0.95 (0.47)		0.60 (0.46)	
$E_{DEF}(INH)$		1.19 (1.02)		1.83 (1.61)		1.40 (1.61)
Dans l'eau						
$E_{complexation}$	-4.01 (-10.94)	-4.92 (-15.98)	-22.49 (-32.69)	-25.55 (-37.88)	-25.46 (-34.92)	-29.28 (-39.12)
$E_{interaction}$	-6.02 (-2.94)	-10.46 (-9.53)	-27.40 (-26.88)	-31.66 (-31.14)	-29.34 (-28.34)	-34.86 (-33.83)
$E_{DEF}(CB[7])$	1.72 (8.20)	4.41 (9.69)	4.48 (5.11)	4.54 (5.96)	3.49 (5.81)	4.59 (6.88)
$E_{DEF}(PZA)$	0.25 (0.20)		0.25 (0.15)		0.39 (0.32)	
$E_{DEF}(INH)$		1.16 (0.95)		1.56 (0.99)	0.97	(0.53)

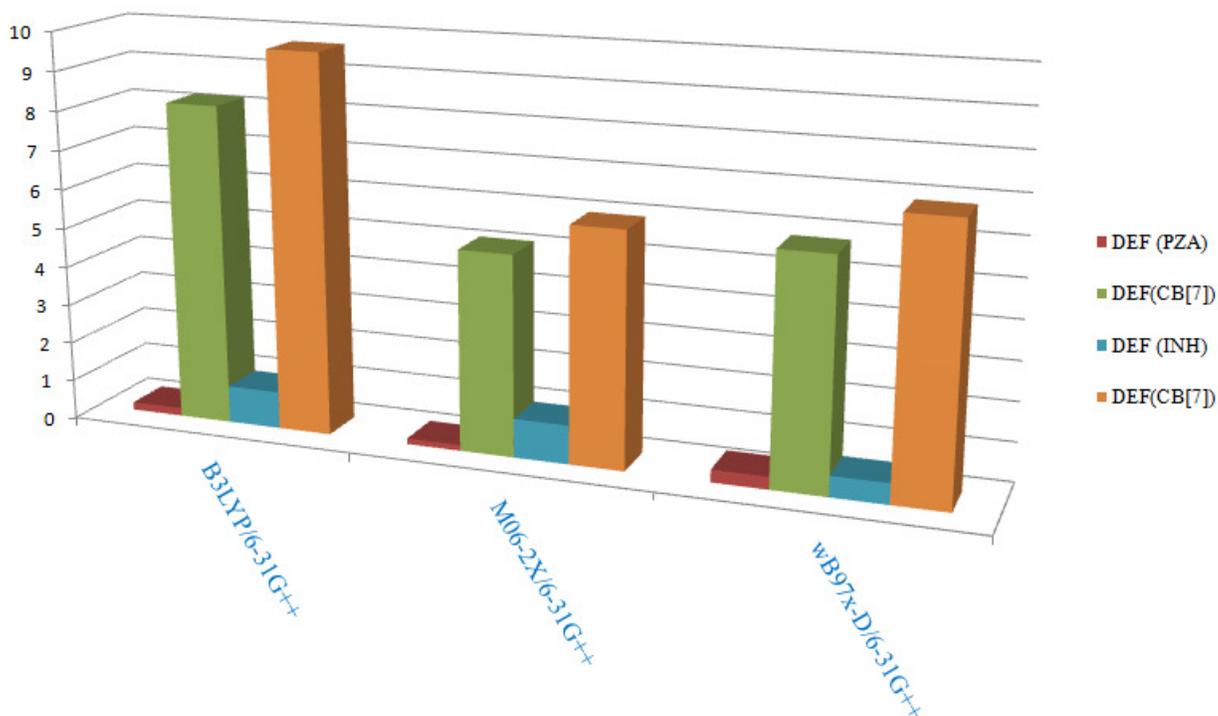


FIGURE III.3: Performance des différentes fonctionnelles de la DFT.

### III.5 Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO

L'effet d'encapsulation de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité du CB[7] sur les orbitales moléculaires frontières occupées (HOMO) et inoccupées (LUMO) peut être un indice d'information pour inspecter le processus de complexation.

La HOMO est le donneur d'électrons et la LUMO est l'accepteur d'électrons. L'écart énergétique  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  est par conséquent un indice de stabilité important [118] et les produits chimiques avec des valeurs plus élevées ont tendance à avoir une stabilité plus élevée.

Le potentiel électrochimique ( $\mu$ ) qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken ( $\chi$ ). En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans, le

potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit

$$\mu = \frac{1}{2}[PI + AE] = \frac{1}{2}[HOMO + LUMO] = -\chi \quad (\text{III.5})$$

La dureté globale ( $\eta$ ), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agit d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule.

$$\eta = \frac{1}{2}[HOMO - LUMO] \quad (\text{III.6})$$

La mollesse (S) est donnée par l'équation suivante :

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.7})$$

De plus, l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) est un autre paramètre important qui définit la capacité d'une molécule à accepter et / ou donner des électrons, où une valeur élevée de ( $\omega$ ) indique un bon électrophile (accepteur), alors qu'une petite valeur de ( $\omega$ ) suggère un bon nucléophile (donneur) [119]. Autrement dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.8})$$

Les résultats des énergies HOMO, LUMO et les descripteurs globaux obtenus par les fonctionnelles B3LYP, M06-2X et WB97x-D en utilisant les bases 6-31G et 6-31G++ dans le vide et dans l'eau des deux complexes C1 et C2 sont rassemblées dans le tableau III.2.

La diminution de l'écart énergétique  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  dans chaque complexe explique qu'un transfert de charge intermoléculaire a été effectué au sein du système moléculaire étudié. Le gap énergétique (HOMO-LUMO) de chaque complexe suggère qu'il y a un changement important dans les structures électroniques des molécules.

Concernant les descripteurs globaux ; le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ) de chaque complexes C1 et C2 est négatif dans le vide et dans l'eau cela indique que la complexation de PZA et INH dans la cavité CB [7] est un phénomène spontané. D'après les valeurs du tableau III.2 ; il est notable que la dureté chimique est importantes pour le complexes PZA@CB[7] et INH@CB[7] dans les deux phases, ce qui confirme le transfert de charge.

Pour l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) à partir des résultats, nous pouvons conclure que les complexes sont électrophiles.

TABLE III.2: Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion C1 et C2 sous vide et dans l'eau.

	B3LYP/6-31G (B3LYP/6-31G++)		M06-2X/6-31G (M06-2X/6-31G++)		WB97x-D/6-31G (WB97x-D/6-31G++)	
Dans le vide						
	C1	C2	C1	C2	C1	C2
<i>HOMO</i> (eV)	-5.15 (-5.62)	-4.91 (-5.46)	-6.82 (-7.23)	-6.68 (-7.16)	-7.30 <b>(-7.74)</b>	-7.04 <b>(-7.55)</b>
<i>LUMO</i> (eV)	-0.47 (-1.09)	-0.25 (-1.02)	0.54 (-0.81)	0.76 (-0.75)	1.40 <b>(0.42)</b>	1.73 <b>(0.49)</b>
$\Delta(HOMO - UMO)$ (eV)	-4.68 (-4.53)	-4.66 (-4.44)	-7.36 (-6.42)	-7.44 (-6.41)	-8.70 <b>(-8.16)</b>	-8.77 <b>(-8.04)</b>
$\mu$ (eV)	-2.81 (-3.35)	-2.58 (-3.24)	-3.14 (-4.02)	-2.96 (-3.95)	-2.95 (-3.66)	-2.65 (-3.53)
$\chi$ (eV)	2.81 (3.35)	2.58 (3.24)	3.14 (4.02)	2.96 (3.95)	2.95 (3.66)	2.65 (3.53)
$\eta$ (eV)	2.34 (2.26)	2.33 (2.22)	3.68 (3.21)	3.72 (3.20)	4.35 (4.08)	4.38 (4.02)
<i>S</i> (eV)	0.43 (0.22)	0.43 (0.45)	0.27 (0.15)	0.27 (0.16)	0.23 (0.24)	0.23 (0.25)
$\omega$ (eV)	1.69 (2.48)	1.42 (2.36)	1.34 (2.52)	1.18 (2.44)	1.00 (1.64)	0.81 (1.55)
Dans l'eau						
<i>HOMO</i> (eV)	-6.70 (-7.09)	-6.23 (-6.78)	-8.31 (-8.66)	-8.20 (-8.54)	-8.83 <b>(-9.19)</b>	-8.66 <b>(-9.00)</b>
<i>LUMO</i> (eV)	-1.94 (-2.26)	-1.47 (-1.69)	-0.82 (-1.15)	-0.37 (-0.80)	-0.02 <b>(-0.29)</b>	0.54 <b>(0.16)</b>
$\Delta(HOMO - UMO)$ (eV)	-4.75 (-4.83)	-4.76 (-5.09)	-7.49 (-7.51)	-7.83 (-7.74)	-8.81 <b>(-8.90)</b>	-9.20 <b>(-9.16)</b>
$\mu$ (eV)	-4.32 (-4.67)	-3.85 (-4.23)	-4.56 (-4.90)	-4.28 (-4.67)	-4.42 (4.74)	-4.06 (-4.42)
$\chi$ (eV)	4.32 (4.67)	3.85 (4.23)	4.56 (4.90)	4.28 (4.67)	4.42 (4.74)	4.06 (4.42)
$\eta$ (eV)	2.38 (2.41)	2.38 (2.54)	3.74 (3.75)	3.91 (3.87)	4.40 (4.45)	4.60 (4.58)
<i>S</i> (eV)	0.21 (0.21)	0.21 (0.39)	0.27 (0.13)	0.25 (0.26)	0.23 (0.22)	0.22 (0.22)
$\omega$ (eV)	3.92 (4.52)	3.11 (3.52)	2.78 (3.20)	2.34 (2.82)	2.22 (2.52)	1.79 (2.13)

