



HAL
open science

Simulation moléculaire de l'association dans des édifices supramoléculaires en milieu homogène et hétérogène

Ludovic Garnier

► **To cite this version:**

Ludovic Garnier. Simulation moléculaire de l'association dans des édifices supramoléculaires en milieu homogène et hétérogène. Autre. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAC041 . tel-02481536

HAL Id: tel-02481536

<https://theses.hal.science/tel-02481536>

Submitted on 17 Feb 2020

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

N° : 178

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

LUDOVIC GARNIER

Master Recherche PHYSIQUE FONDAMENTALE

SIMULATION MOLÉCULAIRE DE L'ASSOCIATION DANS DES ÉDIFICES SUPRAMOLÉCULAIRES EN MILIEU HOMOGÈNE ET HÉTÉROGÈNE

Soutenue publiquement le 22 Octobre 2019, devant la commission d'examen :

VALÉRIE SAUTOU	(Professeure, UCA, CHU)	présidente du jury
CHRISTELLE GOUTAUDIER	(Professeure, UL1)	rapporteuse
GUILLAUME MAURIN	(Professeur, UM)	rapporteur
AZIZ GHOUFI	(Maître de Conférences, UR1)	examineur
FLORENT PERRET	(Maître de Conférences, UL1)	examineur
CHRISTINE BONAL	(Maître de Conférences, UCA)	directrice de thèse
PATRICE MALFREYT	(Professeur, UCA)	directeur de thèse

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué à l'Institut de Chimie de Clermont Ferrand dans l'équipe Thermodynamique et Interaction Moléculaire, au sein du groupe Architecture Moléculaire aux Interfaces. Je tiens en premier lieu à remercier Fabrice Leroux, directeur de l'ICCF, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à tous les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail. Et plus précisément à Christelle Goutaudier et Guillaume Morin, les deux rapporteurs de cette thèse. J'exprime également toute ma gratitude à Aziz Ghoufi, Florent Perret et Valérie Sautou pour avoir examiné mon travail.

Merci beaucoup à Patrice Malfreyt et Christine Bonal, mes deux directeurs de thèse pour m'avoir proposé ce sujet de thèse. Sans vous, cette thèse n'aurait pas eu la même saveur. Vous êtes, à mon avis, les deux faces d'une même pièce et vous vous complétez parfaitement. Christine, merci pour ta gentillesse et ton soutien tout au long de cette thèse. Merci aussi pour ton aide inestimable pour la rédaction du manuscrit, certes au final je l'aurais écrit deux fois, mais ton aide m'a permis d'en augmenter grandement la qualité. Patrice, merci pour tes conseils et pour la confiance dont tu as su faire preuve à mon égard. Tu m'as obligé à me dépasser pour donner le meilleur de ce dont j'étais capable au détriment de mes heures de sommeil. Au final, je garderai un très bon souvenir de vous, de votre bonne humeur et de tout le travail que j'ai accompli avec vous.

Julien Devémy, je te remercie pour toute l'aide technique que tu as pu m'apporter. Merci de m'avoir autant aidé lors de mon apprentissage de la programmation et de la gestion de projet. Merci pour toutes ces fois où tu n'as pas dit RTFM alors que tu devais probablement en avoir très envie. Enfin, je te suis très reconnaissant pour tous ce que tu as donné pour Eliane qui apprécie autant les vêtements que les jouets que tu as pu lui offrir.

Je remercie également Florent Goujon pour tous les conseils que tu as pu me donner notamment en ce qui concerne les images PovRay. Merci aussi pour tous ces délicieux chocolats que tu as pu apporter et qui ne manquent jamais de faire autant de bien aux papilles qu'au moral.

Germain Clavier et Gérard Munoz merci pour tout ce que vous avez fait. Bien que

vous soyez arrivés sur le dernier tiers de ma thèse, les moments passés avec vous que ce soit à parler science où à jouer aux jeux de rôles ont été très agréables. Gérard j'attends avec impatience l'été prochain pour aller pêcher en apnée avec toi. Bon courage à vous deux à la fois pour ta thèse Gérard et Germain pour les cours que tu donnes. Je n'aurais qu'une chose à rajouter "CTHULHU FHTAGN".

Kévin Kempfer, tout comme j'ai eu une place à part dans ta liste, tu en as une dans la mienne. J'ai passé les trois quart de ma thèse dans le même bureau que toi et c'est quelque chose dont on ne sort pas indemne. Plus sérieusement, il y a tellement de choses au cours de ces trois ans pour lesquelles je pourrais te remercier qu'en faire la liste serait bien trop long. Pour n'en citer qu'un seul, je te remercie pour ces balades en forêt où l'on a ramassé des champignons et tout particulièrement pour la fois où l'on s'est presque perdu malgré ta carte. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir avec Carolina et surtout bon courage aux USA car vu leur nourriture tu en auras besoin.

Mes pensées se tournent maintenant vers les permanents et non-permanants de Chimie 7 qui de part leur gentillesse et leur sympathie fournissent un cadre de travail agréable. Alain, Jean-Michel, Sabine, Jean-Claude, Mickael, Karine, Olympe, Nicolas, Jean-Yves et bien d'autres encore, merci à tous pour ces trois années et toutes ces conversations que nous avons pu avoir.

Enfin, je vais finir par là où tout à commencer, ma famille. Merci à mes parents et à mon petit frère de m'avoir soutenu tout au long de mes études et plus particulièrement durant ma thèse. Un merci particulier à ma femme, Marie-Claire, pour avoir su me soutenir et surtout me supporter pendant ces trois années (surtout sur la fin). Merci aussi d'avoir mis au monde notre magnifique petite Eliane pendant ma thèse car c'est bien connu que les doctorants ont beaucoup de temps libre à occuper. Plus sérieusement c'est grâce et pour vous deux que j'ai réussi à aller aussi loin et à trouver les ressources me permettant d'aller jusqu'au bout. C'est pourquoi je vous dédie tout ce travail,

A Marie-Claire

A Eliane

Table des matières

Remerciements	i
Table des matières	iii
Avant-propos	vii
Liste des acronymes	ix
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xv
Introduction générale	1
0.1 Contexte scientifique	2
0.1.1 Chimie supramoléculaire	2
0.1.2 Les systèmes (hôte, invité) sur les surfaces	9
0.1.3 Apport de la simulation moléculaire	9
0.2 Organisation du manuscript	12
1 Dynamique moléculaire et calcul de potentiel de force moyenne	13
1.1 Dynamique moléculaire	14
1.1.1 Principe	14
1.1.2 Intégration des équations du mouvement	15
1.1.3 Condition aux limites périodiques et rayon de coupure	16
1.1.4 Potentiel d'interaction	17
1.2 Méthodes de calcul des PMF	20
1.2.1 État de l'art	20
1.2.2 Méthode de calcul des grandeurs thermodynamiques	22
1.2.3 Association (Me, Me) dans l'eau	27
1.2.4 Association (Na ⁺ ..Cl ⁻) dans l'eau	30

1.2.5	Association (C4S, Me ₄ N) dans l'eau	33
1.3	Conclusion	34
2	Étude de l'association du 4-aminoazobenzène avec les différents macrocycles dans l'eau	37
2.1	État de l'art et objectifs	38
2.2	Étude par spectroscopie UV-visible	39
2.2.1	Association (β -Cd, 4AA)	39
2.2.2	Association (CnS, 4AA)	40
2.2.3	Influence de la nature du macrocycle sur le processus d'insertion . .	41
2.3	Interprétation des résultats à l'échelle microscopique	42
2.3.1	Étude structurale	43
2.3.2	Insertion dans la cavité	44
2.3.3	Isomérisation de la molécule invitée	47
2.4	Conclusion	50
3	Analyse thermodynamique des associations (hôte, invité)	53
3.1	Analyse du PMF pour le système (β-Cd, 4AA)	54
3.2	Analyse de l'association pour le système (CnS, 4AA)	57
3.2.1	Description du PMF	57
3.2.2	Analyse microscopique	57
3.2.3	Analyse énergétique	59
3.2.4	Coefficient d'inversion	60
3.2.5	Liaisons hydrogène	61
3.3	Propriétés thermodynamiques	63
3.4	Conclusion	63
4	Comparaison des associations (hôte, invité) en phase homogène et hétérogène	65
4.1	Étude structurale en phase hétérogène	67
4.1.1	Conformation des macrocycles	67
4.1.2	Mobilité du macrocycle	68
4.1.3	Masse volumique de l'eau autour des macrocycles	68
4.2	Étude des complexes d'insertion en phase hétérogène	70
4.2.1	Association (β -Cd, 4AA)	70
4.2.2	Association (CnS, 4AA)	73
4.3	Conclusion	78

5	Analyse thermodynamique des associations (hôte, invité) en phase hétérogène	81
5.1	Analyse du PMF pour le système (β -Cd, 4AA)	83
5.2	Analyse de l'association pour le système (C4S, 4AA)	88
5.3	Conclusion	94
6	Conclusion générale et perspectives	97
A	Méthodologie de simulation	103
A.1	Construction des cellules de simulation	104
A.1.1	Associations (Me, Me) et ($\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$)	104
A.1.2	Association (C4S, Me_4N)	104
A.1.3	Associations (macrocycle, 4AA)	104
A.2	Protocole de simulation	107
A.2.1	Associations (Me, Me) et ($\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$)	107
A.2.2	Association (C4S, Me_4N)	108
A.2.3	Associations (macrocycle, 4AA)	108
B	Champs de forces	111
B.1	Modèle de l'eau	112
B.2	Paramètres pour le méthane, les ions Na^+ , Cl^- et Me_4N^+	112
B.3	Paramètres pour le 4-Aminoazobenzène	114
B.4	Paramètres pour le calix[n]arène-p-sulfonaté	117
B.5	Paramètres pour la β -cyclodextrine	121
C	Méthodologie expérimentale	125
C.1	Protocole expérimental	126
C.1.1	Préparation des solutions	126
C.1.2	Mesures de spectroscopie UV	126
C.2	Détermination des grandeurs d'association à partir des mesures de spectroscopie UV-visible	126
D	Calculs de grandeurs structurales et thermodynamiques	129
D.1	Calcul de l'asphéricité	130
D.2	Coefficient d'inversion α	131
D.3	Grandeurs thermodynamiques	132

Avant-propos

Afin de rendre le texte plus facile à lire, nous avons utilisé un certain nombre d'abréviations et de sigles que nous allons présenter dans cet avant-propos.

Les associations entre un macrocycle hôte et une molécule invitée seront notées (*hôte*, *invité*).

Les vecteurs seront écrits en **gras**. Ainsi, nous écrirons par exemple le vecteur position de la manière suivante **r**.

Le pH de la solution a constitué un point important de ce travail. De ce fait, dans tout le manuscrit les mesures à pH neutre correspondent à une valeur de pH de 7 et celles à pH acide correspondent à une valeur de pH de 1.

La liaison hydrogène sera symbolisée par la liaison-H. Sur les figures nous définirons les liaisons-H en précisant l'atome donneur, l'hydrogène concerné et l'atome accepteur avec lequel l'hydrogène forme une liaison hydrogène. Nous contracterons ces informations en les notant (*donneur*, *hydrogène*), *accepteur*. La nomenclature des atomes de chacune des molécules est donnée dans l'annexe **B**.

L'étude de l'association en phase hétérogène en fonction du nombre de point d'ancrage du macrocycle sur une surface d'or et de la longueur des chaînes de greffage constitue un point important de cette thèse. Nous avons choisi d'adopter la notation **a** pour le nombre de point d'ancrage et **l** pour la longueur des chaînes de greffage. Ainsi, la notation **2a** indique que le macrocycle est greffé sur la surface d'or à l'aide de deux chaînes. De la même façon, la notation **1l** indique que chacune des chaînes de greffage est composée d'un seul carbone. La notation **2a1l** sera donc utilisée lorsque nous parlerons d'un macrocycle greffé à l'aide de deux chaînes composées d'un carbone chacune.

Liste des acronymes

ABF	Adaptive Biasing Force
AMBER	Assited Model Building with Energy Refinement
AMC	American Mineralogist Crystal Structure Database
CHARMM	Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics
CPU	Central Processing Unit
CSP	Contact Solute Pair
FC	Force Constraint
FDTI	Finite Difference Thermodynamic Integration
FEP	Free Energy Perturbation
FFT	Fast Fourier Transform
GAFF	General Amber Force Field
IET	Integral Equation Techniques
LAMMPS	Large scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator
LJ	Lennard-Jones
MC	Monte Carlo
MD	Molecular Dynamic
NB	Non Biased method
PM	Particle-Mesh
PME	Particle-Mesh Ewald
PMF	Potential of Mean Force
PP	Particle-Particle
PPPM	Particle-Particle Particle-Mesh
RDF	Radial Distribution Function
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SPT	Statistical Perturbation Theory
SSSP	Solvent Separated Solute Pairs
TI	Thermodynamic Integration
TPM	Thermodynamic Perturbation Method

US	Umbrella Sampling
UV	Ultra Violet
VV	Velocity Verlet
WHAM	Weighted Histogram Analysis Method
2AA	2-AminoAzobenzène
4AA	4-AminoAzobenzène
4HA	4-HydroxyAzobenzène
α -Cd	α -CycloDextrine
β -Cd	β -CycloDextrine
C4S	Calix[4]arène-p-Sulfonaté
C6S	Calix[6]arène-p-Sulfonaté
CnS	Calix[n]arène-p-Sulfonaté
Cd	CycloDextrine
Me4N	Tetraméthylammonium
OGP	octyl- β -D-glucopyranoside

Liste des figures

1	De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire.	3
2	Représentation d'une unité de glucopyranose.	3
3	Représentation d'une β -cyclodextrine.	4
4	[Représentations de trois cyclodextrines.	4
5	Représentation d'un p-sulfonatocalixarène.	5
6	Illustration des mécanismes d'isomérisation.	7
7	Représentation de l'assemblage et du désassemblage de l'association (macrocycle, invitée).	8
8	Trois approches liées.	10
9	Association (β -Cd, OGP).	11
1.1	Représentation de l'algorithme VV	15
1.2	Conditions aux limites périodiques.	16
1.3	Rayon de coupure.	17
1.4	Potentiel de Lennard-Jones.	18
1.5	Profils du PMF obtenus pour l'association (Me, Me) dans l'eau.	28
1.6	Structuration autour du méthane.	29
1.7	Profils du PMF pour la formation de la paire d'ions $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ dans l'eau.	31
1.8	Structuration autour des ions Na^+ et Cl^-	32
1.9	Représentation de l'association (C4S, Me_4N).	33
1.10	Profils du PMF pour l'association (C4S, Me_4N).	33
1.11	Evolution de l'enthalpie et de l'enthalpie libre en fonction d_l	34
2.1	Spectres d'absorption UV-visible du 4AA pour l'association (β -Cd, 4AA)	40
2.2	Spectres d'absorption UV-visible du 4AA pour l'association (Cns, 4AA)	41
2.3	Droite de Van't Hoff pour les CnS	42
2.4	Représentation des systèmes.	42
2.5	Évolution du coefficient d'asphéricité	43
2.6	Distributions du coefficient d'asphéricité	44

2.7	Fonction de distribution radiale (C4S, Ow)	45
2.8	Pourcentage cumulé d'atomes du 4AA.	46
2.9	Représentation schématique de l'insertion	47
2.10	Isomérisation du 4AA.	49
3.1	Profil du PMF obtenu pour l'association (β -Cd, 4AA) dans l'eau à pH = 7.	54
3.2	Énergies d'interactions, insertion du 4AA et nombre de molécules d'eau dans la cavité pour l'association (β -Cd, 4AA)	55
3.3	Formation des liaisons hydrogène pour l'association (β -Cd, 4AA).	56
3.4	Profil d'énergie libre pour les associations (CnS, 4AA) dans l'eau à pH acide et neutre.	57
3.5	Insertion du 4AA dans la cavité des CnS.	58
3.6	Nombre de molécules d'eau expulsées de la cavité des CnS.	58
3.7	Énergies d'interactions entre le C4S et le 4AA.	59
3.8	Énergies d'interactions entre le C6S et le 4AA.	60
3.9	Coefficient α	61
3.10	Liaisons hydrogène formées pour l'association (C4S, 4AA).	62
3.11	Liaisons hydrogène formées pour l'association (C6S, 4AA).	63
4.1	Dimensions des petits et grand anneaux des différents hôtes.	67
4.2	Positions des chaînes du macrocycle sur la surface d'or (selon x et y).	69
4.3	Profils de la masse volumique de l'eau autour des macrocycles.	70
4.4	Représentation de l'association (β -Cd, 4AA) en phase hétérogène	71
4.5	Pourcentage d'atomes insérés dans la cavité de la β -Cd.	71
4.6	Représentation de l'association (β -Cd, 4AA) pour le greffage 2a71	72
4.7	Nombre de molécules d'eau insérées dans la cavité de la β -Cd.	72
4.8	Contributions énergétiques pour l'association (β -Cd, 4AA).	73
4.9	Représentation de l'association (C4S, 4AA).	74
4.10	Pourcentage d'atomes insérés dans la cavité des CnS.	74
4.11	Solvatation de la cavité des CnS.	75
4.12	Contributions énergétiques pour l'association (CnS, 4AA).	76
4.13	Contributions électrostatiques pour l'interaction 4AA-H ₂ O pour (C4S, 4AA)	76
4.14	Représentation schématique du mode d'insertion du 4AA.	77
4.15	Coefficient α pour l'association (CnS, 4AA).	77
4.16	Liaisons-H formées pour l'association (C4S, 4AA).	78
5.1	PMF pour l'association (β -Cd, 4AA) dans l'eau en phase hétérogène.	83
5.2	Représentation de configurations d'équilibre pour l'association (β -Cd, 4AA).	84
5.3	Insertion du 4AA dans la cavité de la β -Cd.	85
5.4	Contributions de Lennard-Jones pour l'association (β -Cd, 4AA).	86

5.5	PMF pour l'association (C4S, 4AA) dans l'eau en phase hétérogène.	88
5.6	Représentation d'une configuration d'équilibre pour l'association (C4S, 4AA).	89
5.7	Coefficient α en fonction de $z_{CM_H-CM_I}$	90
5.8	Énergies électrostatiques pour l'association (C4S, 4AA).	91
5.9	Liaisons-H formées entre le 4AA et l'eau et entre le 4AA et le C4S.	93
A.1	Boîte de simulation pour $\text{Na}^+ \cdot \text{Cl}^-$ dans l'eau.	104
A.2	β -Cd greffée sur une surface d'or.	105
A.3	β -Cd greffée sur une surface d'or.	106
B.1	a) Type des atomes pour le tétraméthylammonium. b) Tétraméthylammonium	112
B.2	a) Type des atomes pour le 4-aminoazobenzène. L'atome N_4 n'est lié qu'à deux HN_4 si l'on se place à pH neutre. b) 4AA à pH acide.	114
B.3	Représentation d'une unité de CnS	117
B.4	Potentiels pour la liaison Au-Sg.	117
B.5	Représentation d'une unité de β -Cd.	121
D.1	Représentation schématique de l'orientation du 4AA.	131
D.2	Enthalpie et enthalpie libre pour l'association (β -Cd, 4AA)	133
D.3	Enthalpie et enthalpie libre pour l'association (C4S, 4AA)	133
D.4	Enthalpie et enthalpie libre pour l'association (C6S, 4AA)	134

Liste des tableaux

1.1	Analyse du profil du PMF pour l'association (Me, Me)	30
1.2	Barrières énergétiques pour l'association (Me, Me).	30
1.3	<i>extrema</i> des profils du RDF pour l'association (Me, Me) et la formation de la paire d'ions $\text{Na}^+ \cdot \text{Cl}^-$ dans l'eau.	31
1.4	Analyse du profil du PMF pour la formation de la paire d'ions $\text{Na}^+ \cdot \text{Cl}^-$	31
1.5	Barrières énergétiques obtenus de nos PMF pour la formation de la paire d'ions $\text{Na}^+ \cdot \text{Cl}^-$ dans l'eau.	33
1.6	Propriétés thermodynamiques pour l'association (C4S, Me_4N).	34
2.1	Grandeurs thermodynamiques caractérisant les associations ($\beta\text{-Cd}$, 4AA) et (CnS, 4AA).	40
2.2	Nombre d'atomes du 4AA insérés dans les cavités des molécules hôtes et désolvatation associée à pH acide et neutre.	46
2.3	Énergie des associations (hôtes, 4AA).	48
3.1	Propriétés thermodynamiques.	64
5.1	Propriétés thermodynamiques pour l'association ($\beta\text{-Cd}$, 4AA) en phase hétérogène.	87
5.2	Proportion des deux modes d'insertion du 4AA.	91
5.3	Propriétés thermodynamiques en phase hétérogène.	94
A.1	Greffage des molécules hôtes.	105
A.2	Nomenclature associé au greffage	106
A.3	PMF en phase hétérogène.	109
B.1	Paramètres pour l'eau.	112
B.2	Paramètres pour le méthane, Na^+ et Cl^-	112
B.3	Paramètres du champ de forces pour le Me_4N^+	113
B.4	Paramètres du champ de forces pour le 4amino-azobenzène.	115

B.5	Paramètres du champ de forces pour l'angle dièdre C–N–N–C.	116
B.6	Paramètres pour les CnS.	118
B.7	Paramètres pour la liaison morse Au-Sg.	120
B.8	Paramètres pour la β -Cd.	121

Introduction générale

Sommaire

0.1	Contexte scientifique	2
0.1.1	Chimie supramoléculaire	2
0.1.2	Les systèmes (hôte, invité) sur les surfaces	9
0.1.3	Apport de la simulation moléculaire	9
0.2	Organisation du manuscript	12

L'objectif de ma thèse est d'étudier des édifices supramoléculaires formés entre des molécules cages solubles dans l'eau (β -cyclodextrines et calixarène-p-sulfonates) et un dérivé azoïque, le 4-aminoazobenzène par simulation moléculaire. Ces édifices supramoléculaires ont d'abord été étudiés en phase homogène puis les macrocycles ont été greffés sur des surfaces d'or pour l'étude de leur association en phase hétérogène. Dans cette partie introductive, nous présenterons la chimie supramoléculaire et les substrats et récepteurs étudiés dans ce travail. Sans avoir la prétention d'être exhaustif, nous parlerons de leurs nombreuses applications et de l'intérêt des surfaces dites "intelligentes". Nous nous focaliserons ensuite sur la simulation moléculaire et nous mettrons en évidence l'intérêt de cette technique pour l'étude de ces systèmes. Enfin, nous terminerons avec la structure de la présentation des travaux.