## III.6 Transitions électroniques

L'étude de la nature des transitions électroniques des complexes C1 et C2 a été faite en utilisant l'approche de la théorie de la densité fonctionnelle dépendant du temps (TD-DFT). Les calculs sont effectués dans l'eau selon le modèle CPCM avec WB97x-D. Les maxima de longueur d'onde ( $\lambda_{\max}$ ), la force de l'oscillateur ( $f$ ), l'énergie d'excitation ( $E_{ex}$ ) et les orbitales frontières (HOMO, LUMO) obtenues sont présentés dans les Figure.III.4 et Figure.III.5.

Pour le **complexe C1** (Figure III.4), une forte bande à 321 nm ( $f = 0.0068$ ) provient de la transition de HOMO vers LUMO avec une énergie de 3.86 eV. Dans cette transition (42.84 %) est responsable l'absorption.

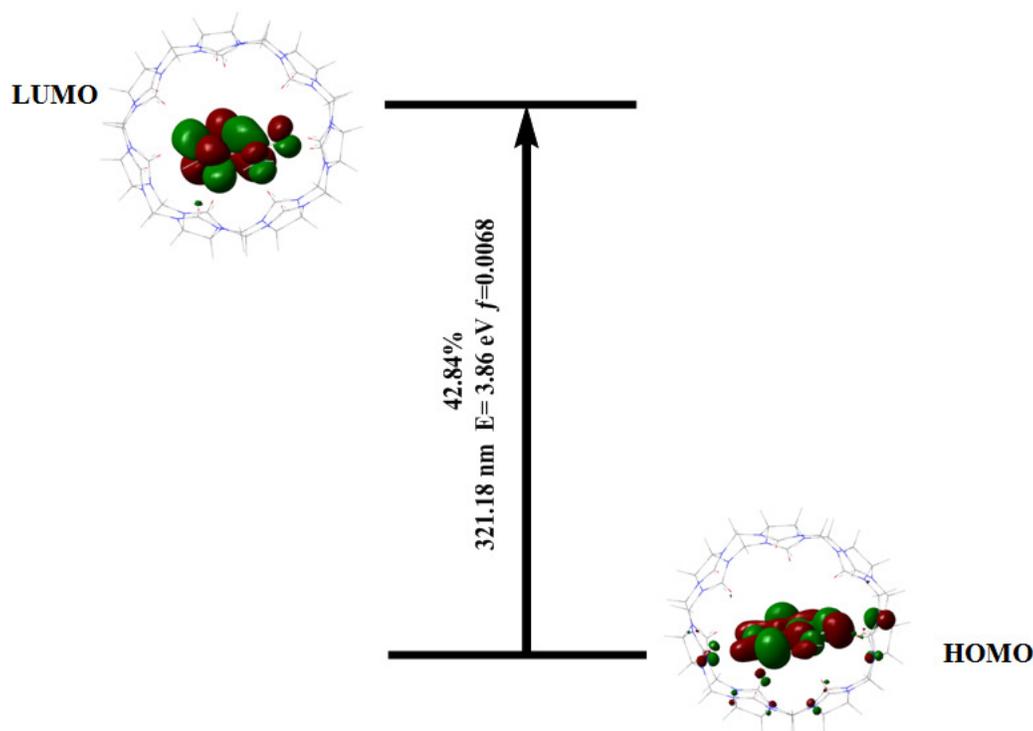


FIGURE III.4: Diagramme illustrant la transition électronique des orbitales moléculaires de complexe C1.

Pour le **complexe C2** (Figure III.5), les bandes d'absorption principales sont observées à 234.92 nm et à 268.94 nm. La bande d'absorption à 234.92 nm a une force d'oscillation de 0.0001 et une énergie d'excitation verticale égale à 5.28 eV. Dans cette excitation, la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1 (12.18%) est responsable de l'absorption.

Pour la seconde bande à 268.94 nm, l'énergie d'excitation verticale égale à 4.61 eV. L'excitation HOMO  $\rightarrow$  LUMO (17.74%) a une grande contribution et peut être responsable de cette absorption.

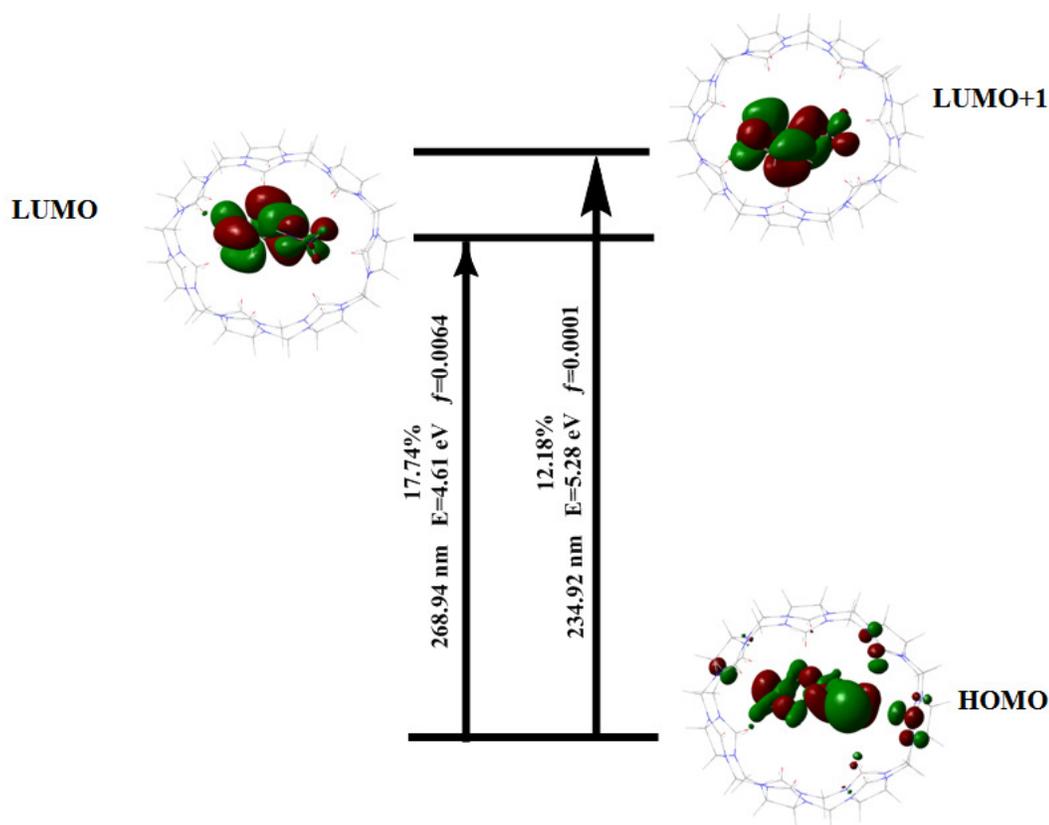


FIGURE III.5: Diagramme illustrant la transition électronique des orbitales moléculaires de complexe C2.

## III.7 Propriétés géométriques

Les structures du minimum énergétique des complexes C1 et C2 obtenues par les calculs WB97x-D dans l'eau sont illustrées par les Figures III.6 et III.7.

Selon les structures de la Figure III.7, on remarque que les invités sont totalement encapsulés dans la cavité CB[7] montrant la formation de plusieurs interactions non covalentes entre l'hôte et l'invitée. L'inspection visuelle pour le complexe C2 a montré la présence de différentes liaisons hydrogènes. La première liaison est formée entre l'atome d'hydrogène H(143) du groupement amine de l'INH et l'atome d'oxygène O(8) du groupement carbonyle de CB[7] (2.6 Å), la deuxième liaison H est établie entre l'atome d'hydrogène (H142) de INH et l'atome d'oxygène O(14) de CB[7] (2.0 Å) et la troisième est formé entre H(139) de INH et O(6) de CB[7] (2.5 Å).

Le complexe C1 (Figure.III.6) ne semble pas être stabilisé par une telle interaction. En ce sens, les liaisons hydrogène peuvent être considérées comme des forces motrices responsables de la différence de stabilisation entre les complexes.

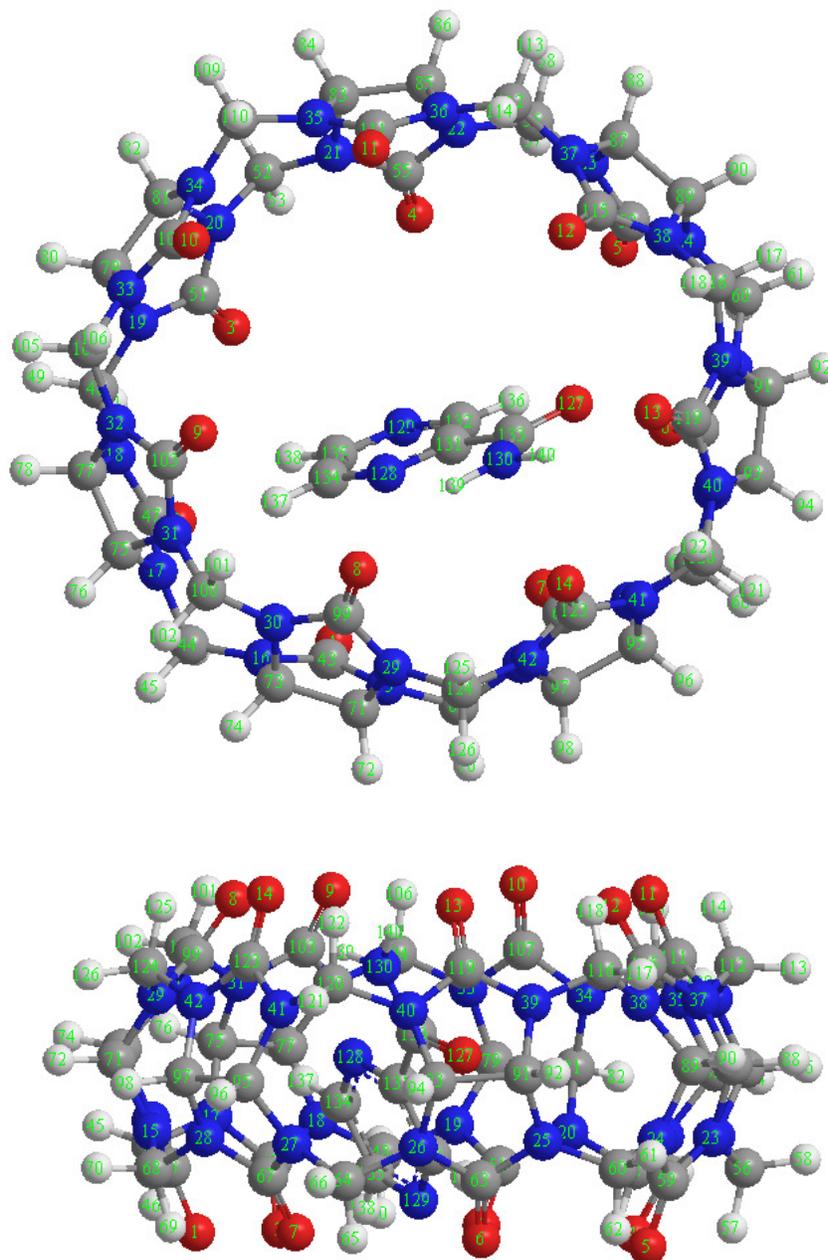


FIGURE III.6: Structure géométriques du C1 optimisées par la méthode WB97x-D dans l'eau.

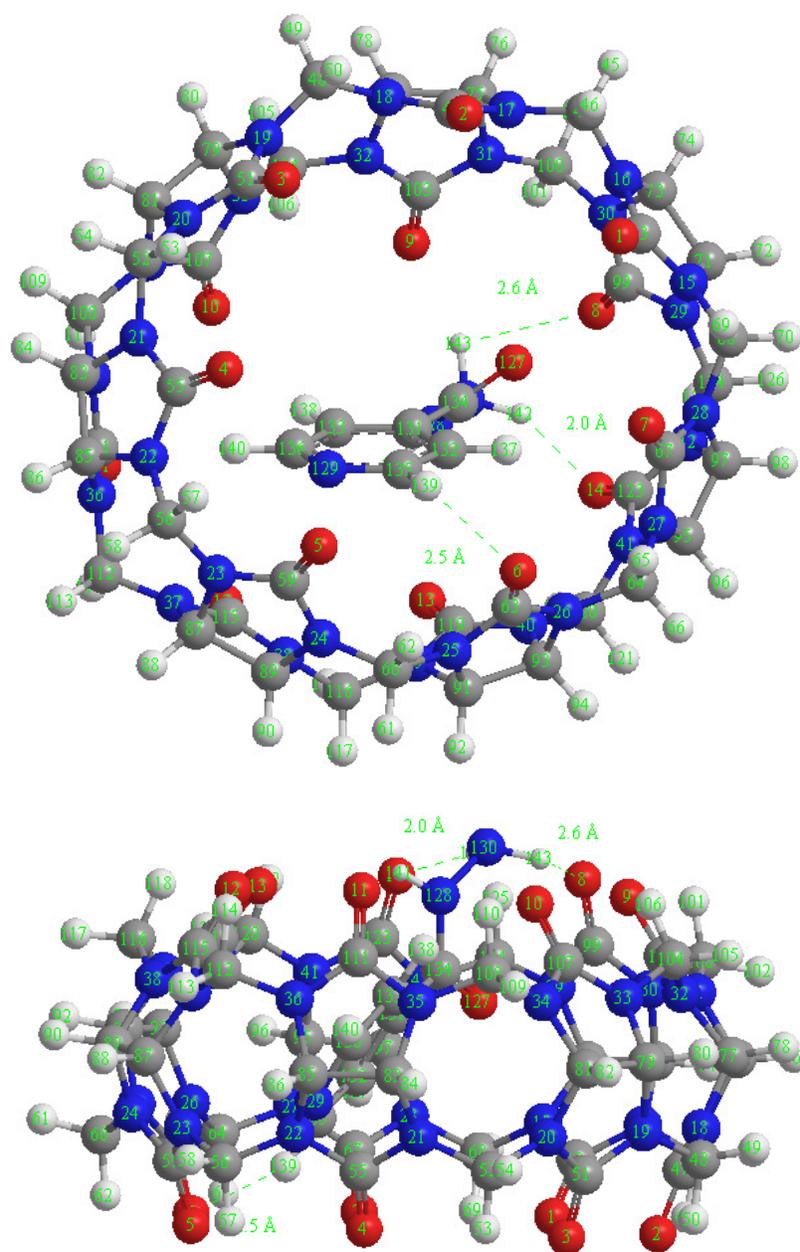


FIGURE III.7: Structure géométrique du C2 optimisées par la méthode WB97x-D dans l'eau.

## III.8 Potentiel électrostatique moléculaire

Les cartes de potentiel électrostatique sont des diagrammes tridimensionnels très utiles pour les molécules. Elles nous permettent de visualiser la distributions des charges et les propriétés moléculaires. Pour prédire les sites réactifs d'attaques électrophiles et nucléophiles pour les molécules étudiées, le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des géométries optimisées par WB97x-D a été calculé. Les régions négatives (rouge et jaune) du MEP sont liées à la réactivité électrophile et les régions positives (vert) à la réactivité nucléophile.

D'après la Figure.III.8, On remarque que la charge négative recouvre le groupement carbonyle et la fonction amide des molécules invitées (couleur rouge et jaune). Alors que la région positive été localisée sur le reste des atomes des deux partenaires pour chaque complexe. L'électronégativité élevée du groupement carbonyle et de la fonction amide présente la partie la plus réactive des complexes.