0.1 Contexte scientifique

0.1.1 Chimie supramoléculaire

Selon J.M Lehn "la chimie supramoléculaire s'intéresse non pas à ce qu'il se passe dans les molécules mais à ce qu'il se trame entre elles".¹ J.M Lehn [1] a ainsi reçu en 1987 le prix Nobel de Chimie, avec les Américains D.J Cram [2], C.J Pedersen [3] pour leurs travaux en chimie supramoléculaire. Ce domaine s'intéresse à la construction d'édifices de taille nanométrique à partir de "briques moléculaires" par introduction de liaisons résultants de réactions réversibles.

Pour comprendre la façon dont les molécules interagissent les unes avec les autres, le concept de "reconnaissance moléculaire" entre récepteur et substrat a été introduit. Cette reconnaissance dépend de la complémentarité géométrique entre les deux molécules et aussi d'interactions faibles (Van der Waals, cation- π , liaison hydrogène, dipole-dipole, effets hydrophobes...). Lorsque deux molécules sont en interaction on parle alors de supermolécule et l'association d'un nombre indéfini de composants correspond aux assemblages supramoléculaires (figure 1).

En 1983, Weber *et al.* [4] ont proposé une classification et une nomenclature des composés de type (hôte, invité). Pour définir des catégories, différents critères de classification sont proposés par Weber *et al.* (type de molécule, d'association, topologie, nombre de composants...). Ainsi une distinction est faite entre les complexes d'inclusions pour lesquels il y a insertion de la molécule invitée dans la cavité de la molécule hôte et les complexes d'additions dans lesquels il n'y a pas d'insertion. L'étude des complexes (hôte, invité) s'est considérablement développée car ils jouent un rôle majeur dans de nombreux

1. *La lettre du Collège de France* n°31, Paris, collège de France, Juin 2011, p3-4, ISSN 1628-2329.

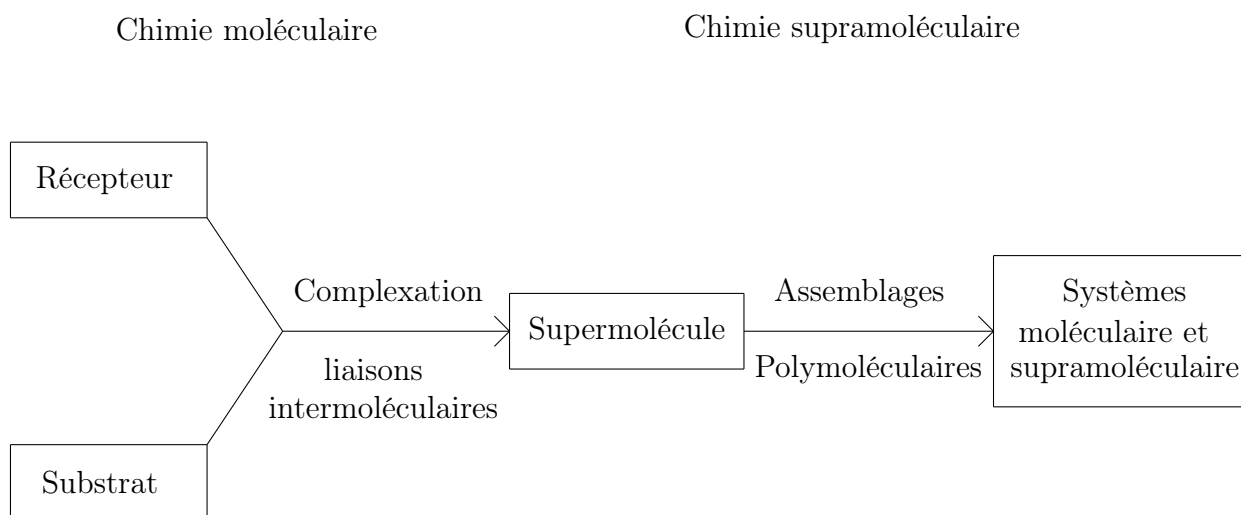


Figure 1 – De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire : molécules, supramolécules, systèmes moléculaires et supramoléculaires.

domaines en chimie [5–7] et en biologie [8,9].

Parmi les récepteurs moléculaires les plus couramment utilisés, on trouve les cyclodextrines [10], les calixarènes [11] et les cucurbituriles [12–14]. Ces cyclooligomères sont souvent employés comme point de départ pour la construction d’édifices supramoléculaires [15]. Ils peuvent s’associer avec un grand nombre de molécules invitées de tailles appropriées [6, 16–21].

Les cyclodextrines (Cd) sont des oligosaccharides composées d’un nombre donné d’unité de glucopyranose (figure 2). Elles sont issues de la dégradation enzymatique de l’amidon et ses unités sont reliées les unes aux autres par des liaisons α -1,4. Elles possèdent une forme torique tronconique avec une cavité hydrophobe et deux anneaux hydrophiles (figure 3). Chacun des deux anneaux possède des groupements hydroxyles. Les groupements hydroxyles primaires sont sur le grand anneau tandis que sur le petit anneau, on trouve les groupements hydroxyles secondaires. Il existe trois familles les α -cyclodextrines, les β -cyclodextrines et les γ -cyclodextrines formées respectivement de 6, 7 et 8 unités de glucopyranose [22] (figure 4). Il est cependant possible d’envisager de lier beaucoup plus d’unités entre elles, on parle alors de cyclodextrines géantes [23].

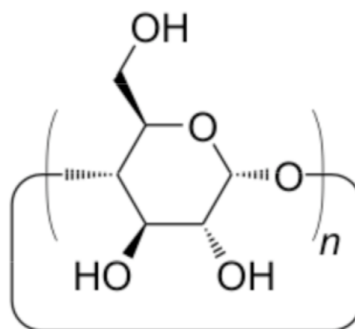


Figure 2 – Représentation d’une unité de glucopyranose.

Les cyclodextrines sont solubles dans l’eau et peuvent encapsuler des molécules

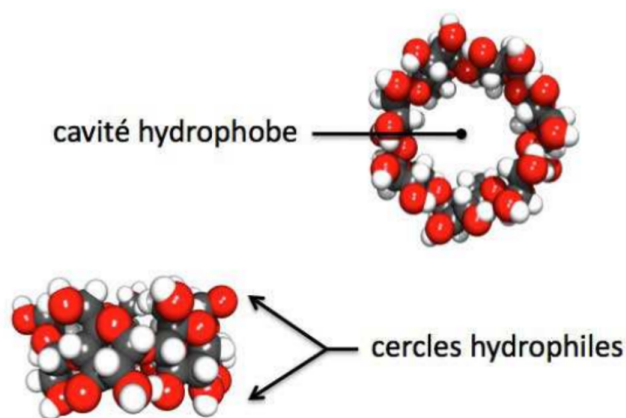


Figure 3 – Représentation d'une β -cyclodextrine avec sa cavité hydrophobe et les deux anneaux hydrophiles. Extrait de la référence [24].

hydrophobes grâce à leurs groupements hydroxyles qui sont situés vers l'extérieur et aux hydrogènes orientés vers l'intérieur de la cavité. Elles peuvent accueillir partiellement ou entièrement un grand nombre de substrat pour donner des complexes d'inclusion ou d'addition si la molécule invitée interagit avec l'hôte à l'extérieur de la cavité. Ces substrats sont très divers allant des réactifs polaires comme les acides ou les amines, jusqu'aux hydrocarbures aliphatiques et aromatiques en passant par les ions et les halogènes [6].

Certaines molécules insolubles en milieu aqueux peuvent ainsi, grâce aux cyclodextrines, être solubilisées par la formation de complexes d'inclusion. Ceci explique les nombreuses applications des cyclodextrines dans le domaine pharmaceutique pour l'amélioration de la solubilité des médicaments [25] ou dans le domaine antibactérien [26] ou encore dans l'environnement pour solubiliser des contaminants organiques ou déplacer des polluants organiques et des métaux lourds [7]. Elles sont aussi utilisées comme catalyseur pour différentes réactions [5,6]. Elles jouent également un rôle en chromatographie pour les séparations chirales et présentent également des applications dans le domaine alimentaire [27], la cosmétique [28] ou encore le textile [29].

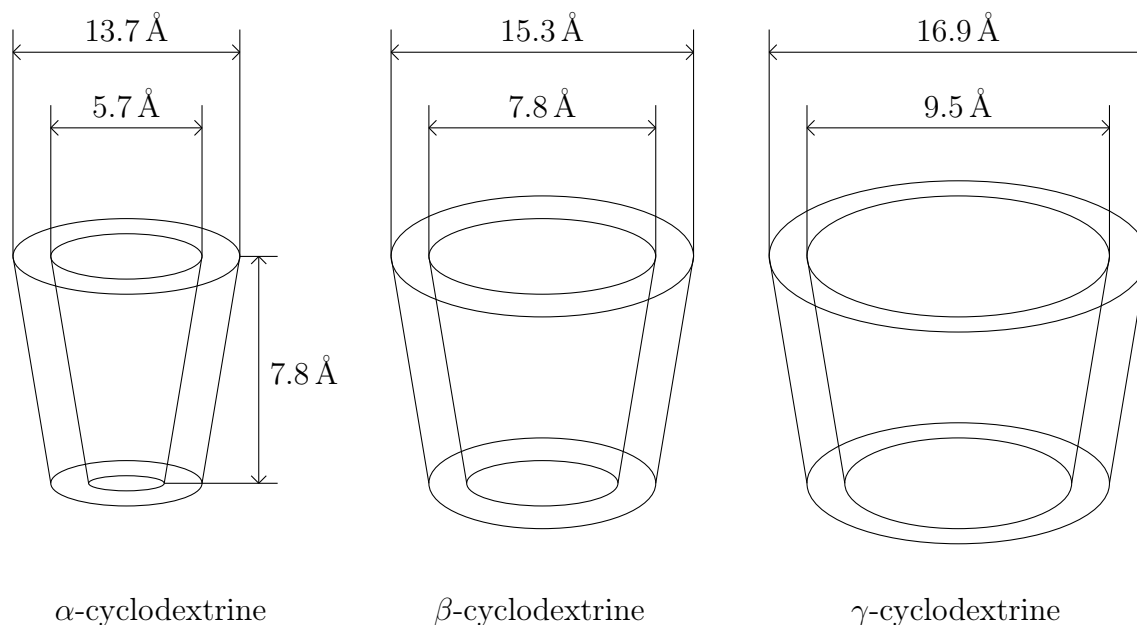


Figure 4 – Représentations de trois cyclodextrines.

Les calixarènes sont des macromolécules formées d'un nombre donné de cycles phénoliques (figure 5). Les différents cycles, qui les composent, sont reliés entre eux par un pont méthylène en position ortho de la fonction hydroxyle du cycle. Ces macrocycles furent synthétisés pour la première fois par deux autrichiens Zinke et Ziegler en 1944 [31] et le nom calixarène fut introduit par Gutsche [32, 33] en 1978 en raison de leur forme en cône inversé (du latin "calix, isis" qui signifie vase). Les calixarènes les plus couramment étudiés sont les calix[4]arènes, les calix[6]arènes et les calix[8]arènes mais le nombre de cycles liés peut être bien plus grand (plusieurs dizaines). Ils sont également connus pour être des molécules flexibles [34] avec possibilité de l'inversion de conformation (cône, cône-partiel, alterné).

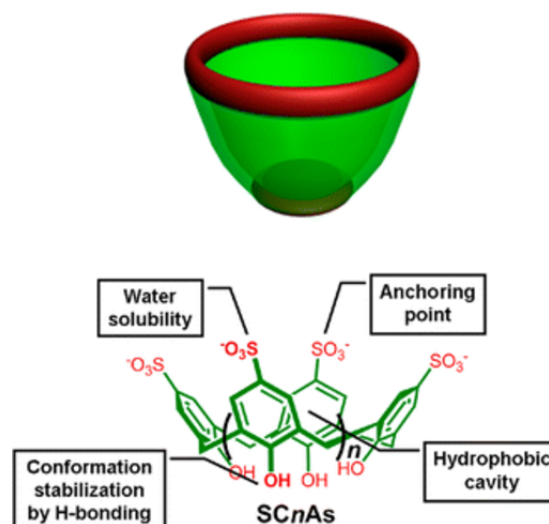


Figure 5 – Représentation d'un p-sulfonato-calix[4]arène avec sa cavité hydrophobe et les sites hydrophiles. Extrait des travaux de Guo *et al.* [30].

Les calixarènes peuvent s'associer avec des molécules invitées de tailles différentes [20]. Bien qu'historiquement moins étudiés que les cyclodextrines, ils trouvent des applications dans de nombreux domaines pour la synthèse radiolytique de nanoparticules métalliques [35], ou encore en biopharmacie [36, 37]. Ils ont également une activité antimicrobienne [38]. Par ailleurs, ils sont facilement fonctionnalisables [39]. Ses travaux sur les calixarènes comme récepteurs pour des protéines ont valu à John W. Cornforth le prix Nobel de chimie en 1975 [40].

La solubilité des calixarènes dans l'eau est assez faible [41]. Afin de les rendre plus solubles, il est possible de fonctionnaliser le carbone en para du groupement hydroxyle. L'ajout de groupements sulfonate (SO_3^-) permet d'obtenir une solubilité supérieure à 0.1 mol L^{-1} . On obtient alors des p-sulfonatocalixarènes, synthétisés pour la première fois par Shinkai *et al.* [30, 42]. En solution acide, il a été établi que tous les groupements sulfonates localisés sur l'anneau supérieur sont déprotonés et que les fonctions hydroxyles des calixarènes sont protonés. En revanche, à pH neutre, certains hydroxyles peuvent être déprotonés en plus des groupes sulfonates [43, 44].

Du fait des similarités structurelles entre les cyclodextrines et les calixarènes, il est généralement admis qu'ils se comportent de façon similaire lors de la formation des complexes d'inclusion (hôte, invité) [45].

Cependant, leurs propriétés intrinsèques (en terme de symétrie ou de flexibilité de la cavité [46]) diffèrent significativement. Les calixarènes ont une structure plus flexible que

les cyclodextrines (*i.e* cône inversé pour les calixarènes et cône tronqué pour les cyclodextrines) [46]. Par ailleurs, les deux anneaux du calixarène ont une taille assez différente (figure 5). Cela rend l'insertion dans la cavité des calixarènes plus difficile que dans celle des cyclodextrines. En effet, comme les tailles des deux anneaux de la cyclodextrine sont pratiquement identiques, une insertion plus profonde à l'intérieur de la cavité est possible [46].

Ces aspects géométriques, combinés au fait que la formation des complexes est dirigée par des interactions intermoléculaires faibles qui dépendent de la nature de la molécule hôte montrent que le processus d'association en phase aqueuse est complexe. En effet, d'un point de vue thermodynamique, l'entrée de la molécule invitée dans la cavité du macrocycle et la désolvatation de cette dernière jouent un rôle clé pour expliquer le processus d'association. De plus, d'autres contributions peuvent provenir du relargage des molécules d'eau lors de la désolvatation de la cavité, des changements conformationnels du macrocycle hôte ou encore de la possibilité de formation de liaisons hydrogène entre les deux molécules. Le processus d'association résulte donc d'une coopération de toutes ces contributions.

Parmi les diverses familles de molécules invitées existantes, l'azobenzène est l'une des molécules les plus utilisées en nanotechnologies. En effet, c'est une molécule photochromique qui sous l'action de la lumière passe de l'isomère trans à l'isomère cis (figure 6) [47, 48]. Isolé pour la première fois en 1937 par Hartley [49], il a montré que la forme trans est thermodynamiquement plus stable que la forme cis avec un écart d'énergie d'environ 50 kJ mol^{-1} en condition normale de pression et de température.

Les dérivés de l'azobenzène se caractérisent par leur faible solubilité dans l'eau. Néanmoins, il est possible d'augmenter leur solubilité par l'ajout d'un groupement amine donnant lieu à la formation d'un aminoazobenzène.

D'importants changements spectraux peuvent être mesurés pour cette molécule lors de son association en solution aqueuse. Ainsi les méthodes spectroscopiques sont les méthodes les plus utilisées pour caractériser ces systèmes.

Les aminoazobenzènes sont des molécules très sensibles au pH de la solution [50]. À pH acide, l'azote du groupement amine est protoné alors qu'à pH neutre cet azote n'est pas protoné ($\text{pK}_a = 2.82$ pour le 4AA).

L'isomérisation est un mécanisme photochimique permettant le passage d'un isomère à l'autre (soit cis \rightarrow trans ou trans \rightarrow cis). Elle résulte d'un transfert d'électron de l'orbitale la plus haute occupée vers l'orbitale la plus basse non occupée. Ce mécanisme fait encore débat pour ces molécules mais deux processus sont cependant admis, à savoir un processus de rotation et un processus d'inversion [47] (figure 6).

- La rotation se fait autour de la double liaison azo centrale. Durant ce processus, la double liaison est brisée avant d'être reformée.

- L'inversion se fait par l'intermédiaire des doublets libres des azotes du groupement azo central. Un des groupements phényles peut alors s'inverser dans le plan de la molécule.

D'autres processus tels que l'inversion concertée et la rotation assistée de l'inversion sont aussi évoqués [51]. Par ailleurs le pH peut également jouer un rôle sur le processus d'isomérisation des azobenzènes [52]

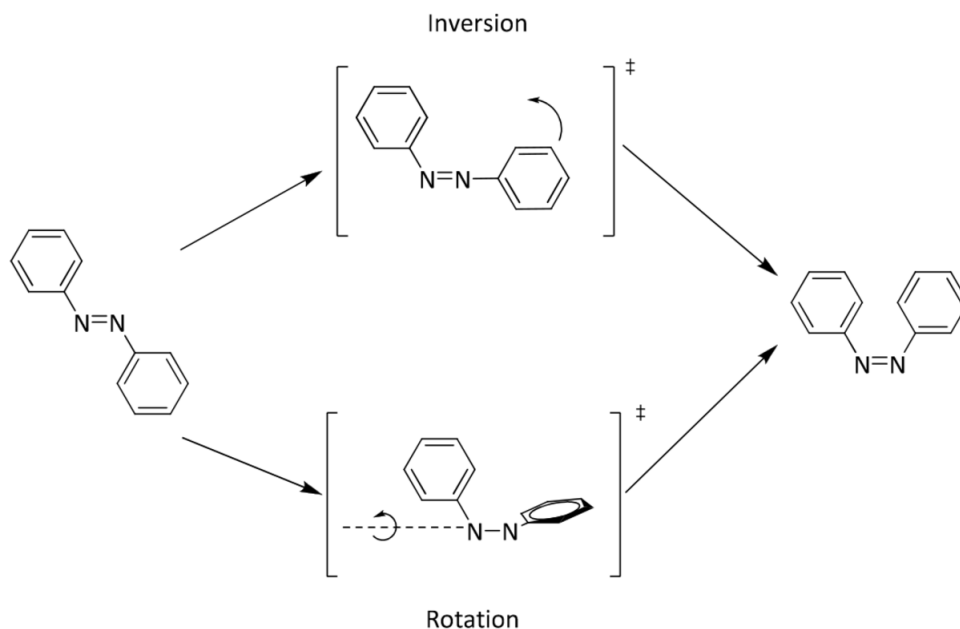


Figure 6 – Illustration des mécanismes d'isomérisation. Extrait des travaux de Delorme [47]

Les applications des azobenzènes sont multiples pour l'obtention de machines moléculaires photo-induites [53–58]. Les autres applications concernent la fabrication d'hologrammes et le stockage d'informations [59], les encres photochromiques [60], la micromécanique [61] ou encore pour le traitement de surface [9].

Du fait de leurs nombreuses applications que nous venons de citer, on trouve dans la littérature une pléthore d'étude sur l'association des azobenzènes avec les cyclodextrines. Peu de travaux ont cependant été menés sur l'association de ces dérivés azoïques avec les calixarènes [62, 63].

De nombreux travaux [52, 64–70] donnent des constantes d'association souvent obtenues par des méthodes spectroscopiques, en mesurant des variations de l'intensité d'absorption du dérivé azoïque en fonction de l'augmentation en concentration des récepteurs. Il demeure cependant difficile de comparer les différents résultats du fait des conditions expérimentales souvent très différentes. Ainsi, Sanchez et de Rossi [65] ont rapporté plusieurs valeurs de constantes d'association pour des complexes de β -cyclodextrine avec différents colorants azoïques. Sueishi *et al.* [66] ont également mesuré ces constantes pour des complexes d'inclusion des β -cyclodextrine avec du méthylorange et un dérivé d'ami-

noazobenzène chloro substitué. Alors que Sanchez et de Rossi [65] déterminent une valeur de 700, celle mesurée par Sueishi et al. [66] est cinq fois plus grande pour le méthylorange.

Pour les dérivés azoïques, la nature du groupement fonctionnel sur les phényles a également un effet important sur le processus d'association. Ainsi, Liu et ses collègues [67] ont étudié l'association du 4-hydroxyazobenzène (4HA) et du 4-aminoazobenzène (4AA) avec les β -Cd. Leur résultats montrent que la constante d'association est plus élevée pour l'association avec le 4AA. Des dérivés fluoro-substitué de l'azobenzène ont également été synthétisés et les complexes d'inclusion avec les cyclodextrines ont été caractérisés [68].

Dans la plupart des cas étudiés, l'association entre les dérivés de l'azobenzène et les β -Cd est assez faible avec des valeurs d'enthalpie libre d'association de l'ordre de -20 kJ mol^{-1} [67–69].

C'est l'isomère trans de l'azobenzène qui s'associe préférentiellement avec les cyclodextrines [55, 56, 58, 64, 65, 69]. Dans certains cas, la photoisomérisation de la partie azoïque a même pour conséquence la dissociation du complexe (hôte, invité) [58, 64]. Les travaux menés par Patra *et al.* [58] sur l'association entre la β -cyclodextrine et un trans azobenzène ont d'ailleurs montré cette dissociation (figure 7). Lors de la stimulation par UV de l'azobenzène, celui-ci passe de sa forme trans à sa forme cis ce qui conduit alors à une dissociation du complexe. Patra *et al.* ont ainsi utilisé cette propriété réversible pour imaginer une micropompe rechargeable [58].

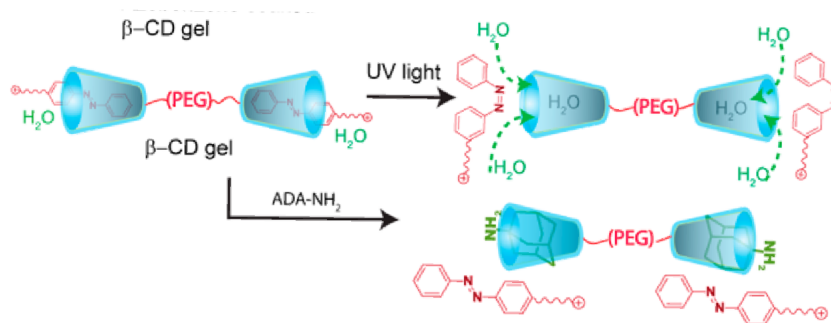


Figure 7 – Dissociation du complexe formé entre un dérivé d'azobenzène avec la β -cyclodextrine lors du passage de cis à trans du dérivé azoïque. Extrait des travaux de Patra *et al.* [58].