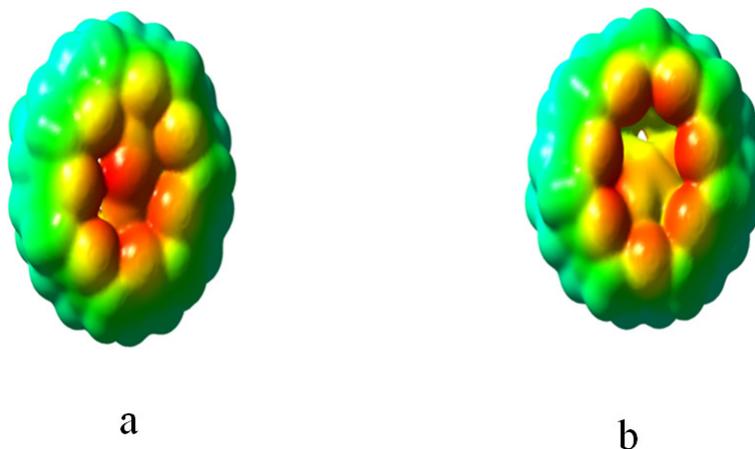


FIGURE III.8: Potentiel électrostatique moléculaire des complexes calculée par WB97x-D (a) C1 et (b) C2.

## III.9 Propriétés thermodynamiques

L'étude des paramètres thermodynamiques est importante pour la compréhension et la conception des processus chimiques. Les grandeurs thermodynamiques des complexes étudiés, telles que la variation d'enthalpie ( $\Delta H^\circ$ ), la variation d'enthalpie libre ( $\Delta G^\circ$ ) et d'entropie ( $\Delta S^\circ$ ) calculées par la fonctionnelle WB97x-D sont récapitulées dans le tableau III.3.

Le calcul de ces paramètres a été effectués à l'aide de l'analyse de fréquence harmonique dans le vide et dans l'eau à une pression de 1 atm et à une température de 298.15 K. Le tableau III.3 montre que les valeurs d'enthalpies ( $\Delta H^\circ$ ) et d'énergie de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) des composés C1 et C2 sont négatives dans le vide et dans l'eau, cela indique que la complexation est exothermique et spontanée.

La variation d'entropie standard ( $\Delta S^\circ$ ) est également négative, ce comportement est probablement dû à une diminution de degrés de liberté à cause du mouvement de PZA et INH lors de la formation du complexe hôte-invité et par le fait que le système créé est bien ordonné. En résumé, les changements favorables des énergies ( $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta G^\circ$ ) indiquent un ajustement adéquat des complexes PZA@CB[7] et INH@CB[7].

TABLE III.3: Calculs des paramètres thermodynamiques des complexes C1 et C2 sous vide et dans l'eau obtenus par la méthode WB97x-D.

	Dans le vide		Dans l'eau	
	C1	C2	C1	C2
$\Delta H^0(kcal/mol)$	-34.35	-42.26	-29.85	-26.11
$\Delta G^0(kcal/mol)$	-17.75	-24.74	-13.81	-10.84
$\Delta S^0(cal/mol.K)$	-55.68	-58.76	-53.78	-51.20

### III.10 Analyse NBO

Le transfert de charges entre les molécules hôtes et invitées a été étudié par le programme NBO 3.1 implémenté dans le logiciel Gaussian09 [114], utilisant la méthode WB97x-D. Dans le but de comprendre les interactions du second ordre entre les orbitales occupées et vacantes d'un sous système à un autre qui présente la mesure de la délocalisation intermoléculaire. Plusieurs interactions intermoléculaires ont été détectées dans l'analyse NBO. Un examen attentif des structures optimisées des complexes C1 et C2 présentés dans la Figure.III.7 révèle la présence des liaisons hydrogènes. Les interactions donneur-accepteur des complexes PZA@CB[7] et INH@CB[7] ont été mentionnées dans les tableaux III.4 et III.5 et la Figure III.9

D'après les tableaux III.4 et III.5 les énergies de stabilisation ( $E^{(2)}$ ) sont supérieures à 1 kcal/mol et se situent dans l'intervalle de 1.09 à 2.52 Kcal/mol pour le complexe C1 et 1.16 à 5.18 Kcal/mol pour le complexe C2 respectivement.

Pour le complexe C1 (tableau III.4), la première interaction est localisée entre l'orbitale liante de l'oxygène O2 du CB[7] et l'hydrogène H138 de PZA positionnées à 2.3 Å avec une énergie d'interaction égale à 1.53 kcal/mol et la seconde se situe entre l'oxygène O13 du CB[7] et l'hydrogène H140 de PZA à une distance 2.1 Å avec une énergie de 2.52 kcal/mol. La Figure III.9.a illustre la structure géométrique du complexe C1. Les distances donneur accepteur sont données en pointillés.

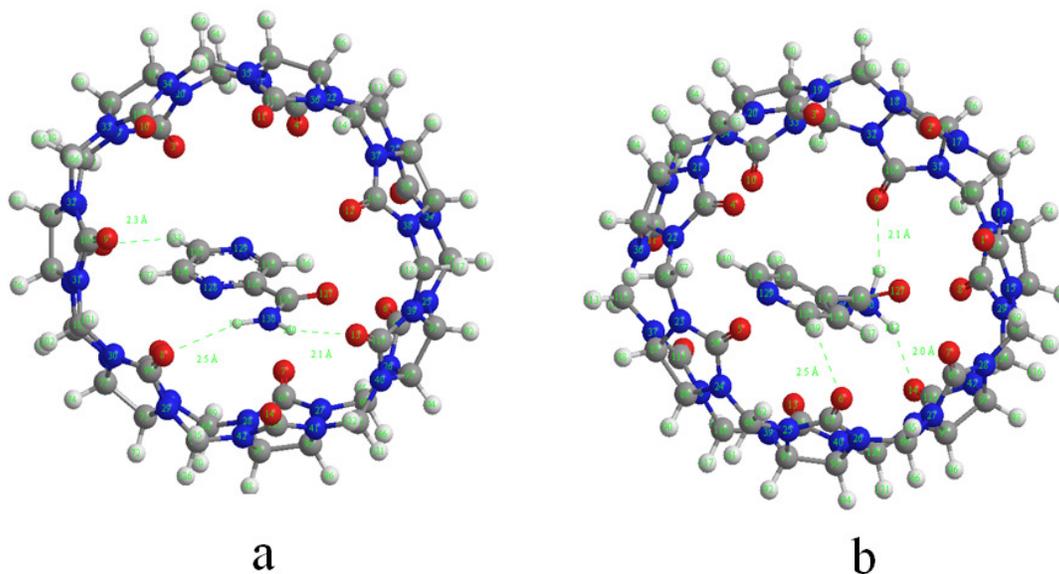


FIGURE III.9: Structures des complexes (a) C1 et C2 (b) du calcul de NBO .

Le complexe C2 (tableau III.5), la première interaction est localisée entre l'oxygène LP O14 de CB[7] et l'atome d'hydrogène H142 de INH positionné à 2.0 Å avec une énergie d'interaction  $E^{(2)}$  égale à 5.18 kcal/mol. La seconde interaction est entre l'atome d'oxygène LP O9 de CB[7] et l'atome d'hydrogène H143 de INH positionnée à 2.1 Å. L'énergie de cette liaison H a été estimée à 5.11 kcal/mol. La troisième est situé entre l'orbitale liant de l'oxygène O6 et l'hydrogène H139 de INH positionné à 2.5 Å. L'énergie estimée est de 1.16 kcal/mol. La Figure III.9.a illustre la structure géométrique du complexe C2.

TABLE III.4: Énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  (kcal/mol) et les longueurs de liaisons entre donneur accepteur obtenues avec WB97x-D pour le complexe C1.

Donneur	Accepteur	WB97x-D	
		$E^{(2)}$ (kcal/mol)	d( $A^\circ$ )
$\sigma$ (O2 - C47)	$\sigma^*$ (C 135 - H 138)	1.53	2.3
$\sigma$ (O8 - C99)	$\sigma^*$ (N 130 - H 139)	1.29	2.5
$\sigma$ (O13 - C119)	$\sigma^*$ (N 130 - H 140)	2.52	2.1

TABLE III.5: Énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  (kcal/mol) et des interactions donneur accepteur obtenues avec la méthode WB97x-D pour le complexe C2.

Donneur	Accepteur	WB97x- D	
		$E^{(2)}$ (kcal/mol)	d( $A^\circ$ )
$\sigma$ (O6 - C63)	$\sigma^*$ (C 135 - H 139)	1.16	2.5
LP (O9)	$\sigma^*$ (N 130 - H 143)	5.11	2.1
LP (O14)	$\sigma^*$ (N 130 - H 142)	5.18	2.0

En conclusion, nous pouvons confirmer que la liaison hydrogène intermoléculaire est le principal facteur du processus de transfert de charge dans la formation du complexe d'inclusion.

### III.11 Analyse des atomes dans les molécules

La théorie des atomes dans les molécules de Bader fournit des informations significatives sur le concept de la liaison hydrogène en exploitant les propriétés topologiques de la densité électronique et ses dérivés associés aux points critiques CP et aux chemins de liaison présents dans les agrégats moléculaires.