Différents paramètres jouent sur ce mécanisme d'isomérisation. Ainsi, l'influence de la nature du dérivé azoïque a été mise en évidence sur les dérivés fluorés de l'azobenzène. La valeur de la constante d'association [68] du cis-F-azoCOOH avec la β -Cd est supérieure à celle obtenue avec le trans isomère. Le taux d'isomérisation semble aussi dépendre du pH. C'est ce que Wu et ses collaborateurs [70] ont montré en étudiant l'association des bi-aminoazobenzènes avec le cucurbit[7]uril en fonction du pH.

0.1.2 Les systèmes (hôte, invité) sur les surfaces

La fonctionnalisation de surface permet d'immobiliser des récepteurs moléculaires sur des surfaces et de former alors des complexes d'inclusion par chimie supramoléculaire. Ainsi, le transfert des complexes formés entre l'azobenzène et les cyclodextrines de la phase homogène (libres en solution) à la phase hétérogène (greffés sur des surfaces) permet diverses applications. Citons par exemple, les phénomènes d'adsorption-désorption des protéines, le contrôle de la mouillabilité des surfaces ou encore la fabrication de photocommutateurs en bioélectrocatalyse [71]. Une étude préalable des systèmes en solution puis à l'interface solide-liquide est nécessaire. En effet, de nombreux exemples montrent des résultats différents pour l'association entre la phase homogène et hétérogène. Yang *et al.* [72] ont, par exemple, montré que l'association en solution entre l' α -cyclodextrine et des dérivés d'azobenzène est réversible lors d'une stimulation lumineuse. Cette réversibilité fonctionne bien en phase homogène mais elle cesse lors du greffage de l'azobenzène sur une surface d'or [72]. L'or est très utilisé que ce soit pour les études fondamentales ou les applications technologiques. C'est un substrat relativement inerte qui ne s'oxyde pas et ne réagit pas avec la plupart des composés chimiques permettant ainsi de conserver une surface intacte dans les conditions atmosphériques. De plus, la force de la liaison S-Au permet l'obtention de monocouches particulièrement stables. L'or est également biocompatible, ce qui permet de l'utiliser pour des applications en milieu biologique.

On observe souvent que pour des petites molécules qui sont totalement incluses dans la cavité de la β -cyclodextrine, les constantes d'association sont généralement plus grandes à la surface qu'en solution [24, 73–75]. Ainsi, Jimenez *et al.* [74] ont greffé une β -Cd sur un polymère (le chitosan) et ont calculé la constante d'association avec le 6-thiopurine. Ils ont montré que cette constante est plus grande lorsque la β -Cd est greffée plutôt que libre. C'est aussi ce qui a été observé au laboratoire pour l'étude du complexe d'insertion entre le ferrocène-méthanol FcOH et la β -Cd dans l'eau [24]. Pour des molécules invitées plus grosses, un comportement différent est obtenu avec des constantes d'association inférieures ou supérieures par rapport à la complexation en solution. Kitano *et al.* ont montré, grâce à des mesures de voltammétrie cyclique, que l'association entre différents esters phtaliques avec des α -cyclodextrines est moins favorable lorsque les cyclodextrines sont greffées que lorsque les deux molécules sont libres en solution [76, 77].

Pour comprendre ces différences, il est nécessaire d'avoir une approche combinant à la fois une analyse structurale et énergétique du mécanisme d'association. La simulation moléculaire permet cette double approche.

0.1.3 Apport de la simulation moléculaire

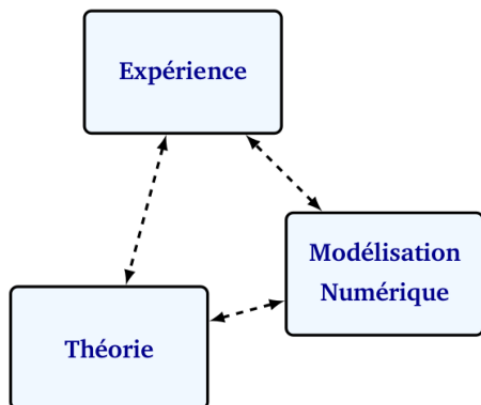


Figure 8 – Relation entre les trois approches.

La simulation numérique est un outil puissant se situant à la croisée des chemins entre théorie et expérience (figure 8). En effet, elle peut d'une part valider les modèles théoriques et d'autre part accéder à des échelles de la matière restant encore hors de portée des expérimentateurs ou complexes à atteindre. Sa grande force réside dans le fait qu'elle peut agir à toutes les échelles de la matière, de l'étude subatomique (mécanique quantique) à l'échelle macroscopique (éléments finis). C'est pourquoi ce domaine est en pleine expansion [78] et qu'à terme il pourrait exister des laboratoires virtuels [79] grâce notamment au développement de l'intelligence artificielle et plus particulièrement du machine learning qui permet à un ordinateur "d'apprendre" et de résoudre des tâches plus complexes que celles pour lesquelles il a été programmé.

La simulation numérique a été très utilisée pour l'étude des associations (hôte, invité). En effet, elle permet notamment d'accéder à la structure microscopique des associations pour pouvoir expliquer les observations macroscopiques. À cette échelle, les techniques de simulation numérique les plus utilisées sont les simulations de type Monte Carlo [80, 81] et dynamique moléculaire [82, 83].

L'approche de Monte Carlo permet de générer des configurations du système en déplaçant aléatoirement les particules qui le composent. Ces déplacements peuvent être un changement de position, d'orientation ou de conformation. L'avantage de cette approche est qu'elle donne accès à des configurations qui peuvent être très éloignées l'une de l'autre. Ceci est particulièrement adapté si le temps de relaxation du système est long. En revanche, cette méthode ne permet pas d'avoir un suivi temporel du système et donc d'avoir des informations sur sa dynamique.

La dynamique moléculaire consiste à résoudre numériquement les équations classiques du mouvement pour toutes les particules constituant le système. Cette résolution se fait à partir des positions et des vitesses de chacune des particules. La dynamique moléculaire étant déterministe, il est alors possible d'enregistrer au cours du temps l'évolution du système. De cette façon, nous avons accès à sa dynamique réelle. Cependant, elle reste coûteuse en temps de calcul. En effet, le pas de temps est en général de l'ordre de grandeur caractéristique des vibrations atomiques (femtoseconde). C'est cette approche que nous avons retenue pour cette thèse.

On trouve déjà dans la littérature des calculs de dynamique moléculaire (MD) sur différents complexes d'insertion [82–84]. Ainsi, Pineiro *et al.* [82] ont utilisé la dynamique moléculaire pour compléter des expériences de calorimétrie et obtenir des informations précieuses concernant la stoechiométrie de l'association. Ils ont notamment montré que

l'association de l'octyl- β -D-glucopyranoside avec l' α -cyclodextrine ou la β -cyclodextrine est majoritairement de stœchiométrie 1 : 1 avec une faible présence de stœchiométrie 2 : 1 (figure 9). En revanche, pour l'association de l'octyl- β -D-glucopyranoside avec la γ -cyclodextrine, la stœchiométrie 1 : 2 est la plus présente. En plus de confirmer ces résultats expérimentaux, la dynamique moléculaire a permis de voir que la structure des cyclodextrines lors de la formation des complexes de stœchiométrie 2 : 1 se réarrange et passe d'un cône tronqué à une géométrie plus cylindrique.

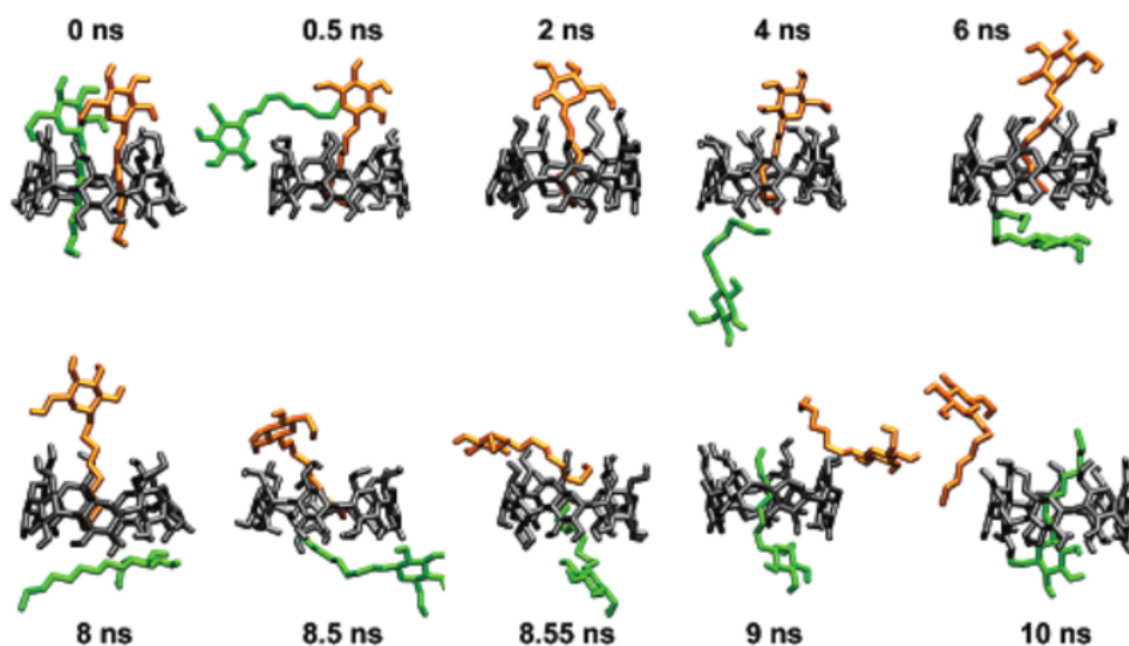


Figure 9 – Illustration de l'évolution de l'association entre la β -cyclodextrine et l'octyl- β -D-glucopyranoside pour une stœchiométrie 2 : 1. Extrait des travaux de Pineiro *et al.* [82].

Une autre application courante de la MD pour l'étude des complexes d'inclusion est le calcul des potentiels de force moyenne (PMF). Ceux-ci représentent l'évolution de l'énergie libre le long d'une coordonnée de réaction et permettent d'avoir des informations sur les propriétés thermodynamiques de l'association. Yu *et al.* [85] ont utilisé la MD et en particulier les potentiels de force moyenne pour étudier l'association de la β -Cd et du cholestérol. Ils ont montré que l'association est plus favorable lors de l'utilisation d'un dérivé de la β -Cd (la heptakis (2,6-di-O-méthyl)- β -cyclodextrine) qu'avec la β -Cd. Ils ont également prouvé que l'insertion du cholestérol se fait principalement grâce aux interactions électrostatiques mais que la profonde insertion est plutôt liée aux interactions de Van der Waals et à des effets de solvant. De leur côté Ghoufi *et al.* [86] n'ont trouvé aucun puits d'énergie libre lors du calcul du PMF pour l'association entre le p-sulfonatocalix[4]arène et l'ammonium montrant ainsi qu'aucune association n'est possible pour ce système.

Enfin, la MD a permis de caractériser et de comprendre les différences dans le processus d'association entre la phase homogène et hétérogène. Filippini *et al.* [87] ont montré grâce aux calculs des potentiels de force moyenne que l'association entre la β -Cd et le fer-

rocène est nettement plus favorable lorsque le macrocycle est greffé sur une surface d'or que libre en solution. Grâce aux PMF, les grandeurs thermodynamiques d'association ont été calculées avec une β -Cd libre et une β -Cd greffée sur une surface d'or. Des différences significatives ont été observées entre les deux environnements avec notamment une différence de la variation d'enthalpie d'association de l'ordre de 10 kJ mol^{-1} . Ceci s'explique essentiellement par une insertion plus importante de la molécule invitée dans la cavité de la β -Cd greffée.

0.2 Organisation du manuscrit

Ce mémoire est organisé en cinq chapitres. Dans le premier chapitre, nous rappellerons brièvement les bases de la MD ainsi que les équations des champs de forces utilisées dans ce travail. Une étude sur le calcul des potentiels de force moyenne sera présentée. Nous comparerons ensuite les résultats obtenus en utilisant ces différentes méthodes sur des systèmes modèles.

Les chapitres 2 et 3 porteront sur l'étude des associations (β -Cd, 4AA), (CnS, 4AA) en phase homogène (*i.e* avec les deux molécules libres en solution aqueuse) dans l'eau. Dans le chapitre 2, nous détaillerons l'étude expérimentale des systèmes réalisée par UV-visible au laboratoire. Ces mesures seront ensuite complétées par de la simulation MD afin d'interpréter les résultats à l'échelle microscopique.

Le chapitre 3 présentera les résultats obtenus pour les PMF pour ces associations en phase homogène.

Dans les chapitres 4 et 5 nous nous intéresserons à ces mêmes systèmes en phase hétérogène. Ainsi ces macrocycles seront greffés sur des surfaces d'or. Une étude théorique en fonction de la longueur des chaînes greffées et du nombre de point d'ancrage sera discutée.

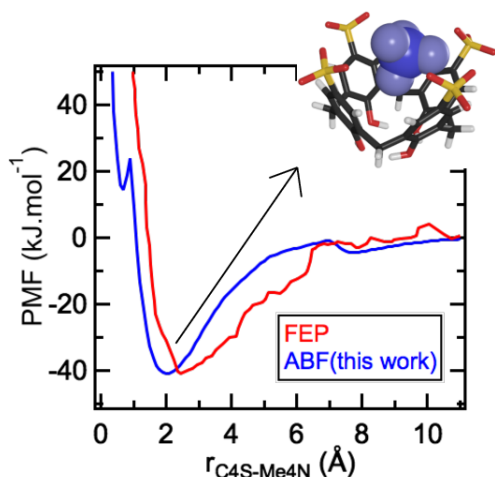
Dans le dernier chapitre, nous donnerons les résultats obtenus pour les PMF en phase hétérogène. Ils seront comparés à ceux de la phase homogène.

Enfin, nous conclurons sur l'ensemble des résultats de la thèse en donnant quelques perspectives sur ce travail de thèse.

Dynamique moléculaire et calcul de potentiel de force moyenne

Sommaire

1.1	Dynamique moléculaire	14
1.1.1	Principe	14
1.1.2	Intégration des équations du mouvement	15
1.1.3	Condition aux limites périodiques et rayon de coupure	16
1.1.4	Potentiel d'interaction	17
1.2	Méthodes de calcul des PMF	20
1.2.1	État de l'art	20
1.2.2	Méthode de calcul des grandeurs thermodynamiques	22
1.2.3	Association (Me, Me) dans l'eau	27
1.2.4	Association (Na ⁺ ..Cl ⁻) dans l'eau	30
1.2.5	Association (C4S, Me ₄ N) dans l'eau	33
1.3	Conclusion	34



employées pour le calcul des interactions intramoléculaires, intermoléculaires et les corrections du potentiel aux longues distances.

La deuxième partie sera centrée sur le calcul de potentiel de force moyenne (PMF) [90]. C'est à partir des PMF que nous avons pu accéder aux grandeurs thermodynamique d'association ($\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$) et caractériser ainsi les processus d'association en milieu homogène et en milieu hétérogène. Les différentes méthodologies pour le calcul de ces PMF seront présentées et appliquées sur des systèmes modèles. Le temps de calcul et la précision des méthodes seront testés. En effet, ces méthodes étant très coûteuses en temps de calcul, nous avons cherché à déterminer la méthodologie la plus efficace permettant d'obtenir des grandeurs avec une bonne précision en un temps de calcul raisonnable [91].

1.1 Dynamique moléculaire

1.1.1 Principe

Parmi les différentes méthodes de simulation numérique, la méthode de dynamique moléculaire [89] permet de faire des calculs sur des systèmes pouvant inclure des dizaines de milliers d'atomes et ce sur des durées pouvant aller jusqu'à la microseconde. Si la résolution de l'équation de Schrödinger reste encore aujourd'hui beaucoup trop coûteuse pour de tels systèmes (électrons + noyaux), il reste néanmoins possible d'appliquer quelques approximations afin de simplifier le problème :

1. L'approximation de Born-Oppenheimer utilise la différence entre les vitesses de l'électron et du noyau. En effet, le ratio entre la vitesse du noyau et celle de l'électron est, en général, inférieur à 10^{-2} [88]. Il est alors possible de considérer que l'électron s'adapte instantanément à tout changement du noyau et donc de s'intéresser qu'au mouvement du noyau.
2. La prise en compte de la vitesse des particules comme étant toujours inférieure à la vitesse de la lumière permet la sortie du cadre relativiste.

Ce premier chapitre est dédié aux méthodes et aux outils de modélisation qui ont été utilisés au cours de ce travail. Dans la première partie de cette section, nous donnerons une brève description de la dynamique moléculaire (MD) [88, 89]. Nous discuterons de la façon d'intégrer les équations du mouvement, des conditions aux limites périodiques et des conventions d'image *minimum*. Enfin, nous présenterons les équations des champs de forces em-

3. L'hypothèse de De Broglie affirme qu'à toute particule, on peut associer une onde dont la longueur d'onde est définie par :

$$\lambda = \frac{h}{p} \quad (1.1)$$

avec h la constante de Planck et p la quantité de mouvement de la particule. Cette longueur d'onde étant inférieure à la distance intermoléculaire, il est possible de négliger les effets quantiques.

Si l'on néglige le spin et les effets relativistes, l'Hamiltonien pour un système {noyaux+électrons} se définit comme étant la somme sur les nombres N de noyaux et E d'électrons de l'énergie cinétique et du potentiel coulombien. En appliquant l'approximation de Born-Oppenheimer à l'Hamiltonien décrit précédemment, il vient que celui-ci sera exclusivement décrit par les positions \mathbf{r} et les impulsions \mathbf{p} des noyaux. L'Hamiltonien sous sa forme simplifiée s'écrira donc :

$$H(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = T(\mathbf{p}) + V(\mathbf{r}) \quad (1.2)$$

avec T correspondant à l'énergie cinétique des noyaux et V correspondant à l'énergie potentielle des noyaux. L'hypothèse de De Broglie, décrite plus haut, permet de nous placer dans le cadre de la mécanique Newtonienne. Si nous considérons, en plus, les atomes comme des points matériels, l'équation précédente devient la seconde loi de Newton pour chaque point matériel i .

$$\mathbf{f}_i = m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = -\nabla_{\mathbf{r}_i} V(\mathbf{r}^n) \quad (1.3)$$

L'équation 1.3 implique que la seule connaissance des paramètres initiaux (position et vitesse) ainsi que du potentiel suffit à définir parfaitement la trajectoire de chaque atome. On parle dans ce cas de trajectoire déterministe.

1.1.2 Intégration des équations du mouvement

L'équation 1.3, dite équation du mouvement, est intégrée numériquement. Pour réaliser cela, il est nécessaire de discrétiser le temps en utilisant la méthode des différences finies. Cette méthode consiste à transformer les équations différentielles en équations discrètes et à ne les résoudre de manière approximée qu'en certains points particuliers. De cette façon en dynamique

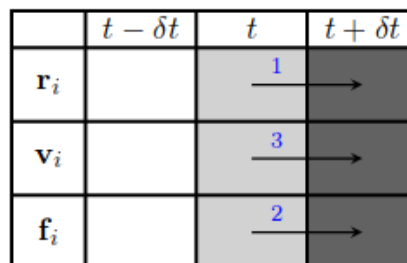


Figure 1.1 – Représentation de l'algorithme VV

moléculaire, les vecteurs position, vitesse et force de chaque particule sont actualisés à

chaque pas ($t+\Delta t$) d'intégration à partir de la seule connaissance de ces vecteurs à l'instant t . Il existe plusieurs algorithmes permettant d'effectuer l'intégration, dont les algorithmes de Verlet [92,93], RESPA [94], ou encore l'algorithme de Gear predictor-corrector [95–97].

Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé l'algorithme Velocity Verlet (VV) développé par Swope *et al.* [93]. Cet algorithme intègre les équations du mouvement à pas de temps constant Δt . Dans l'algorithme VV, le calcul des positions et des vitesses se fait au même moment (figure 1.1). Les équations de cette méthode sont les suivantes :

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)\Delta t + \frac{\mathbf{f}_i(t)}{2m}\Delta t^2 \quad (1.4)$$

$$\mathbf{f}_i(t + \Delta t) = \mathbf{f}_i(\mathbf{r}_i(t + \Delta t)) \quad (1.5)$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{\mathbf{f}_i(t) + \mathbf{f}_i(t + \Delta t)}{2m}\Delta t \quad (1.6)$$

Cet algorithme permet de calculer la position et la vitesse au même instant t et minimise l'incertitude en n'utilisant qu'un pas de temps Δt . De plus, il est nécessaire que le pas de temps soit inférieur au temps de relaxation du système.

1.1.3 Condition aux limites périodiques et rayon de coupure

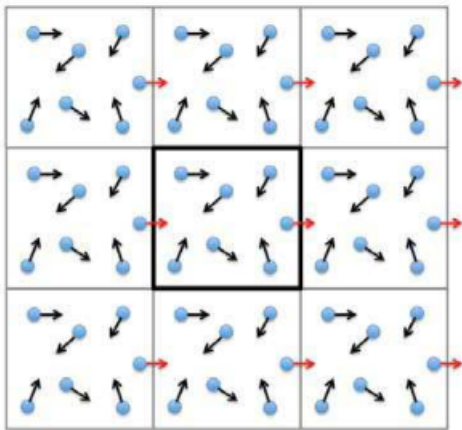


Figure 1.2 – Conditions aux limites périodiques selon deux dimensions.

En simulation moléculaire, pour étudier les propriétés physiques d'une phase infinie, on introduit des conditions aux limites périodiques sous la forme de boîtes de simulations. De part les limitations technologiques, le système étudié est composé de N molécules, et il est modélisé dans une boîte de simulation dont les dimensions sont souvent très petites devant un système moléculaire réel. La boîte de simulation de départ est donc répétée à l'infini dans les trois directions de l'espace afin de s'affranchir de la taille initiale du système et de simuler un élément de volume dans la matière, comme cela est schématisé en figure 1.2. Les conditions périodiques permettent aussi d'atténuer les effets de bord pouvant survenir à cause de la taille du système.