Grâce à cette théorie, il est possible de relier les paramètres géométriques des liaisons hydrogène, en particulier la distance interatomique, avec leurs propriétés topologiques correspondantes afin de caractériser la force des interactions. Selon la théorie de Bader, la localisation des liaisons est généralement associée à l'apparition d'un point critique de liaison (BCP) établit entre le proton donneur (X-H) et le proton accepteur (Y).

Les valeurs de la densité électronique  $\rho(r)$ , des points critiques correspondants aux liaisons sont relativement faibles et varient dans l'intervalle [0.002 - 0.04] au. Alors que pour le Laplacien  $\nabla^2\rho$ , les valeurs correspondantes sont inclus dans l'intervalle [0.024 - 0.139] au [43, 121–123].

Le tableau III.6 regroupe les principaux paramètres topologiques des interactions que présentent les deux complexes (C1 et C2), générés du calcul WB97x-D par ADF [124]. Une première analyse montre que toutes les interactions (H ... O) examinées se situent dans l'intervalle relatif proposé. Le complexe C1 présente deux densités électroniques maximales  $\rho(r)$  (0.0101 au, 0.0124 au) correspondant respectivement aux liaisons hydrogène (N130 - H139 ... O3) et (N130 - H140 ... O5). Ces interactions présentent une distance interatomique inférieure à ( $< 3\text{\AA}$ ).

TABLE III.6: Paramètres topologiques calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules (AIM).

interaction	Distance(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\varepsilon$
<i>C1</i>							
N130-H139...O3	2.33	0.0101	0.0407	-0.0105	-0.0102	0.0615	0.02941
N130-H140...O5	2.26	0.0124	0.0494	-0.0130	-0.0126	0.0750	0.03175
<i>C2</i>							
N130-H142...O8	2.38	0.0190	0.0500	-0.0114	-0.0062	0.0676	0.8387
N130-H143...O9	2.08	0.0184	0.0744	-0.0228	-0.0224	0.1197	0.0178
N130-H142...O14	2.04	0.0208	0.0856	-0.0264	-0.0249	0.1369	0.0602
N128-H141...O13	2.47	0.0085	0.0351	-0.0078	-0.0060	0.0489	0.3000

Des observations similaires ont été notées pour la structure du complexe C2. La quantité maximale de densité électronique (0.0208 au) attribuée à l'interaction (N130 - H142 ... O14) est liée à la plus petite distance interatomique (2.04 Å). De la même manière, le BCP lié à l'interaction entre (N128 - H141 ... O13) présente également une densité de charge moins importante (0.0085 u.a) et une distance égale à 2.47 Å.

Notant que plus la distance est courte, plus l'accumulation de la densité électronique est importante.

En résumé, les propriétés AIM altérées dans les complexes étudiés concordent bien avec les paramètres géométriques précédemment décrit.



FIGURE III.10: Graphes moléculaires AIM des complexes C1 et C2 montrant différents types d'interactions.

## III.12 Calcul des déplacements chimiques

La spectroscopie  $RMN^1H$  est l'une des techniques les plus utiles pour étudier les systèmes hôte-invité, parce qu'elle fournit des informations microscopiques très intéressantes sur la structure du complexe formé. Si on veut connaître le mode d'insertion des molécules invitées à l'intérieure de la cavité d'une molécule hôte ; on procède donc à un calcul des déplacements chimiques  $\delta$ . Dans cette partie, la variation des déplacements chimiques  $RMN^1H$  est étudiée en utilisant l'approche des Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge GIAO [125] et la méthode WB97x-D, le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence. Les constantes de blindage magnétique isotrope utilisées pour calculer les déplacements chimiques  $\delta$  par rapport au blindage TMS (32.33 ppm) sont évaluées théoriquement avec le même niveau de calcul WB97x-D.

Le calcul des déplacements chimiques ( $\delta$ ), est donné par la relation

$$\delta = \sigma_{TMS} - \sigma$$

Où  $\sigma_{TMS}$  et  $\sigma$  sont les tenseurs d'écran correspondants à la substance de référence (TMS) et au complexe, respectivement.

Les changements dans les déplacements chimiques des invités isolés (PZA et INH) et leurs complexes d'inclusion ont été présentés dans les tableaux III.7 et III.8.

TABLE III.7: Les valeurs des déplacements chimiques du PZA avant et après la complexation.

$\delta(\text{ppm})$	PZA libre			PZA@CB[7]		
	Calculé	exp [113]	$\Delta\delta$	Calculés	exp [113]	$\Delta\delta$
H136	9.95	9.15	0.80	9.33	9.06	0.27
H137	9.23	8.71	0.52	8.69	8.55	0.14
H138	9.47	8.78	0.69	9.56	8.69	0.87

Les valeurs des déplacements chimiques calculées et expérimentales avant et après complexation sont proches et la différence ne dépasse pas le 1 ppm.

Pour le C1, après complexation les valeurs du déplacement de H136 et H137 ont diminué respectivement de 0.62 et 0.54 ppm tandis que pour le H138 nous avons observés une augmentation de déplacement chimique car le H138 est impliqué dans la liaison de l'oxygène O2 de la CB[7] (Voir tableau III.4).

Pour C2, les déplacements chimiques de H138 et H140 ont diminués après complexation respectivement de 0.51 et 0.87 ppm.

Nous remarquons que les protons des invités PZA et INH sont décalés vers des valeurs plus bas, ce qui suggère que les molécules PZA et l'INH sont incluses à l'intérieur de la cavité CB[7]. Les résultats calculés sont cohérents avec les données expérimentales [113].

TABLE III.8: Les valeurs des déplacements chimiques du INH libre et dans le complexe.

$\delta(\text{ppm})$	INH libre			INH@CB[7]		
	Calculé	exp [113]	$\Delta\delta$	Calculé	exp [113]	$\Delta\delta$
H138	7.64	7.67	0.03	7.13	7.48	0.35
H140	9.19	8.64	0.55	8.32	8.47	0.15

Enfin, nous avons fait une comparaison entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux pour les deux complexes C1 et C2. Nous avons remarqué que la plus grande différence entre les valeurs  $\delta$  est observée dans le proton H138 pour le complexe PZA@CB[7]. Cependant, une bonne concordance entre les déplacements chimiques expérimentaux et calculés est observée pour les autres protons, nous pouvons donc affirmer que la méthode WB97x-D / GIAO est satisfaisante pour nos complexes.

## CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons envisagé une étude computationnelle de la complexation de pyrazinamide et d'isoniazide avec la cucurbit[7]uril sous vide et dans l'eau. En se basant sur des résultats expérimentaux de RMN de proton qui montrent une inclusion de stoechiométrie 1 :1.

Différents calculs de densité fonctionnelle (B3LYP, M06-2X et WB97x-D) avec les bases 6-31G et 6-31G++ ont été appliqués pour étudier la complexation du pyrazinamide et d'isoniazide avec CB[7] dans le vide et dans l'eau. Les résultats montrent que les complexes formés sont stables.

D'après les valeurs des énergies de complexation et d'interaction dans le vide et dans l'eau, la fonctionnelle WB97x-D/6-31G ++ a donné de meilleurs résultats comparativement aux autres fonctionnelles.

Lors de la complexation l'énergie de déformation de la molécule hôte CB[7] est supérieure à celle des deux invités PZA et INH dans les complexes C1 et C2. Cela confirme que la flexibilité de la structure CB[7] joue un rôle important dans l'augmentation de l'interaction intermoléculaire et la stabilité de l'ensemble du système lors de la complexation.

---

L'analyse des paramètres thermodynamiques indique que le processus d'inclusion est un phénomène spontané et exothermique les complexes d'inclusion dans le vide et dans l'eau montre un processus spontané et entraîné par une enthalpie.

L'analyse du MEP a montré que la grande électronégativité du groupe carbonyle et de la fonction amide est la partie la plus réactive des invites dans des complexes C1 et C2.

L'analyse des interactions intermoléculaires avec les deux méthodologies AIM et NBO a été utilisées afin de discuter l'origine de la liaison hydrogène. D'après les résultats obtenus, il a été conclu que la liaison hydrogène est le facteur majeur contribuant à la formation et à la stabilité des complexes d'inclusion.

Enfin, une comparaison entre les déplacements chimiques calculés et expérimentaux pour les deux complexes a été faite. Les résultats ont montrés une bonne concordance entre les résultats expérimentaux et calculés. Nous pouvons donc affirmer que la méthode WB97x-D / GIAO est satisfaisante pour l'étude de nos complexes.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89-112.
- [2] H. M. Blumberg, W. J. Burman, R. E. Chaisson, C. L. Daley, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 167, 603-662.
- [3] F. Manetti, M. Magnani, D. Castagnolo, L. Passalacqua, M. Botta, F. Corelli, M. Saggi, D. Deidda, A. De Logu, *Chem Med Chem.* **2006**, 1, 973-989.
- [4] M. Chhabria, M. H. Jani, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3837-3844.
- [5] L. N. Rogoza, N. F. Salakhutdinov, G. A. Tolstikov, *Mini. Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 135-151.
- [6] M. P. Mendez, M. E. Landon, M. K. McCloud, P. Davidson, P. J. Christensen, *Emerg. Infect. Dis.* **2009**, 15, 578-580.
- [7] B. Mathema, N. E. Kurepina, P. J. Bifani, B. N. Kreiswirth, *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, 19, 658-685.
- [8] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, 79, 361.
- [9] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, 79, 489.