Afin de réduire les temps de calcul, les interactions longues portées (ou non-liées) sont coupées au delà d'une certaine distance, dite rayon de coupure (r_c). Il existe plusieurs façons de couper le potentiel. Dans notre cas, les interactions entre les particules ne ser-

ont plus prises en compte à partir de r_c . Une représentation du rayon de coupure est donnée en figure 1.3. Lors du choix de ce rayon de coupure, il convient de s'assurer qu'il soit inférieur à la demi-taille de boîte afin qu'aucun atome ne voit son image. L'utilisation d'un rayon de coupure entraîne, de fait, une imprécision dans le calcul du potentiel. Cependant il est possible de corriger cette erreur en ajoutant une correction aux longues distances. Les deux méthodes les plus connus permettant de faire cette correction, pour le potentiel électrostatique, sont les méthodes *particle-particle particle-mesh* (PPPM) [98] et *particle-mesh Ewald* (PME) [99,100] qui effectue ce calcul dans l'espace réciproque où il y est moins coûteux. Une description plus détaillée de la méthode PPPM sera donnée dans la sous-section 1.1.4.

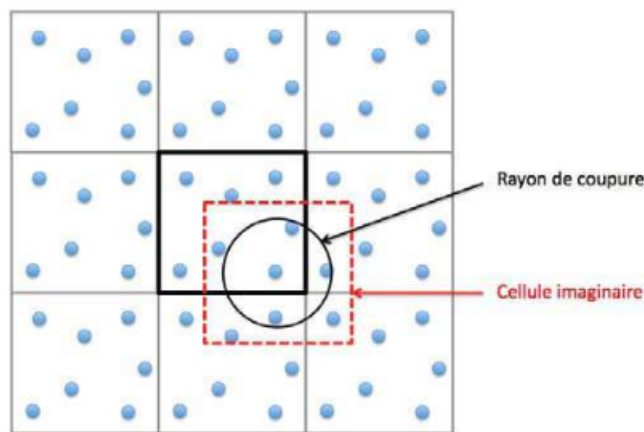


Figure 1.3 – Rayon de coupure et convention d'image *minimum*

1.1.4 Potentiel d'interaction

Celui-ci régissant la physique du système étudié, il est impératif de bien définir le potentiel d'interaction, aussi désigné par champ de forces. C'est pourquoi dans le cadre de nos travaux et pour tous les systèmes que nous avons étudiés, le potentiel total est défini comme étant la somme de trois potentiels : le potentiel intramoléculaire, le potentiel intermoléculaire et le potentiel lié aux corrections à longue distance. Dans le cadre de ces travaux, nous avons utilisé le champ de forces GAFF¹ (general AMBER force field) [101] pour les molécules organiques et le champ de forces TIP4P2005 pour les molécules d'eau. Le champ de forces GAFF est une extension du champ de forces AMBER (assited model building with energy refinement) [102] et possède des paramètres pour la majeure partie des molécules organiques et pharmaceutiques composées de H, C, N, O, S, P, et d'halogènes.

Potentiel d'interaction intramoléculaire

Le potentiel intramoléculaire total correspond à la somme de toutes les interactions intramoléculaires de chaque molécule du système. Non altéré², il permet de rendre compte de la flexibilité des molécules. Pour chaque molécule i , le potentiel intramoléculaire est composé des termes suivants :

$$V_{intra,i} = \sum V_{liaison} + \sum V_{angle} + \sum V_{torsion} + \sum V_{non-lié} \quad (1.7)$$

1. Les paramètres de ce champ de forces sont donnés dans l'annexe A.

2. Il est possible de rendre la molécule rigide en utilisant, par exemple, la procédure SHAKE.

où : V_{liaison} décrit le potentiel de liaisons entre deux atomes voisins, V_{angle} décrit le potentiel de pliage formé par l'angle entre trois atomes successifs, V_{torsion} le potentiel de torsion du dièdre formé par quatre atomes consécutifs, *i.e* liés à travers trois liaisons. Enfin, $V_{\text{non-lié}}$ décrit les interactions entre deux atomes d'une même molécule mais qui sont séparés par plus de trois liaisons. Il a la forme d'un potentiel de Lennard-Jones décrit dans le paragraphe suivant.

Les liaisons sont modélisées par un ressort harmonique qui a la forme suivante :

$$V_{\text{liaisons}} = \frac{1}{2}k_b(r - r_0)^2 \quad (1.8)$$

où k_b correspond à la constante de force et r_0 la distance d'équilibre. Dans le champ de forces GAFF, les potentiels d'angle et de dièdre sont données par :

$$V_{\text{angles}} = \frac{1}{2}k_a(\theta - \theta_0)^2 \quad (1.9)$$

$$V_{\text{torsion}} = k_d[1 + \cos(n\phi - \delta)] \quad (1.10)$$

avec k_a et k_d les constantes de force pour respectivement les angles et les dièdres. θ_0 l'angle d'équilibre. n étant la périodicité et δ le facteur de phase.

Potentiel d'interaction intermoléculaire

Le potentiel intermoléculaire total correspond à la somme des énergies d'interaction entre les centres de force du système n'appartenant pas à la même molécule. En se plaçant dans un système d'interaction à deux corps, le potentiel intermoléculaire total est constitué

des deux termes (V_{LJ} et V_{elec}) suivants :

- Le premier terme est un terme de Lennard-Jones qui correspond à la dispersion-repulsion (attraction de van de Walls + répulsion stérique). Pour deux atomes donnés i et j , il prend la forme suivante pour $r < r_c$:

$$V_{LJ} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] \quad (1.11)$$

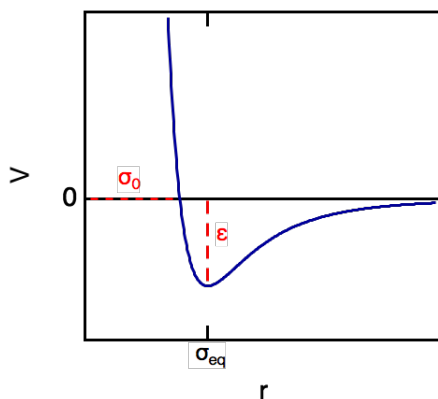


Figure 1.4 – Potentiel de Lennard-Jones.

où ϵ_{ij} et σ_{ij} correspondent respectivement à la profondeur du puits et à la distance à laquelle le potentiel intermoléculaire est *minimum*. Cela indique donc la distance *minimum* à laquelle les deux atomes peuvent se placer. Le potentiel de Lennard-Jones ainsi qu'une représentation de σ et ϵ sont montrés en figure 1.4.

- Le second terme est le potentiel électrostatique qui correspond au terme de l'énergie de Coulomb. Le calcul direct du potentiel Coulombien se fait de la manière suivante :

$$V_{elec} = \frac{Cq_iq_j}{\epsilon_0r} \quad r < r_c \quad (1.12)$$

où C est une constante de conversion énergétique, q_i et q_j sont respectivement les charges des particules i et j , ϵ_0 la constante dielectrique du vide et r la distance entre les particules i et j .

Les termes σ et ϵ sont définis pour une interaction entre deux particules. Pour obtenir les termes croisés, il existe plusieurs règles de mélange dont la règle de Lorentz-Berthelot [103] ou la règle de combinaisons géométriques. La règle de mélange de Lorentz-Berthelot utilise une loi de combinaison arithmétique pour le calcul de σ et une loi de mélange géométrique pour le calcul d' ϵ :

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii}\epsilon_{jj}} \quad (1.13)$$

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_{ii} + \sigma_{jj}}{2} \quad (1.14)$$

La règle de combinaisons géométriques, comme son nom l'indique, obtient les termes croisés en utilisant des lois de combinaisons géométriques pour σ et ϵ [104] :

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii}\epsilon_{jj}} \quad (1.15)$$

$$\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_{ii}\sigma_{jj}} \quad (1.16)$$

Le calcul de ces potentiels étant très coûteux en temps CPU (central processing unit), ils ne sont évalués directement, *i.e* dans l'espace réel, que si la distance entre les deux particules est inférieure au rayon de coupure. Dans le cas contraire, le potentiel électrostatique est calculé dans l'espace réciproque en utilisant la méthode PPPM, décrite dans la paragraphe suivant, beaucoup plus rapide. La correction appliquée aux interactions de van der Walls est détaillé par Sun [105].

Correction du potentiel aux longues distances

Le calcul du potentiel électrostatique, tel que défini ci-dessus, n'est pas exact mais seulement une valeur approchée s'arrêtant au rayon de coupure. Afin de corriger ce potentiel, il convient d'en étendre le calcul en appliquant une correction. Celui-ci se fera dans l'espace réciproque puisqu'il y converge plus rapidement que dans l'espace réel. Dans le cadre de ma thèse, la méthode PPPM a été choisie pour réaliser ces calculs. Développée par Hockney [98], la méthode PPPM répartie les charges dans un maillage en 3D pour ensuite interpoler les champs électriques du maillage vers les atomes dans l'espace réel.

L’astuce utilisée dans la méthode PPPM est de séparer en deux termes les forces entre particules :

$$F_{ij} = F_{ij}^{sr} + F_{ij}^m \quad (1.17)$$

Où F_{ij}^{sr} correspond à la partie des courtes distances variant rapidement et qui est non nulle pour seulement quelques distances interparticulaires. F_{ij}^m est la part qui varie suffisamment lentement pour être représentée dans le maillage. La méthode *particle-particle* (PP) est utilisée pour trouver la contribution totale des forces agissant à courte distance sur les particules car elle est plus précise. Tandis que la méthode *particle-mesh* (PM) est utilisée pour calculer la contribution totale des forces variant lentement car elle est plus rapide que la méthode PP. L’addition des contributions totales à courte distance et variant lentement nous donne la force totale agissant sur chaque particule et qui est utilisée pour actualiser la vitesse de chacune. Il résulte que PPPM se situe à la croisée entre les méthodes PP et PM combinant les avantages de ces deux méthodes. De plus, l’intérêt de cette méthode est qu’elle est plus rapide que la méthode PME [99, 100] utilisée par AMBER et CHARMM (Chemistry at Harvard macromolecular mechanics) dont elle est proche. En effet, le coût de la sommation d’Ewald classique est proportionnel à $N^{3/2}$ avec N le nombre de particules du système. Alors que le coût de la méthode PPPM est en $N \log N$ grâce à l’utilisation des transformées de Fourier (FFT) [106].

1.2 Méthodes de calcul des PMF

1.2.1 État de l’art

Le potentiel de force moyenne correspond à l’évolution de l’énergie libre le long d’une coordonnée de réaction [90]. Il peut être calculé depuis les configurations atomistiques obtenues *via* des simulations de type Monte-Carlo (MC) ou de type dynamique moléculaire (MD). L’obtention par simulation des profils d’énergie libre en fonction de la distance intermoléculaire permet d’avoir accès aux grandeurs d’association (K_a , $\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$).

Les méthodes les plus couramment utilisées pour le calcul de ces PMF pour les systèmes chimiques et biologiques sont les suivantes :

- Free Energy Perturbation (FEP) [107, 108]
- Thermodynamique Integration (TI) [109, 110]
- Umbrella Sampling (US) [111, 112] avec *weighted histogram analysis method* (WHAM) [113, 114]
- Force Constraint (FC) [115–118]

Les deux premières méthodes mentionnées ci-dessus (FEP et TI) sont des méthodes dites non-biaisées, c’est à dire qu’aucun potentiel ou aucune force extérieure n’est appliquée sur

le système pour l'obliger à se déplacer dans une région de l'espace donnée. A l'inverse les méthodes US et FC sont des méthodes dite biaisées. En effet, dans le cas de la méthode US, un biais de type umbrella (biais sur le potentiel) est appliqué sur le système et pour la méthode FC il s'agit d'un biais de type contraint.

Au laboratoire, les simulations de type MD ont déjà été largement utilisées pour étudier différents édifices supramoléculaires dans l'eau [86, 119–122]. Il s'agissait d'examiner la structure précise de ces complexes en solution aqueuse et de quantifier les énergies d'associations. Ces méthodes ont permis de compléter des mesures expérimentales afin d'obtenir une interprétation microscopique en associant autant que possible les calculs de grandeurs thermodynamiques. C'est à partir de l'analyse du profil du PMF que les grandeurs d'association (K_a , $\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$) ont été calculées. Plus récemment, cette méthodologie a également été appliquée afin d'expliquer les différences d'association en milieu homogène et hétérogène pour un système modèle, le complexe d'insertion constitué par la β -cyclodextrine et le ferrocène-méthanol dans l'eau [87, 123, 124]. Ce sont les méthodes FEP et TI qui ont été utilisées pour le calcul de ces PMF. Cependant, elles nécessitent des temps de simulation long et donc un coût élevé en temps de calcul. Une grande statistique est requise pour une configuration donnée (*i.e* pour une distance de séparation donnée entre les deux molécules) pour calculer le PMF.

Shinto *et al.* [125] ont reporté des PMF pour l'association (Me, Me) et la formation de la paire d'ions $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ dans l'eau en utilisant treize modèles différents pour l'eau³ ainsi que différentes méthodes pour l'obtention du PMF. Ils ont observé des différences significatives pour les positions des *minima* et *maxima* ainsi que pour les barrières énergétiques selon le modèle utilisé. Trzesniak *et al.* [126] ont également obtenu des divergences significatives des profils du PMF pour l'association (Me, Me) dans l'eau en fonction de la méthode utilisée pour le calcul du PMF. Ils ont comparé douze jeux de paramètres afin de calculer les PMF. Chaque jeu de paramètres correspond à une combinaison donnée entre le type d'échantillonnage (non-biaisé, biais de type umbrella ou biais contraint), la façon de calculer le PMF (densité d'état ou force moyenne) et les types de coordonnées (interne ou cartésienne). Ces résultats indiquent donc que les PMF sont fortement dépendants de la méthodologie utilisée, des modèles et des paramètres d'entrée.

Nous avons donc entrepris un travail méthodologique de comparaison des quatre méthodes suivantes :

- Deux méthodes non-biaisées : TI et finite difference thermodynamic integration (FDTI).
- Une méthode où le biais est de type umbrella : US avec WHAM [113, 114].
- Une méthode où le biais est contraint : adaptive biasing force (ABF) [127].

Ces méthodes sont décrites dans la section 1.2.2. Elles ont été testées sur les deux systèmes de références (Me, Me) et $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ [125, 126]. Pour chacune des méthodes, nous

3. ST2, MCY, TIP4P, TIP3P, SPC, SPC/E, one-site, ST4, WK, P-SPC, P-SRWK, FQ-TIP4P et SK

avons calculé les propriétés thermodynamiques et nous les avons comparées à celles trouvées dans la littérature. Pour compléter cette étude, nous nous sommes également intéressés à un système déjà étudié au laboratoire, le complexe d'insertion formé entre le p-sulfonatocalix[4]arène (C4S) et le tétraméthylammonium (Me_4N) et pour lequel les grandeurs d'association sont parfaitement connues [120]. Les protocoles de simulation ainsi que les champs de forces utilisés se trouvent dans les annexes A et B.

1.2.2 Méthode de calcul des grandeurs thermodynamiques

Soit un système contenant N particules. La fonction de partition Q_{NVT} de ce système dans l'ensemble NVT est donnée par :

$$Q_{NVT} = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \int \exp\{-\beta H(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)\} d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (1.18)$$

avec $\beta = \frac{1}{k_B T}$, H correspond à l'hamiltonien et h la constante de Planck. \mathbf{r} correspond au vecteur position et \mathbf{p} au vecteur quantité de mouvement des atomes du système.

Kirkwood [90] définit le PMF comme étant le potentiel qui donne la force moyenne de toutes les particules $n+1$ à N du système agissant sur une particule j . Ce potentiel est calculé pour toutes les configurations en gardant fixe les positions des particules 1 à n pour chacune des configurations.

$$-\nabla W^n = \frac{\int -\nabla_j V \exp\{\beta V\} d\mathbf{r}_{n+1} \dots d\mathbf{r}_N}{\int \exp\{\beta U\} d\mathbf{r}_{n+1} \dots d\mathbf{r}_N} \quad (1.19)$$

où $-\nabla W^n$ est la force moyenne, W^n le potentiel de force moyenne. Si on ne considère que deux atomes, il vient :

$$-\nabla W^2 = \frac{\int -\nabla_j V \exp\{\beta V\} d\mathbf{r}_3 \dots d\mathbf{r}_N}{\int \exp\{\beta V\} d\mathbf{r}_3 \dots d\mathbf{r}_N} \quad (1.20)$$

De manière plus générale, le potentiel de force moyenne est principalement utilisé afin de suivre l'évolution de l'énergie libre le long d'une coordonnée de réaction ξ pour un système. Cette coordonnée de réaction, pour un système donné, dépend à la fois de la quantité de mouvement et de la coordonnée des différents atomes. Dans la suite de notre manuscrit, nous utiliserons la notation $A(\xi)$ pour l'énergie libre.

Thermodynamic Integration (TI) et Finite Difference Thermodynamic Integration (FDTI)

Considérons que la coordonnée de réaction ξ ne dépende que de \mathbf{r} . La fonction de partition pour un ξ donné devient :

$$Q_{NVT}(\xi) = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \exp\{-\beta V(\xi)\} d\xi \quad (1.21)$$

Nous pouvons maintenant exprimer l'énergie libre le long de la coordonnée de réaction ξ en utilisant la fonction de partition :

$$A(\xi) = -k_B T \ln Q_{NVT}(\xi) \quad (1.22)$$

Soit d la distance entre deux particules⁴. Définissons un paramètre de couplage $\lambda \in [0,1]$, et la relation suivante :

$$d(\lambda) = (1 - \lambda)d(0) + \lambda d(1) \quad (1.23)$$

avec $d(0)$ la plus longue distance et $d(1)$ la plus courte. Pour les méthodes TI/FDTI la différence d'énergie libre $\Delta A(\xi)$ entre deux états 0 et 1 s'exprime par l'intégrale suivante :

$$\Delta A_{TI/FDTI}(\xi, \lambda) = \int_0^1 \frac{dA(\xi, \lambda)}{d\lambda} d\lambda \quad (1.24)$$

Par convention, nous avons choisi de fixer à zéro le profil du PMF pour les grandes distances *i.e* $\Delta A(d(0)) = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$. En combinant les équations 1.21 et 1.22 nous pouvons exprimer $\frac{dA(\xi, \lambda)}{d\lambda}$ comme suit :

$$\begin{aligned} \frac{dA(\xi, \lambda)}{d\lambda} &= \frac{\int \frac{\partial V(\xi, \lambda)}{\partial \lambda} \exp\{-\beta V(\xi, \lambda)\} d\xi}{\int \exp\{-\beta V(\xi, \lambda)\} d\xi} \\ &= \left\langle \frac{\partial V(\xi, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} \end{aligned} \quad (1.25)$$

En injectant l'équation 1.25 dans équation 1.24, on obtient :

$$\Delta A_{TI/FDTI}(\xi, \lambda) = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial V(\xi, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad (1.26)$$

avec ξ la coordonnée de réaction, $V(\xi, \lambda)$ l'énergie potentiel correspondant à l'état λ et qui dépend de la coordonnée de réaction ξ . Afin de calculer la dérivée du potentiel, nous avons choisi d'appliquer la technique de la différence finit entre $V(\xi, \lambda)$ (que nous appellerons système de référence) et $V(\xi, \lambda \pm \delta\lambda)$ (que nous appellerons système perturbé). Si l'on choisit la direction "avant" (F), correspondant à $+\delta\lambda$, la dérivée du potentiel devient :

$$\left\langle \frac{\partial V(\xi^k, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda, F} = \left\langle \frac{V(\xi^k, \lambda + \delta\lambda) - V(\xi^k, \lambda)}{\delta\lambda} \right\rangle_{\lambda} \quad (1.27)$$

4. Dans le cas de deux molécules, il s'agit de la distance entre les centres de masse de chacune des molécules.

Et si, à l'inverse, on choisit la direction "arrière" (B), correspondant à $-\delta\lambda$, la dérivée du potentiel devient :

$$\left\langle \frac{\partial V(\xi^k, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda, B} = \left\langle \frac{V(\xi^k, \lambda) - V(\xi^k, \lambda - \delta\lambda)}{\delta\lambda} \right\rangle_{\lambda} \quad (1.28)$$

Il est possible de prouver que si λ est suffisamment petit les directions F et B mènent aux mêmes résultats. Pour la méthode FDTI, la dérivée partielle par rapport à λ se calcule en utilisant le formalisme suivant :

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{\partial V(\xi^k, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda, C} &= \frac{\partial G(\lambda)}{\partial \lambda} \approx \frac{\Delta G(\lambda)}{\delta\lambda} \\ &= -\frac{k_B T}{2\delta\lambda} \ln \left\langle \exp \left[-\frac{V(\xi^k, \lambda + \delta\lambda) - V(\xi^k, \lambda - \delta\lambda)}{k_B T} \right] \right\rangle \end{aligned} \quad (1.29)$$

L'intégration sur λ est ici assurée en utilisant la méthode trapézoïdale consistant à calculer de façon approchée l'intégrale par interpolation linéaire par intervalle. Dans nos travaux, nous avons fait un choix linéaire par intervalle, que nous avons fixé à 0.1 Å.

Umbrella Sampling (US)

Repartons maintenant de l'équation 1.22 et exprimons la différence d'énergie libre le long de la coordonnée de réaction ξ en utilisant la moyenne de la fonction de distribution $\langle \rho(\xi) \rangle$.

$$\Delta A(\xi) = \Delta A(\xi^*) - k_b T \ln \left[\frac{\langle \rho(\xi) \rangle}{\langle \rho(\xi^*) \rangle} \right] \quad (1.30)$$

où $\Delta A(\xi^*)$ et $\langle \rho(\xi^*) \rangle$ sont deux valeurs de références arbitraires. La moyenne de la fonction de distribution peut s'écrire sous la forme :

$$\langle \rho(\xi) \rangle = \frac{\int d\mathbf{r} \delta(\xi'(\mathbf{r}) - \xi) \exp(-\beta V(\mathbf{r}))}{\int dR \exp(-\beta V(\mathbf{r}))} \quad (1.31)$$

Lors de l'obtention des profils du PMF, la présence d'une barrière d'énergie peut fausser le résultat en empêchant un échantillonnage correct de la coordonnée de réaction sur des temps de simulation acceptables. Pour éviter toute difficulté plusieurs méthodes spécifiques ont été développées. L'une d'entre elles est la technique d'Umbrella Sampling (US) conçue par Torrie et Valleau [111]. Cette méthode consiste à introduire un potentiel biaisé afin de forcer le système à rester dans une région particulière.⁵ Le but d'une telle méthode est d'augmenter l'échantillonnage dans la zone considérée. Ce procédé est répété pour chaque échantillon k le long de la coordonnée de réaction. Le potentiel biaisé V_k^b

5. Chaque région est alors considérée comme un échantillon et indiquée k .

pour un échantillon peut s'écrire de la façon suivante :

$$\begin{aligned} V_k^b(\xi, \mathbf{r}) &= V_{0 \rightarrow 1}(\mathbf{r}) + a_k(\xi) \\ &= V_{0 \rightarrow 1}(\mathbf{r}) + K_k(\xi - \xi_k)^2 \end{aligned} \quad (1.32)$$

avec $a_k(\xi)$ ⁶ qui est un potentiel biaisé artificiel défini pour un échantillon k et $V(\mathbf{r})$ l'énergie potentiel résultant de la transformation entre les états 0 et 1. Pour une fenêtre donnée, la valeur obtenue correspond à une petite partie du PMF. Afin d'obtenir l'intégralité du profil du PMF, il est nécessaire de réaliser une simulation biaisée sur chacune des fenêtres. Pour une fenêtre donnée on a :

$$\Delta A(\xi)_k^u = \Delta A(\xi^*) - k_B T \ln \left[\frac{\langle \rho(\xi)_k^b \rangle}{\langle \rho(\xi^*) \rangle} \right] - a_k(\xi) + A_k \quad (1.33)$$

où $\langle \rho(\xi)_k^b \rangle$ est la fonction de distribution biaisée pour l'échantillon k . A_k est l'énergie libre de l'échantillon k correspondant à l'introduction du potentiel biaisé $a_k(\xi)$. Chacun des échantillons est combiné afin d'obtenir le profil du PMF. C'est lors de cette étape qu'apparaît la difficulté majeure de la technique US. En effet, l'énergie libre A_k de l'échantillon k n'est pas connue. Traditionnellement, A_k est donc obtenu en ajustant le potentiel V_k^b de plusieurs échantillons adjacents jusqu'à ce que l'énergie libre de chaque échantillon se recouvrant converge vers la même valeur. Néanmoins, cette méthode présente de nombreux désavantages tels qu'un temps de calcul particulièrement long et une erreur systématique sur le résultat final qui croît avec le nombre d'échantillons.

Plusieurs méthodes ont été conçues afin de palier ces problèmes [113, 114, 128, 129]. Dans le cadre de nos travaux, nous avons choisi d'utiliser la méthode WHAM. On peut montrer que la distribution de probabilité optimale⁷ $\rho_0(\mathbf{r})$ est donnée par la relation suivante :

$$\rho_0(\mathbf{r}) = C \sum_{i=1}^M \frac{n_i}{\sum_{j=1}^M n_j \exp\{-\beta[a_j(\mathbf{r}) - A_j]\}} \rho_i^{(b)}(\mathbf{r}) \quad (1.34)$$

avec C une constante, M le nombre total de échantillons, A_j l'énergie libre associée au potentiel biaisé $a_j(\mathbf{r})$, $\rho_i^{(b)}$ un jeu de distribution de probabilité biaisé pour la i^{me} simulation, n_i le nombre de jeux de coordonnées utilisées.

Afin d'obtenir un profil du PMF, nous commençons par calculer la fonction de distribution optimale pour un facteur de couplage λ donné par la relation :

$$\rho(\mathbf{r}, \lambda) = \rho_0(\mathbf{r}) \exp\{-\beta[\lambda V_0(\mathbf{r}) - A(\lambda)]\} \quad (1.35)$$

6. Le choix du potentiel biaisé artificiel fait ici n'est pas unique. D'autres peuvent être envisagés.

7. Dans le cas , toujours, où ξ ne dépende que de \mathbf{r} .

Or l'expression de $\exp\{\beta A(\lambda)\}$ est donnée par la formule suivante :

$$\begin{aligned}
\exp\{\beta A(\lambda)\} &\equiv \int dr \exp\{-\beta\lambda V_0(\mathbf{r})\} \\
&= \int dr \sum_{i,j=1}^M \frac{n_{ij} \exp\{-\beta\lambda V_0(\mathbf{r})\}}{\sum_{k,l=1}^M n_{kl} \exp\{-\beta[V_{kl}(\mathbf{r}) - A_{kl}]\}} \rho_{ij}^{(b)} \\
&= \sum_{i,j=1}^M \sum_{p=1}^{n_{i,j}} \frac{\exp\{-\beta\lambda V_0(\mathbf{r}_{ij,p})\}}{\sum_{k,l=1}^M n_{kl} \exp\{-\beta[V_{kl}(\mathbf{r}_{ij,p}) - A_{kl}]\}} \quad (1.36)
\end{aligned}$$

En combinant les équations 1.35 et 1.36 nous obtenons l'histogramme normalisé :

$$\begin{aligned}
\rho(\xi, \lambda) &= \int dr \rho(\mathbf{r}, \lambda) \delta(\xi - \xi'(\mathbf{r})) \\
&= \sum_{i,j=1}^M \sum_{p=1}^{n_{i,j}} \frac{\exp\{-\beta[\lambda V_0(\mathbf{r}_{ij,p}) - A(\lambda)]\}}{\sum_{k,l=1}^M n_{kl} \exp\{-\beta[V_{kl}(\mathbf{r}_{ij,p}) - A_{kl}]\}} \delta(\xi - \xi'(\mathbf{r}_{ij,p})) \quad (1.37)
\end{aligned}$$

Au final, nous pouvons exprimer le PMF pour un λ particulier comme :

$$\Delta A(\xi, \lambda) = -k_B T \ln[\rho(\xi, \lambda)] \quad (1.38)$$

Afin d'obtenir le PMF dans son ensemble, nous répéterons ces étapes le long de λ .

Adaptive Biasing Force (ABF)

Enfin, la troisième méthode étudiée est la méthode Adaptive Biasing Force (ABF). La méthode ABF est une méthode basée sur la force moyenne [127, 130]. De la même façon que pour la méthode US, la coordonnée de réaction ξ est divisée en M échantillons. La force moyenne pour un échantillon k est définie comme suit :

$$F_\xi^k = \frac{1}{n^k(M_{step})} \sum_{l=1}^{n^k(M_{step})} \frac{d}{dt} \left(m_\xi \frac{d\xi}{dt} \right) (x_l^k) \quad (1.39)$$

avec ξ la coordonnée de réaction, M_{step} le nombre de pas, $n^k(M_{step})$ le nombre d'échantillon obtenu pour l'échantillon k . La force moyenne est évaluée pour chaque échantillon k le long de la coordonnée de réaction ξ . Ensuite, une force extérieure égale à $-F_\xi^k$ est appliquée sur le système pour annuler la force moyenne. Après une courte période d'équilibration la force moyenne agissant sur le système est proche de 0 (donc biaisée). Cela permet d'éviter les barrières d'énergie élevées et augmente l'efficacité d'échantillonnage le long de la coordonnée de réaction en le rendant uniforme. Il suffit ensuite de reconstruire l'énergie libre en calculant sa dérivé :

$$\langle F_\xi | \xi^* \rangle = - \frac{dA(\xi^*)}{d\xi} \quad (1.40)$$

L'énergie libre $\Delta A_{a \rightarrow b}$ le long de la coordonnée de réaction ξ entre deux états a et b est obtenue en intégrant la force biaisée totale :

$$\Delta A_{a \rightarrow b} = - \int_{\xi_a}^{\xi_b} F_\xi d\xi \approx - \frac{\xi_b - \xi_a}{k_{max}} \sum_{k=1}^{k_{max}} F_\xi(M_{step,k}) \quad (1.41)$$

avec k_{max} le nombre total d'échantillons. La méthode ABF est utilisée pour augmenter l'efficacité de l'échantillonnage. Cette méthode est particulièrement efficace dans le cas où il y a de fortes barrières énergétiques à passer. Contrairement aux méthodes TI/FDTI et US, ABF ne nécessite pas de connecter entre-elles différentes fenêtres (*i.e* échantillon k) car le biais est estimé localement.

Néanmoins, si l'échantillonnage est insuffisant pour un échantillon k donné (typiquement en début de simulation), il est possible d'observer des effets de non-équilibre dû à la faible estimation de $\langle F_\xi | \xi^* \rangle$ ce qui conduit à l'application d'un mauvais biais. Pour éviter ces effets, nous multiplions la force moyenne F_ξ^k par une fonction $R(n^k(M_{step})) = \min(1, n^k(M_{step})/n_0)$. En pratique, nous prenons $n_0 = 200$. De cette façon, la force moyenne pour un échantillon k devient

$$F_\xi^k = \frac{R(n^k(M_{step}))}{n^k(M_{step})} \sum_{l=1}^{n^k(M_{step})} \frac{d}{dt} (m_\xi \frac{d\xi}{dt})(x_l^k) \quad (1.42)$$

1.2.3 Association (Me, Me) dans l'eau

La figure 1.5 montre les profils du PMF obtenus lors de l'association (Me, Me) dans l'eau. La figure 1.5a compare les PMF calculés avec les méthodes TI et FDTI sur le même jeu de configurations. Les courbes ainsi obtenues confirment que ces deux méthodes mènent au même profil à la condition que le recouplement entre le système de référence et celui perturbé soit bon. Ceci est toujours le cas quand le paramètre $\delta\lambda$ est suffisamment petit pour respecter le principe de réversibilité. D'après ce principe il est possible de repasser de l'état perturbé à l'état de référence en parcourant les mêmes états intermédiaires et chaque état intermédiaire est une suite continue d'états d'équilibre. Rappelons aussi que les méthodes TI et FDTI utilisent le même bagage théorique à ceci prêt que le calcul de la dérivée diffère légèrement.

Docherty *et al.* [131] et Conde et Vega [132] ont montré l'incapacité des règles de mélange de Lorentz-Berthelot à reproduire, d'une part, le potentiel chimique expérimental et, d'autre part, la coexistence des trois phases du méthane. De ce fait, nous avons choisi de comparer ces règles de mélange avec les règles de mélange géométrique afin d'en mesurer l'impact sur les profils du PMF. La figure 1.5b présente les PMF calculés avec les méthodes FDTI, US et ABF en utilisant deux règles de combinaisons différentes (Lorentz-Berthelot et géométriques). Nous pouvons observer que toutes les courbes pointillées et pleines sont

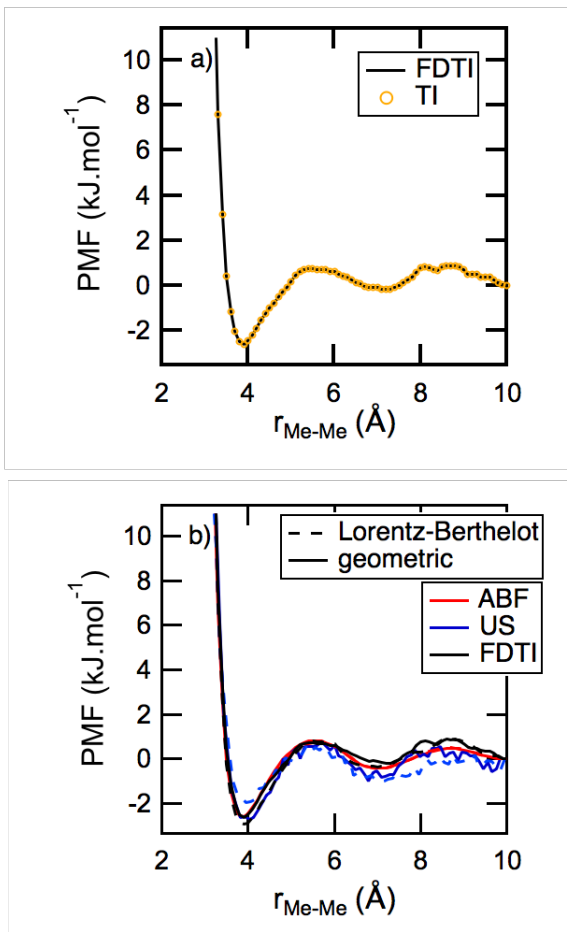


Figure 1.5 – a) Profil du PMF obtenu pour l'association (Me, Me) dans l'eau à 300 K calculé avec les méthodes TI et FDTI en utilisant la règles de combinaisons géométriques. b) Profil du PMF obtenu pour l'association (Me, Me) dans l'eau à 300 K calculé avec les méthodes FDTI, ABF et US en utilisant les règles de combinaisons géométriques et de Lorentz-Berthelot.

le premier *minimum*. Une différence de 0.1 kJ mol^{-1} est observée entre les méthodes ABF/US et TI/FDTI pour le premier *maximum*. La différence est de l'ordre de 0.8 kJ mol^{-1} entre les méthodes TI/FDTI et la méthode US pour le second *minimum*. À partir de ces valeurs de *minima* et *maxima* énergétiques, il est possible de calculer les énergies d'interaction qui correspondent aux valeurs de CSP pour "Contact Solute Pair" et de SSSP pour "Solvent Separated Solute Pair". Ces valeurs ainsi que celles issues de la littérature pour le même système (Me, Me) sont répertoriées dans le tableau 1.1. La CSP est plus faible en énergie que la SSSP. Ces résultats sont en bon accord avec ceux de la littérature, les PMF présentant les mêmes caractéristiques. Nous montrons aussi que la position des *minima* et *maxima* ne dépend pas de la règle de mélange.

Pour les méthodes TI et FDTI, chaque point du profil du PMF correspond à un simulation indépendante. Chacune de ces simulations a donc nécessité une phase d'équilibration, alors que pour les méthodes US et ABF, une seule simulation est nécessaire pour l'obt-

parfaitement superposées. La première conclusion que nous pouvons donc donner est que l'utilisation des règles de mélange arithmétique ou géométrique pour le calcul de σ n'influe pas de manière significative sur la forme des PMF.

Les différentes méthodes FDTI, US et ABF nous permettent de retrouver des PMF similaires en ce qui concerne la position des *extrema* dont les valeurs sont reportées dans le tableau 1.1. Notons que les valeurs d'*extrema* que nous obtenons sont en parfait accord avec celles trouvées dans la littérature pour l'utilisation des méthodes Statistical Perturbation Theory (SPT), Thermodynamic Perturbation Method (TPM), US et FEP.

Les valeurs des barrières énergétiques sont données dans le tableau 1.2. Pour tous les *minima* et *maxima* observés, nous notons que les barrières énergétiques sont très proches quelque soit la méthode utilisée pour l'obtention du profil du PMF. Nous observons, entre autres, une différence *maximum* de 0.1 kJ mol^{-1} entre les méthodes TI/FDTI et la méthode US pour

ention du PMF (*i.e.* une seule phase d'équilibration). En effet, ces méthodes ont des techniques d'échantillonnage plus poussées.⁸ Les méthodes US et ABF ont donc été moins coûteuses en temps de calcul que les méthodes TI et FDTI. Elles présentent donc une alternative intéressante à l'utilisation des méthodes TI et FDTI.

Pour étudier l'organisation structurale de l'eau autour du méthane, nous avons représenté les fonctions de distributions radiales (RDF) entre la molécule de méthane et les atomes d'oxygène (Ow) des molécules d'eau sur la figure 1.6a. Ces RDF ont été calculés pour trois distances méthane-méthane (r_{Me-Me}) différentes. Les distances choisies correspondent aux trois positions des *extrema* donnés dans le tableau 1.1. Nos RDF sont très proches de ceux obtenus par Swaminathan *et al.* [133]. Les valeurs des *minima* et *maxima* sont données dans le tableau 1.3. Le premier *maximum* correspond à la première sphère d'hydratation et le second à la seconde sphère. On observe que la distance entre les molécules de méthane a un faible impact sur le premier *maximum* et pratiquement aucun sur le deuxième. Lorsque la distance entre les molécules de méthane diminue, on observe moins d'eau (la hauteur du pic diminue, le méthane remplace l'eau dans la première sphère d'hydratation)

Pour compléter cette étude, nous avons calculé la distribution angulaire θ_{Me-H_2O-Me} entre les deux molécules de méthane et la molécule d'eau la plus proche (figure 1.6b). Nous avons choisi la molécule d'eau la plus proche comme étant celle ayant la distance d_θ la plus faible. Nous définissons d_θ comme étant la distance, entre le centre de masse d'une molécule d'eau (CM_{H_2O}) et le segment de droite entre les deux molécules de méthane. La distribution θ_{Me-H_2O-Me} a été calculée sur mille configurations et moyennée par le nombre total de configurations. Contrairement au RDF, la distribution angulaire est directement dépendante de la distance entre les deux molécules de méthane. En effet,

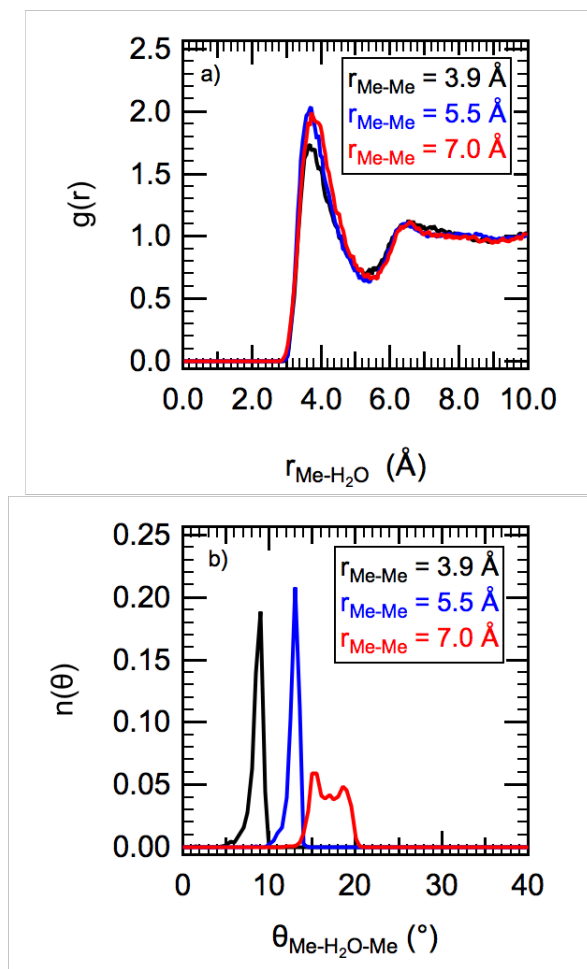


Figure 1.6 – a) Fonctions de distributions radiales des molécules de méthane avec l'atome Ow et b) distributions de l'angle θ_{Me-H_2O-Me} calculées pour trois distances de séparation r_{Me-Me} (3.9, 5.5 et 7.0 Å).

8. Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que plus il y a de point dans le profil du PMF plus le gain de temps est grand.

TABLE 1.1 – Positions des *extrema*, CSP et SSSP obtenus pour l’association (Me, Me) dans l’eau.

Methodes	Ensemble ^a	r_{min1} ^b	r_{max} ^b	r_{min2} ^b	CSP ^c	SSSP ^c	Ref
SPT	NPT-MC	4.0	5.4	6.2	3.8	2.1	[134]
TPM	NPT-MC	3.8	5.6	7.1	4.2	1.3	[135]
US	NVT-MD	3.9	5.3	8.1	2.2	1.3	[136]
FEP	NPT-MC	3.9	5.6	7.2	3.8	2.4	[137]
TI		4.0	5.5	7.2	3.1	2.0	
FDTI	NPT-MD	4.0	5.5	7.2	3.1	2.0	Cette thèse
US		4.0	5.7	6.8	3.5	1.8	
ABF		3.9	5.6	7.1	3.5	1.2	

^a NVT, NPT représentent respectivement les ensembles canonique et isotherme-isobare. De plus, nous indiquons dans cette même colonne le type de simulation utilisé (MD ou MC); ^b Å; ^c kJ.mol⁻¹.

TABLE 1.2 – Barrières énergétiques obtenues à partir de nos PMF pour l’association (Me, Me) dans l’eau.

Method	1 ^{er} <i>minimum</i> ^a	1 ^{er} <i>maximum</i> ^a	2 nd <i>minimum</i> ^a
TI	-2,6	0.7	-0,2
FDTI	-2,6	0.7	-0,2
US	-2,7	0.8	-1,0
ABF	-2,6	0.8	-0,4

^a kJ.mol⁻¹.

nous observons trois *maxima*, le premier à 9° pour $r_{Me-Me} = 3.9$ Å, le second à 13° pour $r_{Me-Me} = 5.5$ Å et le dernier à 18° pour $d_{Me-Me} = 7.0$ Å moins bien défini.

Si nous comparons les courbes du PMF (figure 1.5) et de RDF (figure 1.6a), nous remarquons que les *maxima* du RDF correspondent aux *minima* du PMF (CSP). Ainsi, du PMF nous apprenons que l’énergie libre est plus faible lorsqu’une molécule de méthane s’insère dans la première sphère d’hydratation d’une autre molécule de méthane. Le faible changement dans la hauteur du pic pour le RDF nous montre que cette insertion n’impacte que très légèrement le nombre de molécules d’eau dans cette sphère. Nous pouvons donc en déduire que les molécules d’eau se réorganisent autour de la molécule de méthane. Ceci est en accord avec la distribution angulaire représentée figure 1.6b. En effet, nous constatons que lorsque la distance r_{Me-Me} diminue, l’angle $\theta_{Me..H_2O..Me}$ est plus petit.

1.2.4 Association (Na⁺..Cl⁻) dans l’eau

La figure 1.7 présente les PMF calculés pour la formation de la paire d’ions Na⁺..Cl⁻. Les positions des *minima* et des *maxima* sont reportées dans le tableau 1.4. La courbe du PMF obtenue par la méthode US se trouve au dessus de celles calculées par les méthodes

TABLE 1.3 – *extrema* des profils du RDF pour l’association (Me, Me) et la formation de la paire d’ions $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ dans l’eau.

System	r_{max1}^a	r_{min1}^a	r_{max2}^a	r_{min2}^a
Me	3.7	5.3	6.8	8.9
Na^+	2.4	3.3	4.5	5.6
Cl^-	3.2	3.8	5.0	6.1

Units : $^a \text{\AA}$.

TABLE 1.4 – Position des *extrema* du PMF, CSP et SSSP obtenus pour la formation de la paire d’ions $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ dans l’eau.

Methode	Ensemble ^a	r_{min1}^b	r_{max}^b	r_{min2}^b	CSP ^c	SSSP ^c	Ref
NB	NVE-MD	2.8	3.6	5.2	6.2	13.2	[138]
IET ^d	NVT-MD	2.7	3.4	5.0	13.8	8.4	[139]
TI	NVT-MD	2.8	3.6	4.9	12.0	6.4	[140]
TI		2.7	3.6	4.8	12.74	7.56	
FDTI	NPT-MD	2.7	3.6	4.8	12.73	7.57	Cette thèse
US		2.7	3.5	5.1	12.02	8.61	
ABF		2.7	3.6	4.7	13.29	6.41	

^a NVE, NPT représentent les ensembles micro-canonique et isotherme-isobare ; ^b \AA ; ^c kJ.mol^{-1} ; ^d Integral Equation Techniques.