- [10] M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Physik.* **1927**, 389, 457-484.
- [11] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, 24, 89.
- [12] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 426.
- [13] V. Fock, *Z. Physik.* **1930**, 61, 126-148.
- [14] J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes" , 2ième éd, CNRS Edition, **1999**.
- [15] I. Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory" H. F. Shaefer, Ed. Plenum Press, New York, **1977**.
- [16] A. Jugl, "Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique" , Alger : O.p.u, **1978**.
- [17] L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1927**, 23, 713-716.
- [18] E. Fermi, *Z. Physik.* **1928**, 48, 73-79.
- [19] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, 136, 864-871.
- [20] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133-A1138.
- [21] P. A. M. Dirac, *Proc. Camb.Phil. Soc.* **1930**, 26, 376-385.
- [22] C. Lee, W. Yang, R. Parr, *Phys. Rev.* **1988**, 37, 785-789.
- [23] A. Becke, *Phys. Rev.* **1988**, 38, 3098-3100.
- [24] J. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev.* **1992**, 45, 13244-13249.
- [25] J. Perdew, J. Chevary, S. Vosko, K. Jackson, M. Pederson, D. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev.* **1992**, 46, 6671-6687.
- [26] A. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- [27] P. Stephens, F. Devlin, C. Chabalowski, M. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.

- [28] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2005**, 123, 161103.
- [29] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364-382.
- [30] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys Chem.* **2006**, 110, 13126-13130.
- [31] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Theor. Chem.* **2008**, 120, 215-241.
- [32] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1463.
- [33] A. Tkatchenko, W. Scheffler, *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 073005.
- [34] A. Tkatchenko, R. DiStasio, M. Head-Gordon et W. Scheffler, *J. Chem. Phys.* **2009**, 131, 094106.
- [35] J. D. Chai, M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **2008**, 128, 084106.
- [36] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833-1840.
- [37] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.* **1930**, 36, 57-64.
- [38] S. F. Boys, *Proc. R. Soc. London Ser. A.* **1950**, 200, 542-554.
- [39] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724-728.
- [40] B. Roux, T. Simonson, *Biophys. Chem.* **1999**, 78, 1-20.
- [41] T. Simonson, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, 11, 243-253.
- [42] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899-926.
- [43] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Oxford Science Publications, **1990**.
- [44] Thèse de doctorat. Chéron, N. : Approche théorique de la réactivité des iso-nitriles en chimie organique, Ecole Doctorale de Chimie de Lyon - ED206, **2011**.
- [45] F. M. Menger, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, 99, 4818-4822.

- [46] H. Dodziuk, Introduction to Supramolecular Chemistry; Kluwer Academic Publishers, **2002**.
- [47] A. Z. Werner, Anorg. Chem. **1893**, 3, 267-330.
- [48] E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1894**, 27, 2985-2993.
- [49] P. Ehrlich, Studies on Immunity; Wiley : New York, **1906**.
- [50] K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms, Z. Phys. Chem. (B) **1937**, 36, 237.
- [51] C. J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc. **1967**, 89, 7017.
- [52] D. J. Cram, J. M. Cram, Science. **1974**, 183, 803-809.
- [53] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 2564-2571.
- [54] D. J. Cram, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1009-1020.
- [55] C. J. Pedersen, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1021.
- [56] J. M. Lehn, J. P. Sauvage, J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, 6700-6707.
- [57] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 5826-5829.
- [58] J. Szejtli, Akadémiai Kiadó, Budapest. **1982**.
- [59] C. D. Gutsche, Calixarenes; Royal Society of Chemistry : Cambridge, **1989**.
- [60] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 7367-7370.
- [61] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, Justus Liebigs. Ann. Chem. **1905**, 339, 1.
- [62] J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 540-541.
- [63] A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. J. Snushall, Org. Chem. **2001**, 66, 8094-8100.
- [64] C. Marquez, H. Fang, W. M. Nau, IEEE Trans. NanoBiosci. **2004**, 3, 39-45.

- [65] J. Rodney, A. P. Blanch, S. Lorenzo, R. L. Gareth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 275-277.
- [66] S. Liu, P. Y. Zavalij, L. J. Isaacs, *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16798-16799.
- [67] N. J. Wheate, N. Patel, O. B. Sutcliffe, *Future Med. Chem.* **2010**, 2, 231-236.
- [68] X. J. Cheng, L. L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J. X. Zhang, Y. Q. Zhang, S. F. Xue, Q. J. Zhu, X. L. Ni, Z. Tao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7252.
- [69] K. I. Assaf, W. M. Nau, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 394.
- [70] C. Márquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5806-5816.
- [71] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630.
- [72] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870.
- [73] M. A. Rankin, B. D. Wagner, *Supramol. Chem.* **2004**, 16, 513.
- [74] M. Megyesi, L. Biczók, I. Jablonkai, *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 3410.
- [75] K. I. Assaf, W. M. Nau, *Supramol. Chem.* **2014**, 26, 657.
- [76] J. Mohanty, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3750.
- [77] C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3155.
- [78] A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 275.
- [79] J. X. Liu, L. S. Long, R. B. Huang, L. S. Zheng, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 10168.
- [80] L. Cao, M. ekutor, P. Y. Zavalij, K. MlinariMajerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 988.

- [81] F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15318.
- [82] S. Mecozzi, J. Rebek, *J. Chem. Eur.* **1998**, 4, 1016.
- [83] Szejtli, *J. Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.
- [84] S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. P. Upadhyaya, A. C. Bhasikuttan, H. Pal, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 1891.
- [85] J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley and Sons, Ltd. : Chichester, **2000**, 2-33.
- [86] (a) J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 621.
- [87] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, and L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4844 ;
- [88] K. Kim, N. Selvapalam, Y. H. Ko, K. M. Park, D. Kim, J. Kim, *Chem. Rev.*, **2007**, 36, 267 ;
- [89] L. Isaacs, *Chem. Commun.*, **2009**, 619 ;
- [90] E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv*, **2012**, 2, 1213.
- [91] S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15959.
- [92] N. Vallavoju, Sivaguru, *J. Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4084.
- [93] L. C. Smith, D. G. Leach, B. E. Blaylock, O. A. Ali, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3663.
- [94] M. Ramaekers, S. P. W. Wijnands, J. L. J. van Dongen, L. Brunsveld, P. Y. W. Dankers, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3147.

- [95] D. W. Lee, K. M. Park, B. Gong, D. Shetty, J. K. Khedkar, K. Baek, J. Kim, S. H. Ryu, K. Kim, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3098.
- [96] L. Ma, S. M. Liu, L. Yao, L. Xu, *J. Chromatogr. A.* **2015**, 1376, 64.
- [97] L. S. Li, S. W. Wang, X. Q. Chen, C. Liu, L. L. Xu, *Chin. J. Chem.* **2008**, 26, 307.
- [98] W. H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7569.
- [99] F. Biedermann, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5694.
- [100] V. Mandadapu, A. I. Day, A. Ghanem, *Chirality.* **2014**, 26, 712.
- [101] M. V. Rekharsky, H. Yamamura, C. Inoue, M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, K. Shiba, A. Sato, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14871.
- [102] M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 1023.
- [103] V. D. Uzunova, C. Cullinane, K. Brix, W. M. Nau, A. I. Day, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2037.
- [104] G. Hettiarachchi, D. Nguyen, J. Wu, D. Lucas, D. Ma, L. Isaacs, V. Briken, *PLoS One* **2010**, 5, e10514.
- [105] D. A. Mitchison, *Tubercle.* **1985**, 66, 219-225.
- [106] A. Zumla, A. George, V. Sharma, R. H. Herbert, A. Oxley, M. Oliver. *Lancet Glob. Health.* **2015**, 3, e10-e12.
- [107] W. McDermott, R. Tompsett, *Am Rev Tuberc* **1954**, 70, 748-754.
- [108] G. Middlebrook, M. L. Cohn, *Science*, **1953**, 118, 297-299.
- [109] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825-1845.
- [110] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique* **2001**, 247, 18-25.
- [111] E. Martin del Valle, *Proc. Biochem.* **2004**, 39, 1033-1046.