TI et ABF. Comme pour l’association (Me, Me), le choix des règles de mélange n’impacte pas de manière significative sur la forme du PMF. Les positions des *extrema* obtenues avec les méthodes TI/FDTI, US et ABF coïncident parfaitement entre elles et sont en accord avec celles trouvées dans la littérature [125, 138–140].

Les valeurs énergétiques des *extrema* sont regroupées dans le tableau 1.5. Une bonne cohérence des énergies obtenues pour les quatre méthodes est observée. Cependant, on note pour la méthode US une différence assez marquée de l’ordre de 4 kJ mol^{-1} avec la méthode ABF pour le premier *minimum*. Les valeurs de CSP et de SSSP déduites de ces PMF sont répertoriées dans le tableau 1.4. Nous obtenons des valeurs de CSP plus grande que celles de SSSP, quelle que soit la méthode utilisée. Ce résultat diffère de celui obtenu par Geissler *et al.* [138]. Ceci peut s’expliquer par le fait que les ensembles statistiques et la méthode pour le calcul du PMF sont différents. Cependant, on trouve

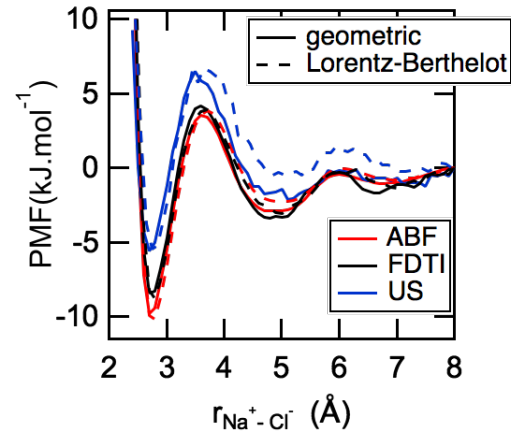


Figure 1.7 – Profils du PMF pour la formation de la paire d’ions $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ dans l’eau en utilisant les méthodes FDTI, US et ABF pour les règles de combinaisons géométriques et de Lorentz-Berthelot.

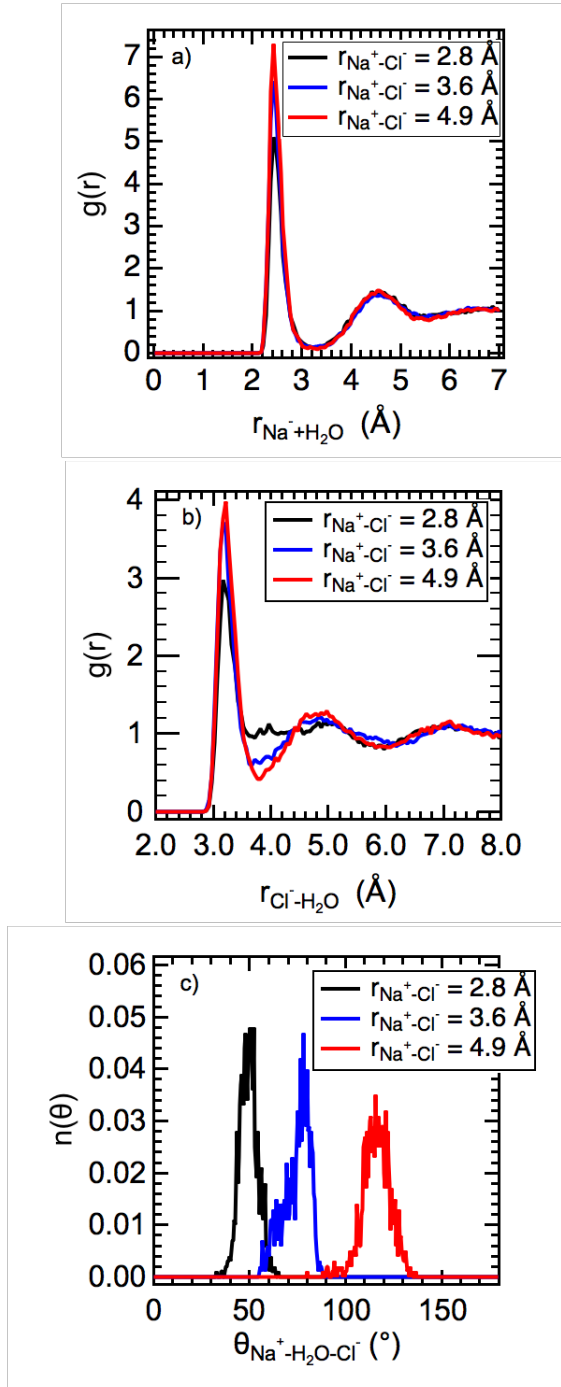


Figure 1.8 – Fonctions de distribution radiale entre a) Na^+ et Ow; b) Cl^- et Ow. c) Distributions de l’angle $\theta_{\text{Na}^+\text{..H}_2\text{O}..\text{Cl}^-}$ obtenues pour trois distances $r_{\text{Na}^+\text{..Cl}^-}$ (2.8, 3.6 et 4.9 Å).

structuration en trois couches d’hydratation s’atténue au fur et à mesure que la distance $r_{\text{Na}^+\text{..Cl}^-}$ diminue. On observe même la disparition de la deuxième couche d’hydratation pour un $r_{\text{Na}^+\text{..Cl}^-}$ de 2.8 Å (figure 1.8b).

La figure 1.8c présente la distribution angulaire pour l’angle $\theta_{\text{Na}^+\text{..H}_2\text{O}..\text{Cl}^-}$ entre Na^+ , la molécule de H_2O la plus proche et Cl^- . Cet angle est défini comme dans l’étude (Me, Me). La distance d_θ correspond à la distance entre $\text{CM}_{\text{H}_2\text{O}}$ et le centre du segment de

dans la littérature d’autres résultats en parfait accord avec notre observation [139, 140].

La figure 1.8 présente les profils de RDF obtenus entre les atomes Ow et les ions Na^+ (figure 1.8a) et Cl^- (figure 1.8b). Les *minima* et *maxima* de chacun de ces RDF sont donnés dans le tableau 1.3. Comme pour l’étude de l’association (Me, Me), nous avons calculé les RDF pour différentes distances de séparation ($r_{\text{Na}^+\text{..Cl}^-}$) entre les ions Na^+ et Cl^- . Les distances choisies correspondent aux *extrema* obtenus pour le PMF de la formation de la paire d’ions $\text{Na}^+\text{..Cl}^-$. Ces RDF permettent d’obtenir des informations sur la distribution des atomes Ow autour des ions Na^+ et Cl^- . Les courbes que nous obtenons sont très proches de celles obtenues par Belch *et al.* [141].

On observe trois couches d’hydratation autour de Cl^- et seulement deux autour de Na^+ . Notons, aussi, que la première couche d’oxygène apparaît pour une distance plus courte pour Na^+ que Cl^- qui s’explique par le fait que Na^+ est plus petit que Cl^- et qu’il est chargé positivement. L’inverse aurait été observé pour un profil de RDF calculé sur les hydrogènes comme montré par Belch *et al.*.

Nous remarquons que la distance $r_{\text{Na}^+\text{..Cl}^-}$ a un effet plus marqué sur le profil obtenu pour Cl^- que pour Na^+ . La structu-

droite entre les ions Na^+ et Cl^- . La distribution angulaire est fortement dépendante de la distance $r_{\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-}$. Lorsque $r_{\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-}$ augmente, la distribution angulaire augmente également. Pour $r_{\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-} = 2.8 \text{ \AA}$ on note $\theta_{\text{Na}^+ \dots \text{H}_2\text{O} \dots \text{Cl}^-} = 50^\circ$ alors que pour $r_{\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-} = 4.9 \text{ \AA}$ le pic se trouve décalé à 115° . Les molécules d'eau se réorganisent dans les sphères d'hydratation lorsque la distance $r_{\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-}$ diminue.

TABLE 1.5 – Barrières énergétiques obtenus de nos PMF pour la formation de la paire d'ions $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ dans l'eau.

Method	1 ^{er} minimum ^a	1 ^{er} maximum ^a	2 nd minimum ^a
TI	-8,4	4.3	-3.3
FDTI	-8,4	4.3	-3.3
US	-5,6	6.5	-2.2
ABF	-9,8	3.5	-2.9

^a $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

1.2.5 Association (C4S, Me_4N) dans l'eau

La méthode ABF a également été appliquée à l'étude de l'interaction entre un calix[4]arène et le tétraméthylammonium (Me_4N), dans l'eau. Le PMF ainsi obtenu est comparé avec celui de Ghoufi et Malfreyt [120]. Ghoufi *et al.* ont utilisé la méthode de Free Energy Perturbation (FEP). Cette méthode permet de calculer la différence d'énergie libre (ΔA) entre deux états A et B en passant par une succession de N_w états intermédiaires dont l'énergie peut être calculée par une combinaison linéaire de l'énergie de l'état A et de l'état B.

En plus du choix de la méthode, les conditions de simulation de Ghoufi *et al.* étaient différentes en ce qui concerne le modèle de l'eau (TIP3P), les règles de mélange Lorentz-Berthelot et le traitement des interactions électrostatiques à longue portée (somme d'Ewald). Nous pouvons cependant voir que les PMF obtenus (1.10) sont très proches. La présence d'un puits traduit

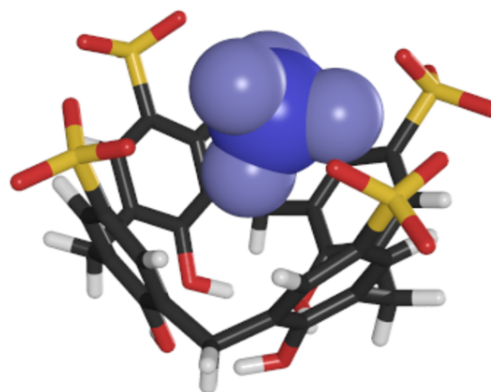


Figure 1.9 – Association (C4S, Me_4N) pour la distance d'équilibre $r_{\text{min}} = 2.0 \text{ \AA}$.

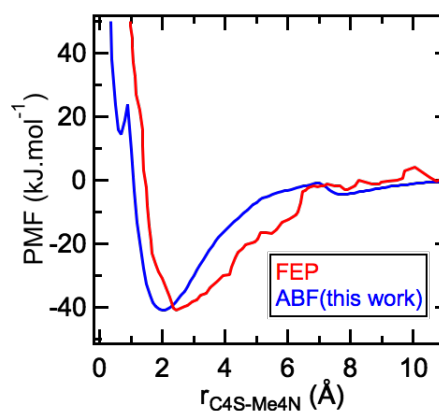


Figure 1.10 – Profils du PMF pour l'association (C4S, Me_4N) obtenus avec ABF et FEP. Le profil obtenu par la méthode FEP est extrait des travaux de Ghoufi *et al.* [120].

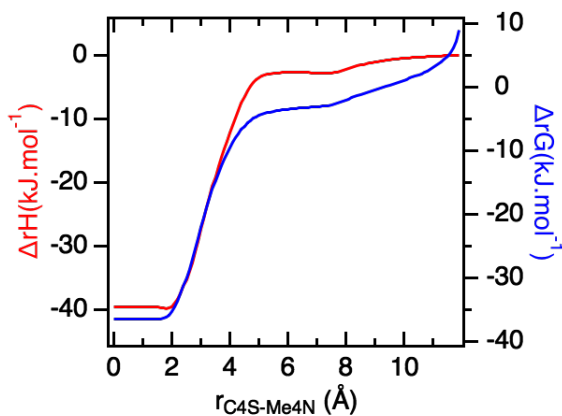


Figure 1.11 – Evolution de l’enthalpie et de l’enthalpie libre en fonction d_l .

du choix de cette distance. L’enthalpie d’association varie de -40 kJ mol^{-1} à 0 kJ mol^{-1} lorsque la distance de séparation entre les deux ions passent de 0 à 12 Å.

Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux obtenus par Ghoufi *et al.*, nous avons pris la même distance limite d’intégration ($r_{min}+1$) [120]. Nous avons reporté les valeurs obtenues dans le tableau 1.6. Les deux méthodes ABF et FEP donne des grandeurs thermodynamique très proches des valeurs expérimentales obtenues par microcalorimétrie.

Cet excellent accord entre les deux calculs confirme la performance de l’approche ABF en terme de précision. La méthode ABF apparait donc être une alternative intéressante. La configuration atomistique résultante correspondant au *minimum* d’énergie libre de Gibbs est illustrée à la figure 1.9.

TABLE 1.6 – Propriétés thermodynamiques extraites du PMF pour l’association (C4S, Me₄N).

Méthode	logK	$\Delta_r G$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r H$ (kJ.mol ⁻¹)	$T\Delta_r S$ (kJ.mol ⁻¹)	Réf
ABF	3.9	-22.1	-27.4	-5.3	Cette thèse
FEP	4.5	-25.8	-26.1	-0.3	[120]
Exp	4.4	-25.1	-26.0	-0.9	[142]

1.3 Conclusion

Après avoir abordé succinctement les principes fondamentaux de la dynamique moléculaire, nous avons décrit les équations des champs de forces utilisées pour ce travail.

Dans un second temps, nous avons détaillé quelques unes des méthodes de calcul permettant l’obtention des potentiels de force moyenne. Nous avons testé trois méthodes sur des systèmes modèles.

L’association entre deux molécules de méthane dans l’eau ainsi que la formation de la paire d’ions chlorure de sodium dans l’eau ont été étudié. Nous avons montré que

bien la formation du complexe d’insertion en accord avec les propriétés thermodynamique obtenues expérimentalement par Bonal *et al.* [142]. Seule la position du puits est légèrement différente (2.5 Å pour FEP et 2.1 Å pour ABF).

Nous avons représenté en figure 1.11 l’évolution de l’enthalpie et de l’enthalpie libre⁹ en fonction de la distance limite (d_l) pour l’intégration du PMF. Les grandeurs thermodynamiques sont très dépendantes

9. Le détail des calculs permettant l’obtention de ces grandeurs est donné dans l’annexe D.3.

l'utilisation des règles de combinaisons géométriques ou de Lorentz-Berthelot n'impacte pas les profils du PMF pour les deux systèmes. Les trois méthodes mènent à des profils du PMF similaires quelle que soit le système. Ces profils présentent des positions de *minimum* d'énergie libre proches. Les calculs de la CSP et de la SSSP ont conduit à des valeurs proches pour toutes les méthodes étudiées, avec un écart maximum de 4.4 kJ mol^{-1} observé pour le système $\text{Na}^+ \dots \text{Cl}^-$ entre les méthodes US et ABF. On constate donc un excellent accord entre les méthodes ABF, TI et US.

Nous avons également utilisé la méthode ABF sur un système plus complexe, l'association entre le p-sulfonatocalix[4]arène et le tétraméthylammonium, ce système ayant déjà été étudié au laboratoire à la fois par des mesures de microcalorimétrie [142] et par des calculs de PMF en utilisant la méthode FEP [120]. Nos résultats ont montré un bon accord en terme de profondeur et de placement du puits d'énergie libre. La méthode ABF donne des résultats proches de ceux obtenus avec la méthode FEP et en parfait accord avec les résultats expérimentaux.

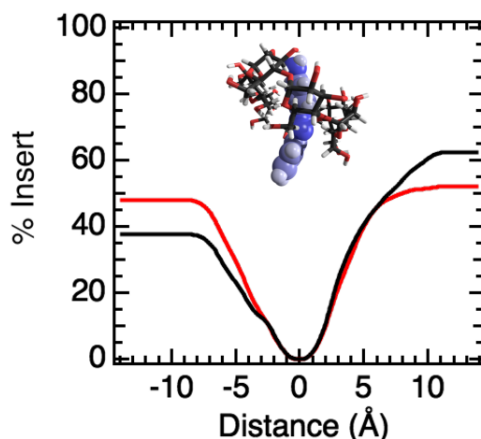
L'obtention des profils du PMF nécessitant des phases d'équilibration plus longues pour les méthodes TI/FDTI que pour les méthodes US et ABF, ces dernières sont donc moins coûteuses en temps de calcul. L'utilisation des méthodes ABF et US représente, donc, une alternative intéressante en termes de précision et de coûts de calcul.

Cet aspect méthodologique était indispensable pour le choix de la méthode pour l'obtention des PMF. C'est la méthode ABF que nous utiliserons pour notre étude en phase homogène et hétérogène.

Étude de l'association du 4-aminoazobenzène avec les différents macrocycles dans l'eau

Sommaire

2.1	État de l'art et objectifs	38
2.2	Étude par spectroscopie UV-visible	39
2.2.1	Association (β -Cd, 4AA)	39
2.2.2	Association (CnS, 4AA)	40
2.2.3	Influence de la nature du macrocycle sur le processus d'insertion	41
2.3	Interprétation des résultats à l'échelle microscopique	42
2.3.1	Étude structurale	43
2.3.2	Insertion dans la cavité	44
2.3.3	Isomérisation de la molécule invitée	47
2.4	Conclusion	50



2.1 État de l'art et objectifs

Les macrocycles types cyclodextrines et calixarènes comptent parmi les récepteurs moléculaires les plus utilisés en chimie supramoléculaire [41, 45, 46, 143–145] comme expliqué dans l'introduction. L'assemblage de ces macrocycles avec des azobenzènes permet de moduler par la lumière les propriétés de certains systèmes supramoléculaires grâce aux propriétés de photoisomérisation de l'azobenzène.

Plusieurs études expérimentales sont reportées dans la littérature sur les propriétés d'association des molécules cages en solution aqueuse [41, 46]. Une analyse comparative des résultats est difficile car les conditions expérimentales sont souvent très différentes. Par ailleurs, ces études se limitent généralement à la détermination de la constante d'association avec souvent aucune information concernant les autres grandeurs thermodynamiques. Cependant, pour comparer et comprendre la nature des forces qui gouvernent la formation de ces complexes d'insertion il est impératif d'avoir une caractérisation thermodynamique complète du processus d'association (K , $\Delta_r G$, $\Delta_r H$ et $T\Delta_r S$).

La simulation moléculaire permet d'apporter une description microscopique détaillée des systèmes avec non seulement, la détermination précise des structures des complexes formés mais aussi l'étude des modifications subies par les espèces lors des associations (hydratation, perte de degré de liberté...). Elle peut aussi caractériser les complexes au niveau énergétique [83, 84, 86, 123, 146]. Alors qu'on peut trouver dans la littérature de nombreux exemple d'étude du mécanisme d'isomérisation des fragments azoïques par dynamique moléculaire [147–150], il n'existe que peu d'étude sur les propriétés d'inclusion des dérivés de l'azobenzène [148, 151].

Dans ce chapitre nous présenterons les résultats obtenus pendant cette thèse en phase homogène pour :

- L'association entre la β -cyclodextrine (β -Cd) et le 4-amino-azobenzène (4AA) que nous représenterons par (β -Cd, 4AA) dans un souci de clarté et de simplification.

- L'association entre le p-sulfonatocalix[4]arènes (C4S) et le 4AA représenté par (C4S, 4AA).
- Et enfin l'association entre le p-sulfonatocalix[6]arènes (C6S) et le 4AA représenté par (C6S, 4AA).

Ces associations ont, dans un premier temps, été étudiées par des mesures expérimentales réalisées au laboratoire. La caractérisation thermodynamique de l'association entre les molécules hôtes et le 4AA (K , $\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$) a été obtenue par des mesures de spectroscopie UV-visible en fonction du pH. Celui-ci influence, à la fois, la forme du 4AA (avec une valeur du pKa [50] de 2.82, le 4AA est protoné à pH 1) et celle des CnS. La nature des interactions est alors changée.

Les simulations MD, nous ont permis d'appréhender la géométrie lors de l'association et d'expliquer l'association au niveau moléculaire. En effet, nous montrerons que le calcul de l'asphéricité nous permet d'analyser la forme et la flexibilité des hôtes après l'association. Nous aborderons aussi l'insertion de la molécule invitée (*i.e* le nombre d'atomes insérés) dans la cavité de la molécule hôte ainsi que la désolvatation de l'hôte et de la molécule invitée (*i.e* le nombre de molécules d'eau qui retourne en phase bulk). Enfin dans la dernière section, nous étudierons l'isomérisation du 4AA lors du processus d'association en comparant le champ de forces GAFF classique avec une version modifiée de ce champ de forces pour l'angle dièdre C-N=N-C [152].

Comme pour le chapitre précédent, les champs de force ainsi que les protocoles de simulations sont rappelés dans les annexes A et B. Le détail de la détermination des grandeurs d'association à partir des mesures de spectroscopie UV-visible est donné dans l'annexe C et le calcul de l'asphéricité dans l'annexe D.1.

2.2 Étude par spectroscopie UV-visible

2.2.1 Association (β -Cd, 4AA)

Les spectres d'absorption obtenus à 298 K du 4AA en présence de β -Cd sont reportés dans la figure 2.1. À partir de l'équation de Bénési-Hildebrand (équation C.1) nous avons pu extraire la constante d'association K relative à la formation du complexe de stœchiométrie 1 : 1. Le $\Delta_r H$ a été obtenu par Van't Hoff (équation C.4) en suivant l'évolution de la constante d'association en fonction de la température (encarts de la figure 2.1). Les grandeurs thermodynamiques obtenues pour l'association (β -Cd, 4AA) sont reportées dans le tableau 2.1.

À pH = 7.2 (figure 2.1a), on observe une légère diminution de l'absorbance à 436 nm lorsque nous augmentons la concentration en molécule hôte en accord avec les mesures de Liu *et al* [67]. Le traitement des points expérimentaux donne une valeur de $\log K$ de 3.35 très proche de celle déterminée par Liu *et al* [67].

TABLE 2.1 – Grandeurs thermodynamiques caractérisant les associations (β -Cd, 4AA) et (CnS, 4AA) en milieux neutre et acide à 298 K.

Hôtes	Log K ^a	$\Delta_r G^b$	$\Delta_r H^b$	$T\Delta_r S^b$
pH=7.2				
β -Cd	3.35	-19±1	-8±1	11±2
β -Cd [67]	3.33	-19	-	-
C4S		Pas association détectée		
C6S		Pas association détectée		
pH=1				
β -Cd	2.70	-15±1	-5±2	11±3
C4S	2.00	-11±3	-25±2	-13±5
C6S	2.48	-14±3	-18±2	-4±5

^a 298 K; ^bkJ.mol⁻¹.