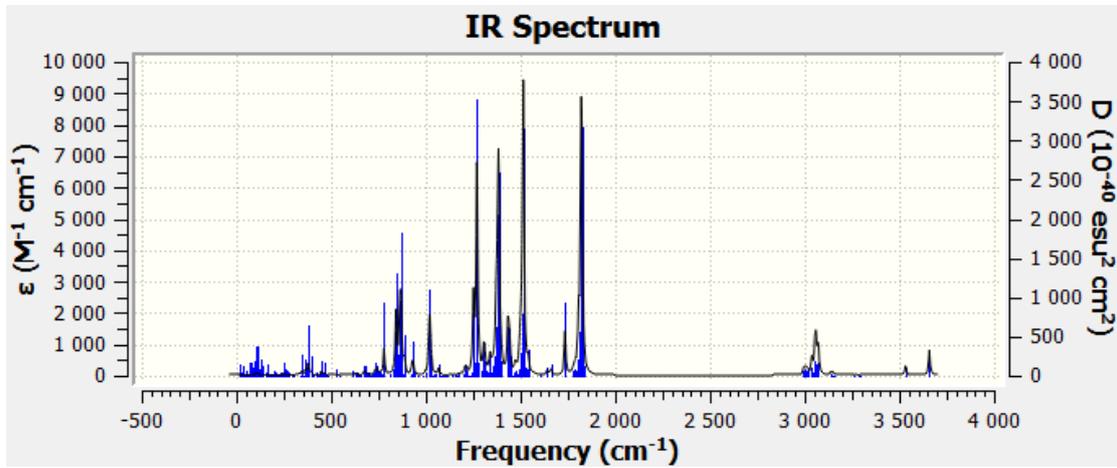
- [112] A. Romer, Am. J. Phys. **1973**, 41, 1332.
- [113] N. J. Wheate, V. Vora, N. G. Anthony, F. J. McInnes, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. **2010**, 68, 359-367.
- [114] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A. Jr., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J. : Gaussian 09, Revision B.01. Gaussian Inc, Wallingford (2010).
- [115] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [116] F. Madi, F. Bounefla, I. Kirati, L. Nouar, D. E.Khatmi, J. the Taiwan Institute of Chemical Engineers. **2015**, 000, 1-6.
- [117] N. Merabet, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahem, D. E.Khatmi, J. Molecular Liquids. **2015**, 211, 40-47.
- [118] M. Karelson, V. S. Lobanov, R. Katrizky, J. Chem. Rev. **1996**, 96, 1027-1043.
- [119] R. G. Parr, R. G. Pearson, J. Am SC Chem Soc. **1983**, 105, 7512-7516.

- [120] S. Haiahem, L. Nouar, I. Djilani, A. Bouhadiba, F. Madi, D. E.Khatmi, *Comptes Rend. Chim.* **2013**, 16, 372-379.
- [121] C. F. Matta, R. J. Boyd, Wiley, Weinheim, **2007**.
- [122] P. S. V. Kumar, V. R. Vendra, V. Subramanian, *J. Chem Sci.* **2016**, 10, 1527-1536.
- [123] H. A. Yahia, O.A. Yahia, D. E. Khatmi, R. Belghiche, A. Bouzitouna, *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2017**, 89, 353-365.
- [124] ADF2017, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>. : E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peeples, P.H.T. Philipsen, D. Post, C.C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J.I. Rodríguez, P. Ros, R. Rüger, P.R.T. Schipper, D. Schlüns, H. van Schoot, G. SC Schreckenbach, J.S. Seldenthuis, M. Seth, J.G. Snijders, M. Solà, M. Stener, M. Swart, D. Swerhone, V. Tognetti, G. te Velde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev.
- [125] H. Yuksek, *J. Mol. Sci.* **2005**, 6, 219-229.

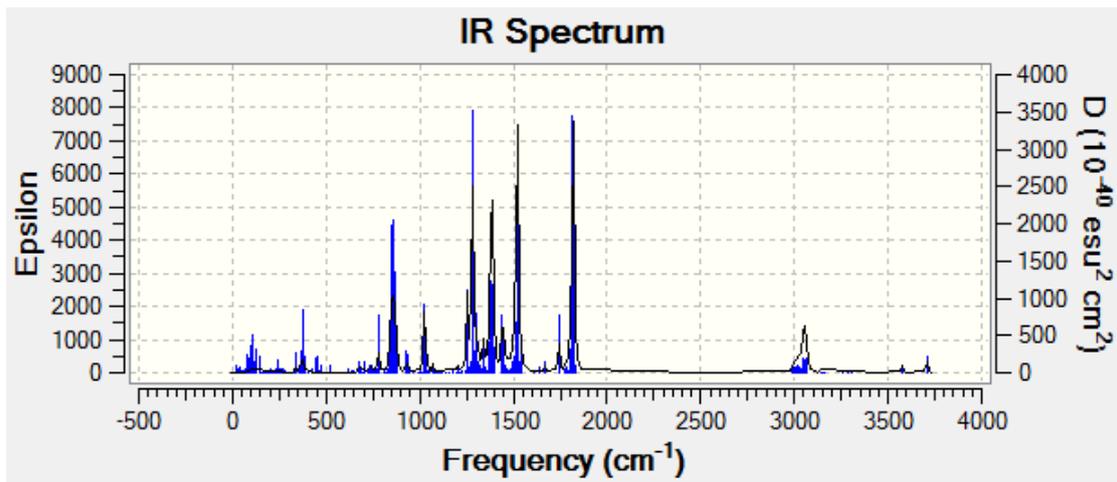
ANNEXE

C1 dans le vide

M06-2X

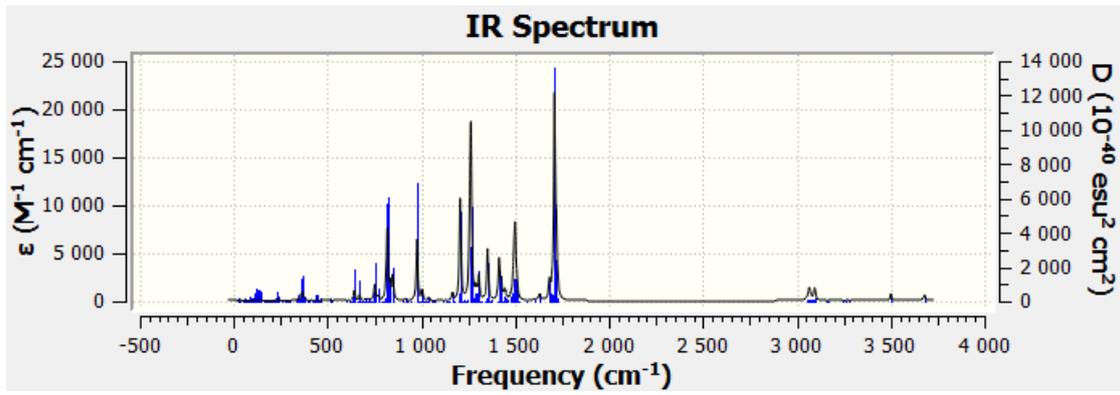


WB97x-D

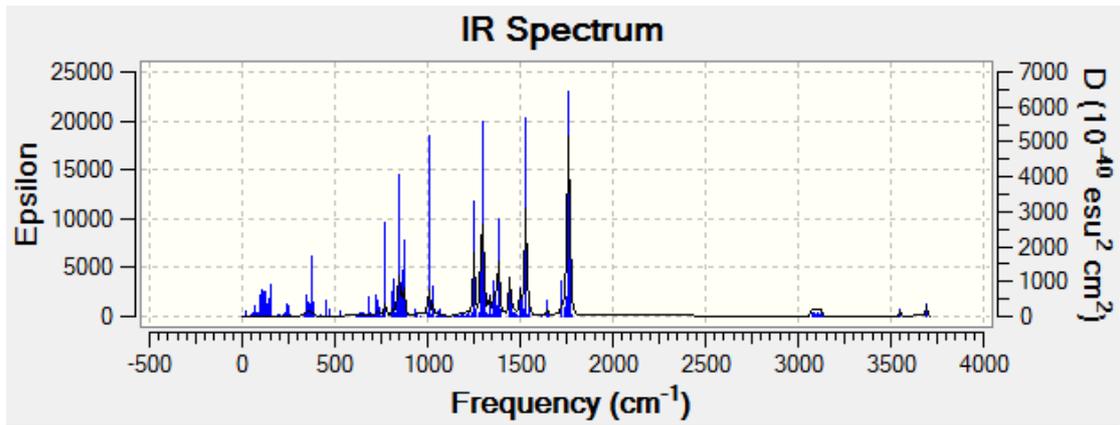


C1 dans l'eau

B3LYP

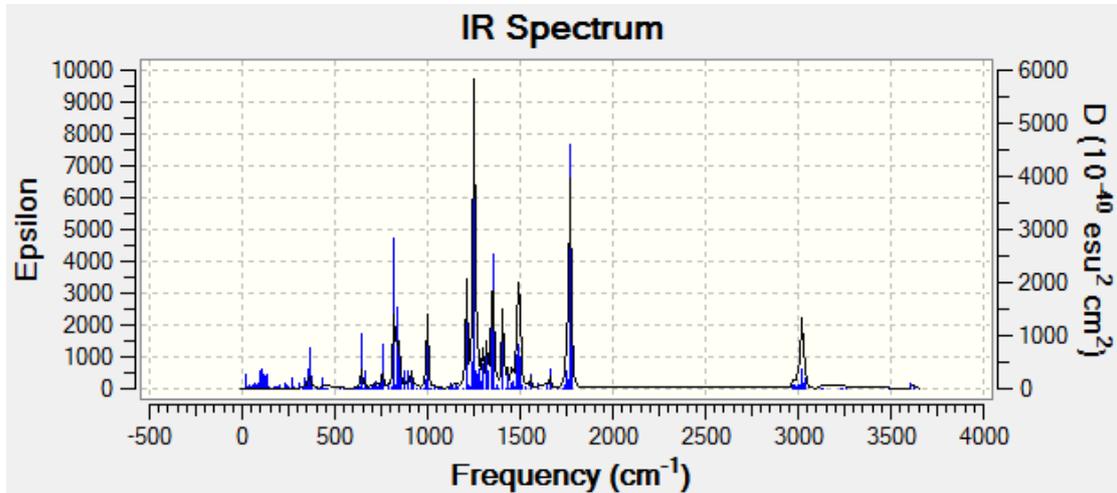


WB97x-D

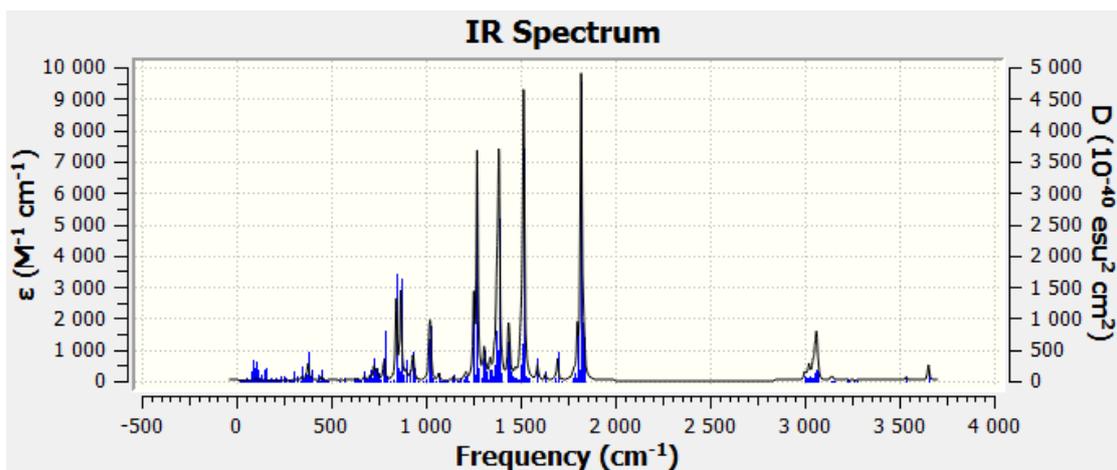


C2 dans le vide

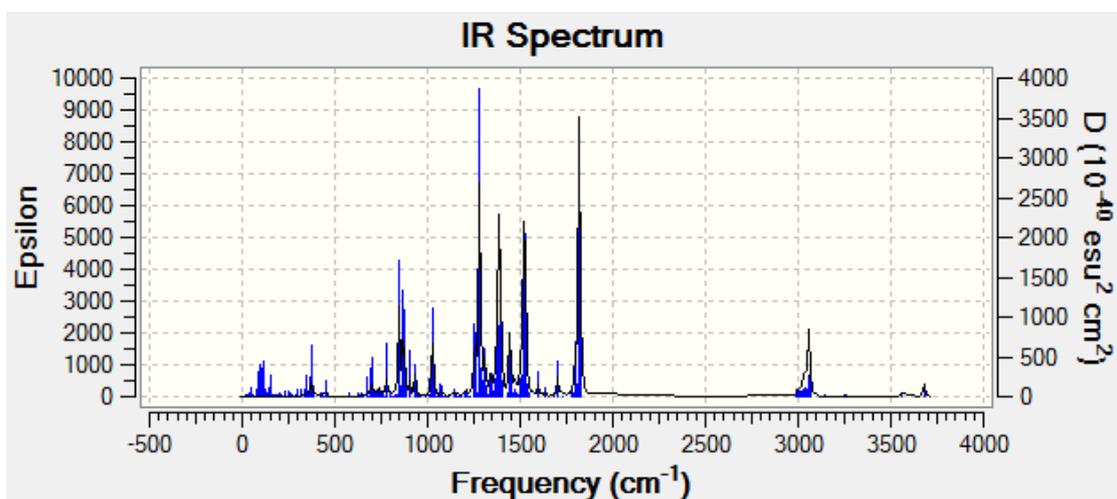
B3LYP



M06-2X

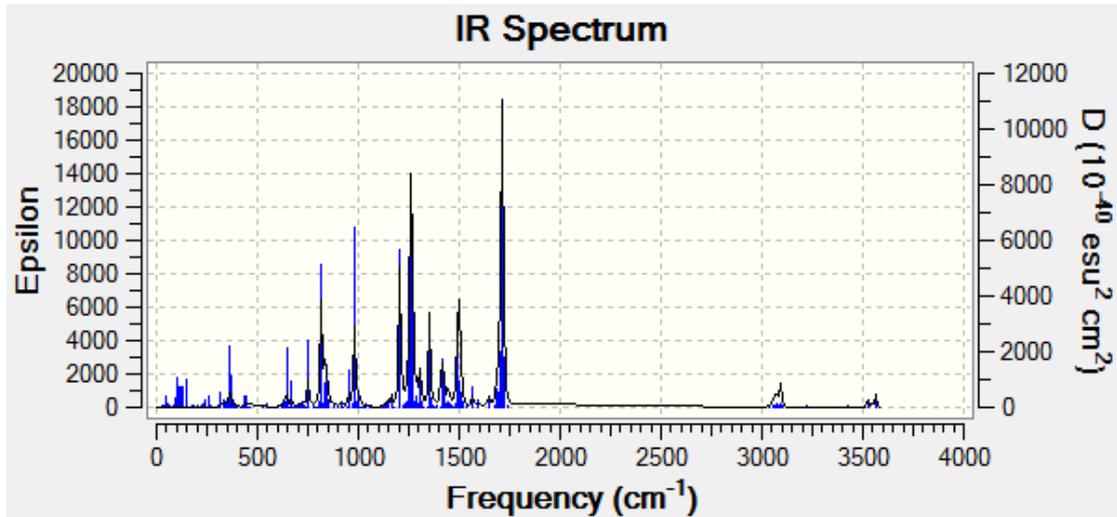


WB9x-D

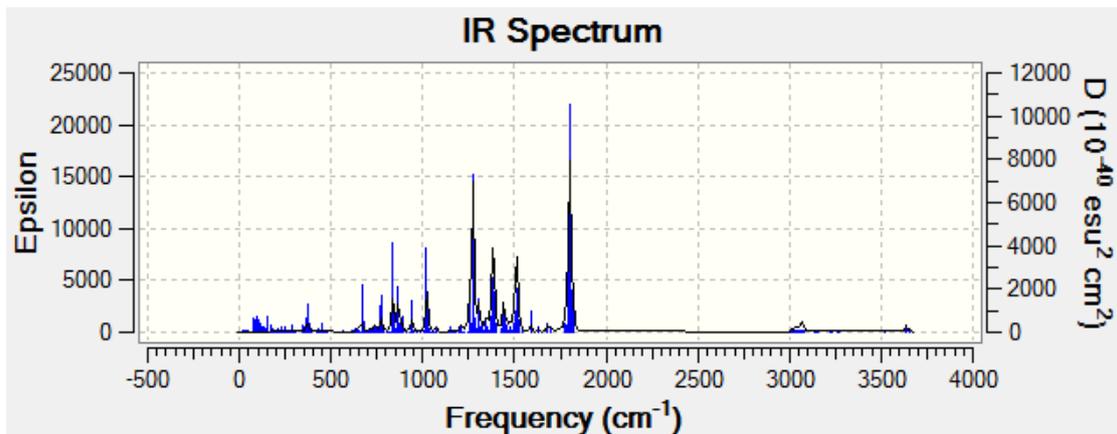


C2 dans l'eau

B3LYP



M06-2X



WB97x-D