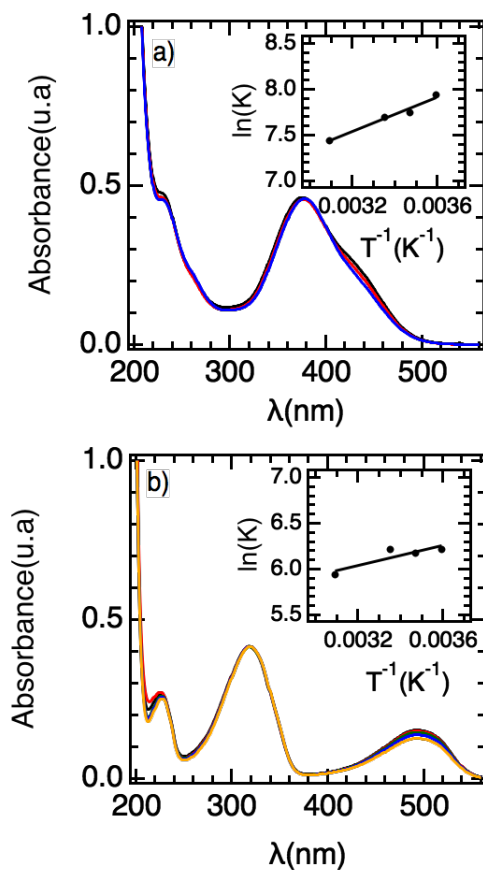


Figure 2.1 – Spectres d'absorption UV-visible du 4AA ($2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) lors de l'augmentation de la concentration en β -Cd (0 – 0.9 mmol L^{-1}) à 298.15 K pour a) pH=7,2 et b) pH=1. Dans les encarts sont tracés les droites issues de la relation de Van't Hoff.

2.2.2 Association (CnS, 4AA)

Les spectres d'absorption obtenus à 298K du 4AA en présence de CnS sont reportés

Le spectre obtenu à pH = 1 pour le 4AA est assez différent de celui en milieu neutre (figure 2.1b). Venkatesh *et al* [64] ont également montré une forte influence du pH sur les spectres d'absorption du 4AA. L'intensité de l'absorbance du pic à 500 nm décroît lors de l'ajout de β -Cd. Les grandeurs thermodynamiques obtenues pour cette association à pH = 1 sont également reportées dans le tableau 2.1.

Dans les deux cas, l'association entre le β -Cd et le 4AA est enthalpiquement et entropiquement favorable (*i.e* $\Delta_r H < 0$ et $T\Delta_r S > 0$). L'insertion est cependant un peu moins favorable en milieu acide qu'en milieu neutre ce qui est tout à fait cohérent avec un processus d'association des cyclodextrine plus favorable avec les substrats neutres plutôt qu'avec les substrats cationiques [153]. Rappelons que le 4AA est protoné à pH acide.

en figure 2.2. Nous n'avons pas reporté les résultats obtenus en milieu neutre car aucun changement significatif du spectre du 4AA n'est observé lors de l'addition du C4S et du C6S en milieu neutre. Ce résultat peut s'interpréter de deux manières :

- L'association n'est pas mesurable par UV-visible du fait de la trop faible sensibilité de cette technique.
- Il n'y a pas de formation de complexe d'inclusion stable en milieu neutre.

À pH = 1, l'intensité de l'absorbance du 4AA à 500 nm augmente lors de l'addition de molécule hôte aussi bien dans le cas de l'ajout de C4S que de C6S (figure 2.2a et figure 2.2b respectivement). En supposant des complexes de stœchiométrie 1 : 1, nous avons déterminé les grandeurs thermodynamiques reportées dans le tableau 2.1. Notons que la linéarité du tracé de Benesi-Hildebrand (encarts figure 2.2) permet de confirmer l'hypothèse de la stœchiométrie 1 : 1. À partir des droites de Van't Hoff (figure 2.3) les valeurs d'enthalpie de réaction ont été déterminées et sont reportées tableau 2.1. Pour les associations (C4S, 4AA) et (C6S, 4AA), le processus est enthalpiquement très favorable et entropiquement défavorable. Du fait de leurs cavités riches en électrons π et la présence de plusieurs groupements sulfonates, les C4S et C6S s'associent très efficacement avec les cations organiques. À pH acide la complexation est très probablement gouvernée par les interactions électrostatiques entre le 4AA protoné avec les groupements sulfonates des CnS [154].

2.2.3 Influence de la nature du macrocycle sur le processus d'insertion

Il est intéressant de noter que les valeurs de $\Delta_r G$ (tableau 2.1) obtenues pour les calixarènes p-sulfonates à pH acide sont du même ordre de grandeur que celles trouvées dans le cas de la β -Cd. Néanmoins, ces valeurs résultent d'un $\Delta_r H$ très favorable et d'un $T\Delta_r S$ défavorable dans le cas des Cns, alors que pour la β -Cd, le $\Delta_r H$ est faiblement favorable et le $T\Delta_r S$ est également favorable. Les forces motrices qui gouvernent les inc-

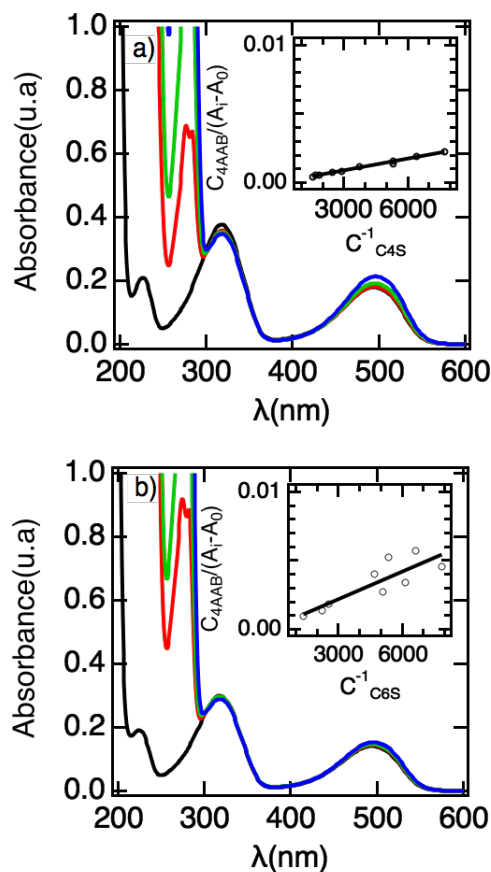


Figure 2.2 – Spectres d'absorption UV-visible du 4AA ($2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) lors de l'augmentation de la concentration en CnS ($0-0.7 \text{ mmol L}^{-1}$) à 298.15 K pour a) $n=4$ et b) $n=6$. Dans les encarts sont tracés les graphiques de Benesi-Hildebrand.

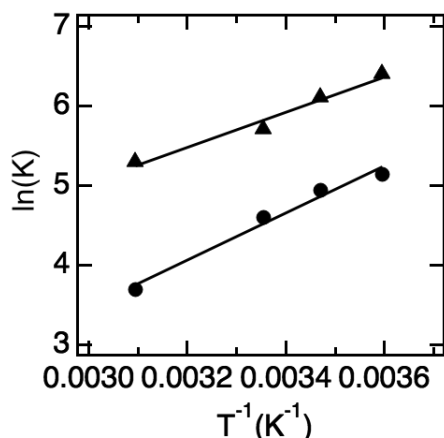


Figure 2.3 – Droites de Van't Hoff pour les CnS (rond pour C4S et triangle pour C6S). Les coefficients de détermination pour chacune des deux droites sont égaux à 0,98 et 0,97 pour le C4S et le C6S.

lusions varient donc probablement suivant la nature du macrocycle.

À pH neutre nous n'avons pas pu caractériser l'association (CnS, 4AA) par spectroscopie UV-visible. L'objectif de mon travail était de compléter ces mesures expérimentales par une description structurale et énergétique des systèmes par dynamique moléculaire, pour étudier en fonction de la nature du macrocycle les forces responsables du mécanisme de reconnaissance. La dynamique moléculaire nous permettra également de répondre à la question de l'association du 4AA avec les CnS à pH neutre.

2.3 Interprétation des résultats à l'échelle microscopique

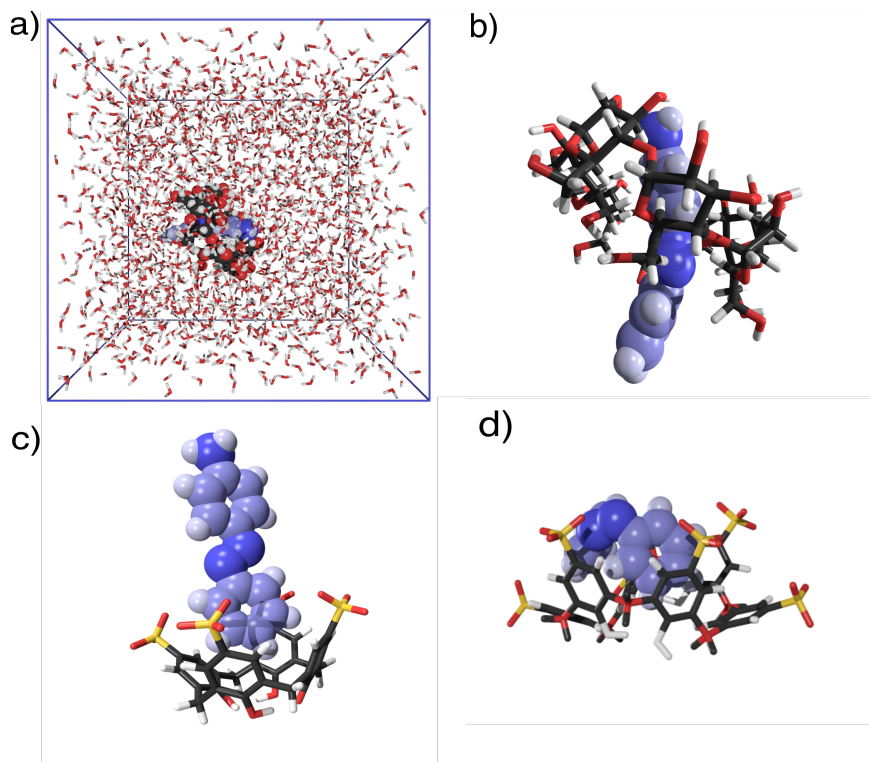


Figure 2.4 – a) Exemple de boîte de simulation contenant une molécule hôte, une molécule invitée, 2000 molécules d'eau et, si besoin, un ou plusieurs contre-ion(s). Représentation de l'association b) (β -Cd, 4AA), c) (C4S, 4AA) et d) (C6S, 4AA).

2.3.1 Étude structurale

Bien que ces résultats expérimentaux apportent des informations précieuses sur les associations étudiées¹, les mesures de spectroscopie UV-visible ne permettent pas d'accéder à la structure précise des associations mises en jeu. Dans le but d'analyser ces comportements thermodynamiques et d'obtenir des informations atomistiques sur la nature des associations et leurs structures précises, nous avons réalisé des simulations MD. La figure 2.4 représente un exemple de boîte de simulation et les différents systèmes étudiés.

Dans un premier temps, nous avons calculé les coefficients d'asphéricité \mathcal{A}^2 , par l'équation D.1 fournie en annexe D, pour les macrocycles libres en solution et pour ces mêmes macrocycles associés avec le 4AA en milieu acide. Les résultats sont tracés en figure 2.5 en fonction du temps. Afin d'extraire une valeur plus précise du coefficient d'asphéricité, les distributions du coefficient ont été tracées pour chacun des hôtes (libres et associés) en figure 2.6 à partir des valeurs temporelles obtenues en figure 2.5.

Nos valeurs de coefficient d'asphéricité (figure 2.5) montrent la non sphéricité des macrocycles (par définition, \mathcal{A} tend vers 0 pour des molécules sphériques). Seul le C4S ayant un \mathcal{A} plus faible que les deux autres hôtes ($\mathcal{A} = 0,07$) et proche de 0, peut être considéré comme sphérique. Ce coefficient est en parfait accord avec celui obtenu par Ghoufi *et al.* ($\mathcal{A} = 0,08$ pour C4S) [86]. Par ailleurs, nous constatons que les valeurs des coefficients d'asphéricité pour le C6S et la β -Cd sont assez proches (respectivement $\mathcal{A} = 0,17$ et $\mathcal{A} = 0,15$) ce qui montre que ces deux macrocycles ont des propriétés de taille et de géométrie assez similaires.

En outre, notre étude s'est aussi portée sur la flexibilité des cavités des molécules hôtes

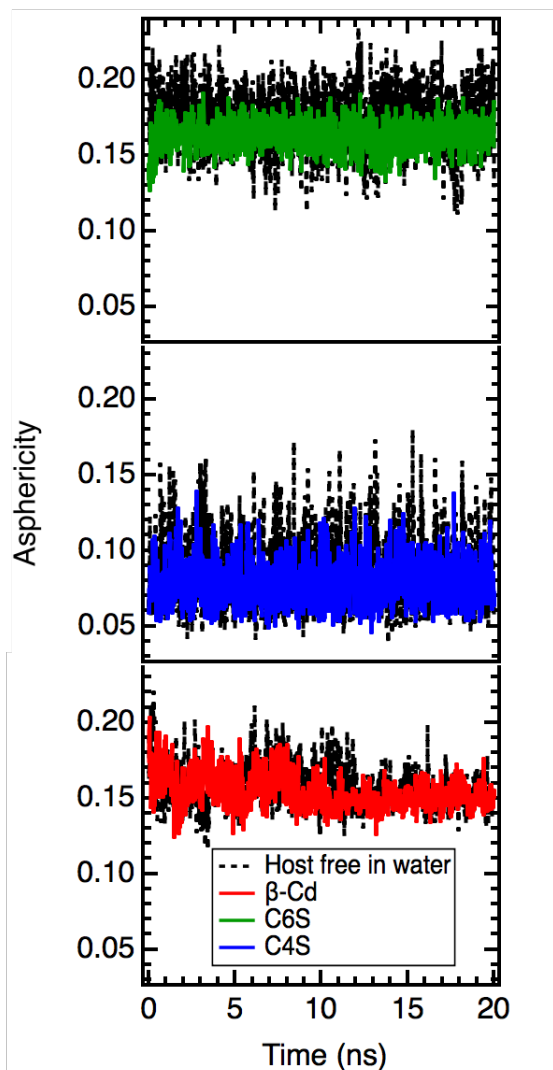


Figure 2.5 – Évolution du coefficient d'asphéricité en fonction du temps. La courbe en pointillé noir correspond aux hôtes libres en solution tandis que les courbes de couleurs correspondent à leur association respective avec le 4AA à pH acide.

1. En les caractérisant d'un point de vue thermodynamique.
2. Le détail du calcul de l'asphéricité est donné dans l'annexe D.1

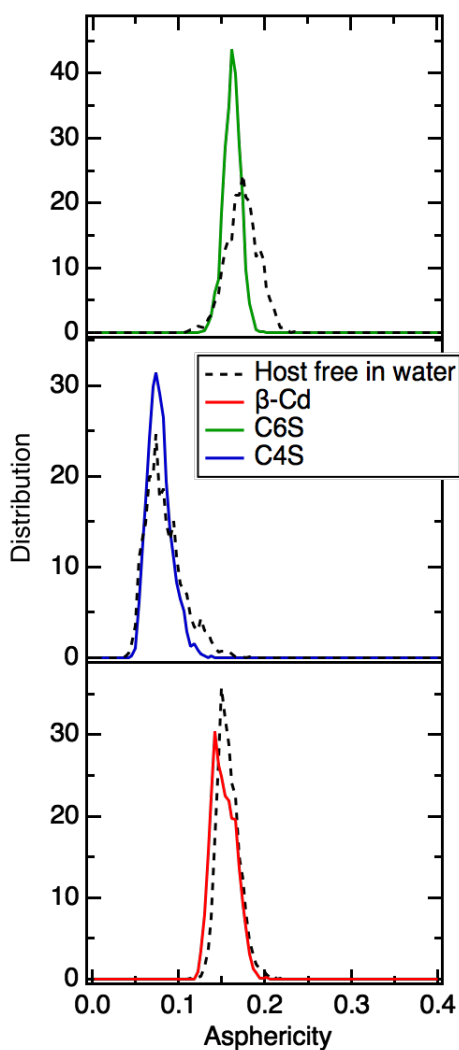


Figure 2.6 – Distributions du coefficient d’asphéricité pour chacun des hôtes obtenues à partir des valeurs temporelles d’asphéricité. La courbe en pointillé noir correspond aux hôtes libres en solution tandis que les courbes de couleur correspondent à leur association respective avec le 4AA à pH acide.

($\mathcal{A} = 0,17$ à $\mathcal{A} = 0,16$) indiquant un changement mineur dans la forme de la cavité. Rappelons que pour le C6S l’association conduit à un terme $T\Delta_rS$ faiblement négatif (tableau 2.1). Cette perte d’entropie peut être associée à cette conformation plus figée du C6S du fait de l’association.

2.3.2 Insertion dans la cavité

Nous nous sommes ensuite intéressés au nombre d’atomes du 4AA inséré³ dans la cavité de la molécule hôte ainsi qu’à la désolvatation de la cavité de la molécule hôte et

avant et après leur association avec le 4AA. La flexibilité peut être estimée par la fluctuation du coefficient d’asphéricité (figure 2.5) ou encore par la largeur de la distribution du coefficient d’asphéricité (figure 2.6). Pour la β -Cd, d’une part, les valeurs du coefficient d’asphéricité fluctuent autour de la même valeur ($\mathcal{A} = 0,15$) que ce soit pour l’hôte libre en solution ou pour le complexe associé. Cela se confirme aussi en figure 2.6 avec un pic de distribution similaire. D’autre part, l’amplitude des variations du coefficient d’asphéricité (ou la largeur de la distribution) reste sensiblement identique avant et après l’association. Ces résultats montrent que la flexibilité de la cavité de la β -Cd n’est pas affectée par l’insertion du 4AA. Concernant les C4S et C6S, nous remarquons que les fluctuations des macrocycles libres en solution sont plus importantes que celles pour la β -Cd en accord avec le fait que les CnS (et tout particulièrement le C6S) sont des molécules plus flexibles que les cyclodextrines [46]. L’amplitude des fluctuations diminue après la formation du complexe d’insertion, ce qui indique une perte de la flexibilité des CnS. En plus de cette perte de flexibilité, la valeur de l’asphéricité diminue pour le C6S

3. Tout nos calculs d’atomes insérés prennent en considération les atomes d’hydrogène du 4AA.

de la molécule invitée lors du processus d'association. Toutes les valeurs obtenues sont reportées dans le tableau 2.2. Si la désolvatation des cavités des molécules hôtes a été obtenue directement par simple différence entre le nombre de molécules d'eau présentes dans la cavité avant et après association, la désolvatation de la molécule invitée, quant à elle, a été calculée par les RDF. Nous avons calculé les RDF entre le 4AA et les atomes d'oxygène Ow. Pour obtenir la désolvatation de la molécule invitée, le nombre de molécules d'eau présentes dans les deux premières sphères d'hydratation pour le 4AA seul dans l'eau, et associé avec les différents macrocycles a été calculé. Les RDF sont données en figure 2.7. Nous avons également calculé les contributions de Lennard-Jones (LJ) et électrostatiques pour tous les systèmes étudiés (tableau 2.3).

Les résultats pour le nombre d'atomes insérés ainsi que pour la désolvatation sont identiques pour (β -Cd, 4AA) quel que soit le pH. Comme attendu, nous observons une forte corrélation entre les interactions de Lennard-Jones et le nombre d'atomes insérés. Ce nombre (environ 15 atomes) conduit à des contributions de type LJ très favorables (tableau 2.3) en accord avec les valeurs de $\Delta_r H$ favorables obtenues pour ce système. L'association est donc gouvernée par l'insertion du 4AA dans la cavité de la β -Cd. On observe que les contributions électrostatiques sont très peu favorables aux deux pH.

Les simulations de MD en milieu neutre montrent qu'il n'y a pas ou peu d'atome inséré dans la cavité des p-sulfonatocalix[n]arènes. De la même façon, aucune désolvatation significative de ces systèmes n'a été observée. La MD montre donc qu'il n'y a pas d'association significative entre les CnS et le 4AA à pH neutre en parfait accord avec la spectroscopie UV-visible discuté précédemment (section 2.2). Le 4AA ne s'insère donc pas dans la cavité en milieu neutre. Néanmoins, il reste possible d'imaginer la formation d'un complexe à sphère externe (*i.e* séparé par une ou plusieurs molécules de solvant) [83, 86, 146]. Seuls les calculs de PMF nous permettrons de vérifier cette hypothèse sans ambiguïté.

À pH acide, les contributions électrostatiques sont beaucoup plus favorables pour les CnS (tableau 2.3). Par ailleurs le nombre d'atomes insérés, dans les CnS, étant plus important en milieu acide, les interactions de van der Waals sont aussi plus favorables.

Concernant la désolvatation des molécules hôtes et de la molécule invitée, le nombre de molécule d'eau retournant dans la phase bulk est pratiquement identique quel que soit l'hôte en question (avec une valeur autour de 4 molécules d'eau). Cependant,

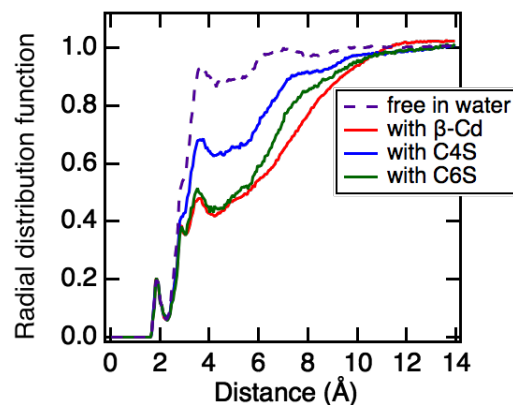


Figure 2.7 – Fonction de distribution radiale entre le 4AA et les atomes d'oxygène Ow des molécules d'eau à pH=1. La courbe en pointillé correspond aux RDF obtenu lorsque le 4AA est libre en solution. Les courbes rouges, bleues et vertes correspondent respectivement aux RDF lorsque le 4AA est associé avec la β -Cd, le C4S et le C6S.

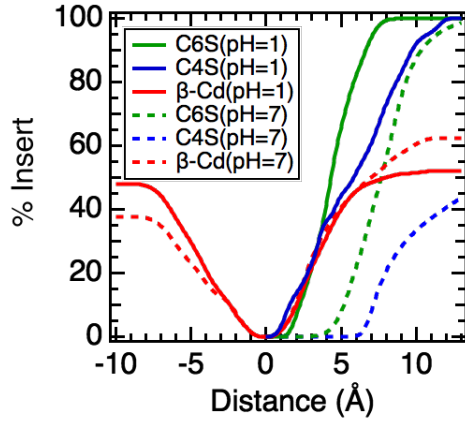


Figure 2.8 – Pourcentage cumulé d’atomes du 4AA en fonction de la distance d_{At-CM_H} . Les courbes rouges, bleues et vertes correspondent respectivement à la β -Cd, au C4S et au C6S. Pour toutes les courbes, les lignes en trait plein correspondent à un pH acide alors que les lignes pointillées correspondent à un pH neutre.

Cd (environ 15 atomes) tandis que pour le C4S celui-ci est légèrement plus faible (environ 10 atomes). Ceci est en accord avec la similitude des paramètres structurales des cavités de la β -Cd et du C6S comme discuté précédemment.

Pour mieux étudier ces insertions, la figure 2.8 présente le pourcentage cumulé d’atomes du 4AA en fonction de la distance (d_{At-CM_H}) entre ces atomes et le centre de masse de la molécule hôte (CM_H). Ainsi, lorsque $d_{At-CM_H} = 0$, le pourcentage cumulé d’atomes du

des différences significatives sont mises en évidence pour la désolvatation du 4AA avec les CnS. Une plus forte désolvatation est obtenue pour le C6S. Le processus d’association pour le (C6S, 4AA) est caractérisé par un $\Delta_r H$ exothermique et un $T\Delta_r S$ faiblement négatif (tableau 2.1). Ainsi le gain entropique élevé dû à la désolvatation significative du C6S est donc en partie compensé par la perte d’entropie due à une perte plus importante de degré de liberté comme mentionné plus haut.

Notons que à $pH = 1$, nous obtenons un nombre d’atomes du 4AA à l’intérieur de la cavité identique pour le C6S et la β -

TABLE 2.2 – Nombre d’atomes du 4AA insérés dans les cavités des molécules hôtes et désolvatation associée à pH acide et neutre.

Hôtes	Insertion	$\Delta N_{eau}(\text{cavité})^a$	$\Delta N_{eau}(4AA)^b$
pH=7.2			
β -Cd	15.0 ± 1.0	-4.2 ± 1.0	-4
C4S	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	-1
C6S	2.1 ± 1.3	0.4 ± 0.6	-2
pH=1			
β -Cd	$15.0^c / 15.3^d \pm 0.4$	$-4.5^c / -4.4^d \pm 1.2$	$-4^c / -3^d$
C4S	$10.4^c / 10.2^d \pm 0.2$	$-3.2^c / -3.0^d \pm 0.3$	$-2^c / -2^d$
C6S	$15.8^c / 15.9^d \pm 0.7$	$-3.5^c / -4.8^d \pm 0.3$	$-6^c / -5^d$

^a : différence des molécules d’eau insérées dans la cavité de l’hôte lorsque celui-ci est libre en solution ou associé avec le 4AA.; ^b : différence des molécules d’eau présentes dans les deux premières sphères d’hydratation du 4AA seul en solution et associé dans la cavité de l’hôte.; ^c : champ de forces GAFF classique pour l’angle dièdre C-N=N-C.; ^d : champ de forces GAFF modifié pour l’angle dièdre C-N=N-C.

4AA sera pratiquement nul⁴ et il atteindra 100% à une distance suffisamment grande. De plus, nous définissons un axe d'origine CM_H et orienté vers le centre de gravité du grand anneau de la molécule hôte (Cdg_{GA})⁵ figure 2.9. De ce fait, les atomes plus proches de Cdg_{GA} que de Cdg_{PA} auront des distances positives. À l'inverse, les atomes plus proches de Cdg_{PA} que de Cdg_{GA} auront des distances négatives. Les valeurs extrêmes de la courbe nous donnent donc les proportions de la molécule invitée qui sont de part et d'autre de l'hôte. Enfin, la somme des valeurs obtenues de part et d'autre de CM_H pour les distances

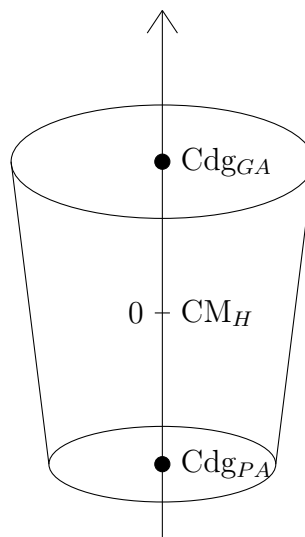


Figure 2.9 – Représentation schématique du calcul fait pour le pourcentage cumulé d'insertion.

$d_{CM_H-Cdg_{PA}}$ et $d_{CM_H-Cdg_{GA}}$ nous donne la proportion d'atomes du 4AA insérée dans la cavité de l'hôte, reliant la figure 2.8 au tableau 2.3 (le tableau nous donnant le nombre d'atomes du 4AA insérés dans la cavité de l'hôte).

Les valeurs positives et négatives de d_{At-CM_H} indiquent clairement que le 4AA traverse la cavité de la β -Cd (figure 2.8). Nous avons représenté les configurations des complexes d'insertion sur la figure 2.4. L'insertion longitudinale du 4AA dans la cavité de la β -Cd, qui n'est pas possible avec les CnS (le diamètre du petit anneau étant trop petit), est représentée figure 2.4. En conclusion, même si le nombre d'atomes insérés dans les cavités de la β -Cd et du C6S est le même, la position du 4AA dans la cavité est très différente selon la nature de l'hôte.

2.3.3 Isomérisation de la molécule invitée

Pour étudier l'isomérisation cis-trans du 4AA nous avons testé une version modifiée du champ de forces GAFF classique qui permet de mieux prendre en compte la barrière énergétique pour l'isomérisation de l'azobenzène [148–150]. La différence entre ces deux versions du champ de forces GAFF réside dans la valeur du potentiel de l'angle dièdre C-N=N-C (figure 2.10a). Ces paramètres sont détaillés dans l'annexe B.3 et une représentation en est donnée en figure 2.10b. La forme de ces deux potentiels diffère significativement. On observe que la barrière énergétique permettant le passage de l'isomère trans à l'isomère cis passe de 15 kJ mol^{-1} dans la version GAFF classique à 100 kJ mol^{-1} dans la version GAFF modifié (figure 2.10b) [149]. Cependant, les travaux de Heinz *et*

4. Comme on regarde l'écart entre les atomes et CM_H , on s'attend à trouver une valeur nulle à 0 même en cas d'association, aucun atome ne se trouvant exactement sur le centre de masse.

5. De la même façon nous notons Cdg_{PA} le centre de gravité du petit anneau de la molécule hôte.

TABLE 2.3 – Énergie de Lennard-Jones^a et coulombienne^a des associations (hôtes, 4AA) étudiées.

Hôtes	Lennard-Jones ^b	Coulombien ^b
pH=7.2		
β -Cd	-93.1±1.3	-20 ±2
C4S	-1.2±2.0	-2 ±2
C6S	-51.1±5.3	28 ±17
pH=1		
β -Cd	-97.9±3.0	-26±16
C4S	-64.2±0.3	-553±5
C6S	-107.2±4.7	-913±30

^a :Ces valeurs sont obtenues en considérant uniquement les interactions à courtes distances. Le cutoff choisi est de 14 Å ; ^b :kJ.mol⁻¹

al. [149], qui ont permis l'obtention de ce champ de forces, ont été testés sur l'azobenzène. Or le processus d'isomérisation diffère énormément selon la nature des substituants des cycles benzéniques [47]. Ceci est particulièrement vrai pour les molécules de type aminoazobenzène dont même le spectre d'absorption diffère de celui des molécules de type azobenzène du fait de la présence d'un groupement amine sur ces molécules [47]. Le solvant et le pH joue également un rôle sur le processus d'isomérisation [52]. N'ayant pas à notre disposition un champ de forces spécifique pour le 4-aminoazobenzène, nous avons entrepris de tester les deux champs de force (GAFF classique et GAFF modifié) pour modéliser au mieux le processus d'isomérisation.

En premier lieu, l'isomérisation du 4AA seul en solution a été étudié. La figure 2.10c présente les distributions de l'angle dièdre à pH neutre et acide. En milieu neutre, les deux champs de forces donnent un pic centré autour de 180°. Il correspond à l'isomère trans. Ce résultat est parfaitement cohérent puisque l'isomère trans est plus stable thermodynamiquement que l'isomère cis [47, 155]. En milieu acide, les résultats sont différents. Avec le champ de forces classique, on observe l'apparition de deux nouveaux pic situés à 70° et 280° respectivement, en plus du pic à 180°. Cela suggère la présence des deux isomères cis et trans en milieu acide. Ce résultat confirme les mesures de spectroscopie d'absorption réalisées en fonction du pH par Dunn *et al* [52]. Avec le champ de forces GAFF modifié, seul l'isomère trans est observé.

Nous avons ensuite étudié en détail la conformation prise par le 4AA lorsqu'il est inséré dans la cavité du macrocycle en utilisant les deux modèles. Les distributions de l'angle dièdre obtenues pour chacune des associations étudiées, à pH acide, sont reportées en figure 2.10d.

Concernant l'association avec la β -Cd, nous notons la présence d'un pic unique à 180° pour les deux champs de force. Ce résultat confirme ceux trouvés dans la littérature, à savoir que l'interaction entre le trans-azobenzène et la β -Cd est plus favorable que celle

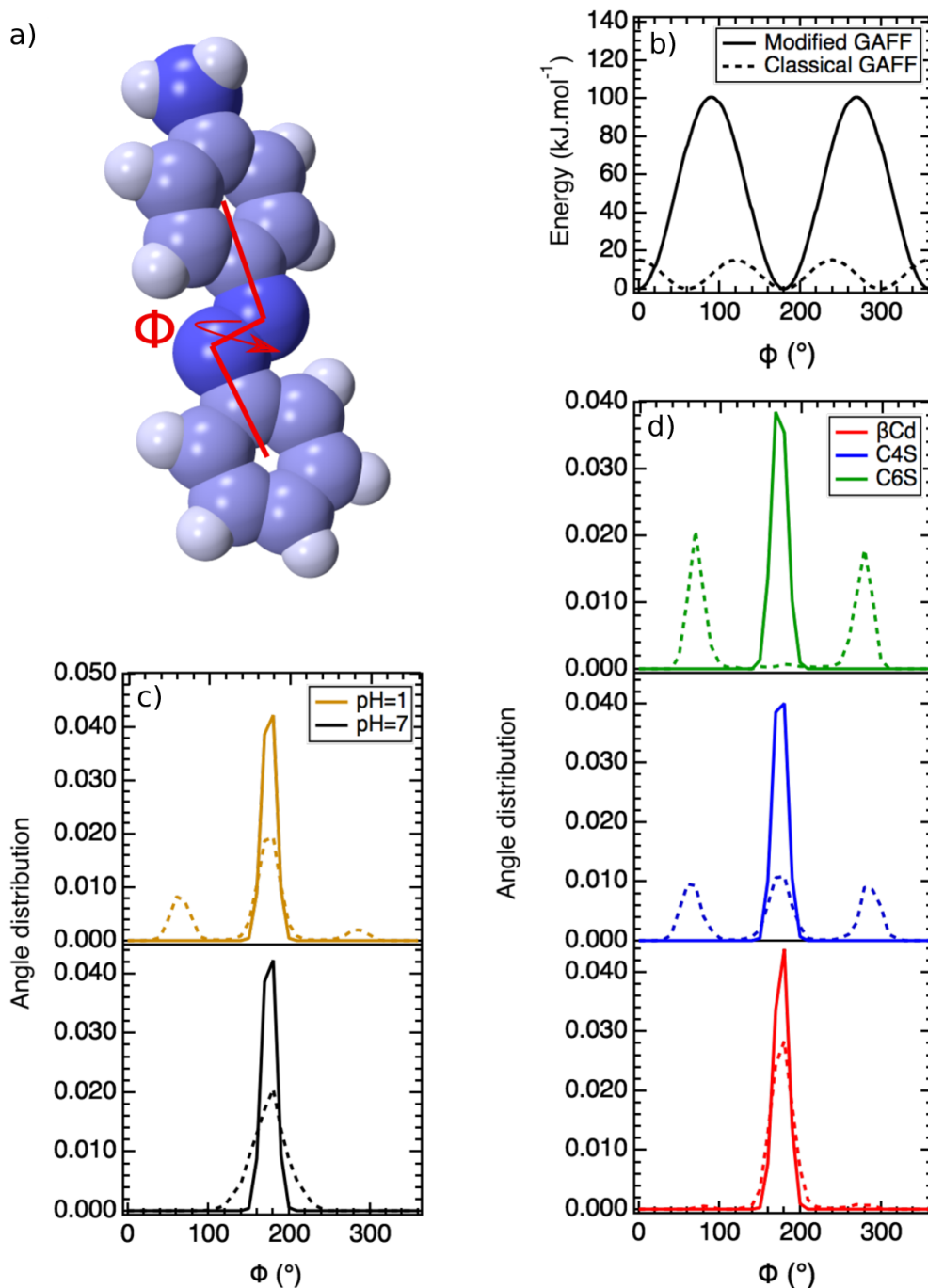


Figure 2.10 – a) Représentation de l'angle dièdre considéré pour le 4AA. b) Energie de l'angle dièdre en fonction du champ de forces utilisé c) Distribution de l'angle dièdre du 4AA libre en solution en fonction du pH. d) Distribution de l'angle dièdre en fonction de l'association (hôte, invité) considérée.

avec le *cis*-azobenzène [57, 58, 65].

En revanche, les distributions obtenues pour l'association (C_nS, 4AA) montrent une différence bien marquée selon le champ de forces utilisé. En effet, pour le (C6S, 4AA), avec le champ de forces GAFF classique, nous observons deux pics centrés à 70° et à 280° alors que le GAFF modifié n'en donne qu'un centré à 180°. De même, pour le (C4S, 4AA),

nous avons aussi observé des différences selon le champ de forces utilisé. Avec le GAFF classique, trois pics ont été trouvés indiquant la présence des deux isomères trans et cis dans la cavité du C4S alors que avec le GAFF modifié, seul l'isomère trans est présent.

Du fait de la très forte barrière énergétique du champ de forces GAFF modifié, aucune isomérisation n'a été mise en évidence. Le 4AA reste sous forme trans dans tous les cas étudiés. À contrario, une barrière énergétique très faible (GAFF classique) permet d'avoir des états où les deux isomères coexistent. C'est ce que nous avons obtenu en milieu acide pour le 4AA seul et pour le (C4S, 4AA). Nous obtenons même principalement l'isomère cis pour le (C6S, 4AA).

Le choix du champ de forces pour l'étude de ce processus d'isomérisation est donc essentiel. Le champ de forces GAFF modifié semble mieux reproduire la barrière énergétique de l'isomérisation [148–150], nous avons donc décidé de le conserver pour la suite de notre étude.

Afin de vérifier que nos premiers résultats sur l'analyse microscopique des systèmes ne sont pas modifiés par la prise en compte de cette correction, nous avons reporté dans le tableau 2.2 les valeurs obtenues pour l'insertion du 4AA dans la cavité de l'hôte ainsi que la désolvatation de l'hôte et de l'invité à $\text{pH} = 1$. Nous n'observons pas de différences sur le processus d'association en utilisant ce champ de forces modifié. Les mêmes résultats en ce qui concerne le nombre d'atomes insérés ou la désolvatation sont obtenus (tableau 2.2).

2.4 Conclusion

En premier lieu nous avons déterminé par UV-visble les grandeurs thermodynamiques d'association de plusieurs molécules hôtes (β -cyclodextrine et p-sulfonatocalix-[n]arène) avec le 4-aminoazobenzène dans l'eau. En milieu neutre, aucune association n'a pu être mise en évidence entre les CnS et le 4AA. En milieu acide nous obtenons des associations du même ordre de grandeur pour les différents macrocycles étudiés en terme de $\Delta_r G$ avec des comportements très différents pour les contributions enthalpiques et entropiques.

Nous avons ensuite complété ces expériences par des calculs de dynamique moléculaire. L'étude structurale a mis en évidence une perte de degré de liberté pour les CnS du fait de l'association. Aucun changement visible de la flexibilité de la β -Cd n'a été observé. Pour la désolvatation, le 4AA perd jusqu'à 6 H_2O lors du processus d'association avec le C6S. Cette forte désolvatation se traduit par un gain entropique en partie compensé par la perte de degré de liberté de la cavité C6S.

Le nombre d'atomes insérés dans la cavité a ensuite été étudié en fonction du macrocycle. Pour le complexe (β -Cd, 4AA) nous avons mis en évidence une corrélation entre le nombre d'atomes insérés et les valeurs de $\Delta_r H$ obtenues pour ce système.

En milieu neutre, nos calculs sur les complexes (CnS, 4AA) sont en parfait accord avec l'expérience puisque nous montrons que le 4AA ne s'insère pas dans la cavité des CnS.

Seuls les calculs de PMF sur ces systèmes pourront permettre de vérifier notre hypothèse sur la formation de complexe à sphère externe.

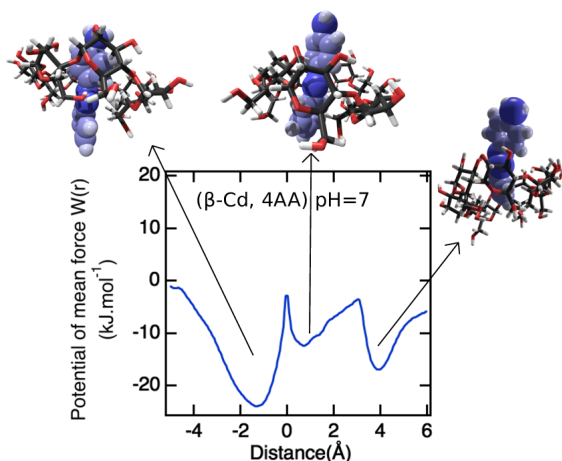
Enfin, nous avons mis en évidence l'importance du choix du champ de forces pour l'étude de l'isomérisation du 4AA. Nous avons alors décidé d'utiliser pour la suite des calculs un champ de forces GAFF modifié qui prend plus en compte la barrière énergétique pour le passage cis \rightarrow trans du 4AA.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, nous avons décidé de réaliser le calcul des grandeurs d'associations en utilisant les PMF afin de compléter cette analyse structurale.

Analyse thermodynamique des associations (hôte, invité)

Sommaire

3.1	Analyse du PMF pour le système (β-Cd, 4AA)	54
3.2	Analyse de l'association pour le système (CnS, 4AA)	57
3.2.1	Description du PMF	57
3.2.2	Analyse microscopique	57
3.2.3	Analyse énergétique	59
3.2.4	Coefficient d'inversion	60
3.2.5	Liaisons hydrogène	61
3.3	Propriétés thermodynamiques	63
3.4	Conclusion	63



d'énergie libre obtenus caractérisent le processus d'association. Nous verrons que pour analyser et comprendre ces PMF, il est nécessaire d'étudier les contributions mises en jeu, d'analyser le rôle du solvant et celui des liaisons hydrogène. Enfin à partir de ces PMF et moyennant certaines hypothèses, nous avons aussi estimé les grandeurs thermodynamiques d'association. Ces grandeurs seront comparées aux grandeurs expérimentales. Le calcul des PMF a été réalisé par la méthode ABF. Tous nos protocoles de simulations sont donnés dans les annexes A, les champs de forces sont rappelés dans les annexes B et les détails des calculs pour les grandeurs thermodynamiques font l'objet d'une annexe D.

3.1 Analyse du PMF pour le système (β -Cd, 4AA)

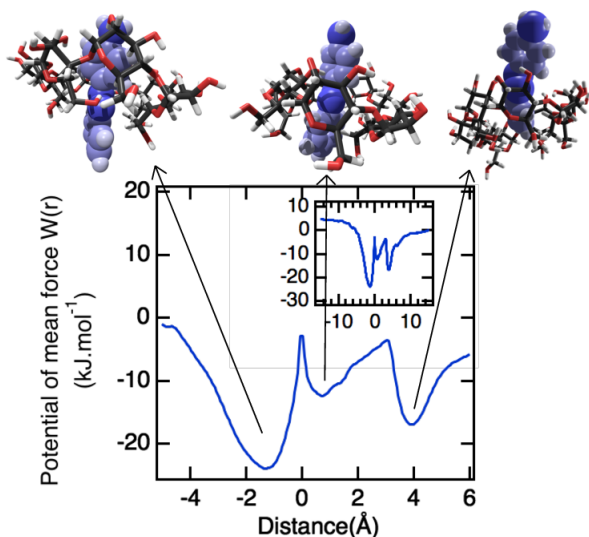


Figure 3.1 – Profil du PMF obtenu pour l'association (β -Cd, 4AA) dans l'eau à pH = 7 et structure des complexes pour chaque *minimum*.

Notre description structurale et énergétique des systèmes, présentée dans le chapitre précédent, n'a pas permis de répondre totalement à la possibilité ou non d'association entre les CnS et le 4AA à pH neutre. Seuls les calculs de PMF permettent de répondre sans équivoque. Nous avons donc calculé ces PMF pour tous les systèmes. Ils sont présentés et discutés dans ce chapitre. La forme et la profondeur des profils

Le profil du potentiel de force moyenne caractérisant l'association (β -Cd, 4AA) dans l'eau à pH = 7 en fonction de la distance de séparation entre les centres de masse de la β -Cd et du 4AA (noté $d_{CM_H-CM_I}$) est présenté sur la figure 3.1. Le profil obtenu entre -15 Å et 15 Å est reporté en encart. Une représentation de chacune des configurations d'équilibre qui correspondent aux *minima* du PMF est également donnée sur la figure 3.1.

Nous ne donnons ici que le profil obtenu à pH = 7, nous avons vérifié que celui à pH acide était similaire en accord avec les observations expérimentales et structurales discutées dans le chapitre précédent [152].

Ce profil d'énergie libre présente trois *minima* locaux aux positions suivantes :

- Le premier situé à -1.3 \AA . Il correspond à la configuration où le premier cycle phényle (celui lié au groupement amine) est inséré dans la cavité. La fonction amine du 4AA ainsi que le second cycle phényle se trouvent alors à l'extérieur de la cavité de la β -Cd en contact avec le solvant. Ce *minimum* est le plus profond des trois *minima*.
- Le second *minimum* à 0.75 \AA , correspond à la situation où les deux cycles phényle sont partiellement insérés dans la cavité.
- Enfin, le troisième *minimum* à 3.95 \AA , correspond au cas où le second cycle phényle est entièrement inséré dans la cavité. Le premier cycle phényle et le groupement amine se trouvent alors à l'extérieur de la cavité.

On peut remarquer que les structures des complexes montrent, que dans chaque cas, le 4AA est inséré longitudinalement dans la cavité de la β -Cd. Ceci est en accord avec nos analyses structurales du chapitre 2 section 2.3 et également avec les résultats de Liu *et al.* [67] obtenus par spectroscopie RMN 2D et des mesures de dichroïsme circulaire qui permettent d'avoir des informations structurales sur la façon dont le 4AA est inséré dans la cavité de l'hôte.

Nous avons reporté sur la figure 3.2a les différentes contributions énergétiques en fonction de la distance de séparation hôte-invité. La figure 3.2b présente le pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité de la β -Cd. Le nombre de molécules d'eau présentes dans la cavité de l'hôte est présenté sur la figure 3.2c.

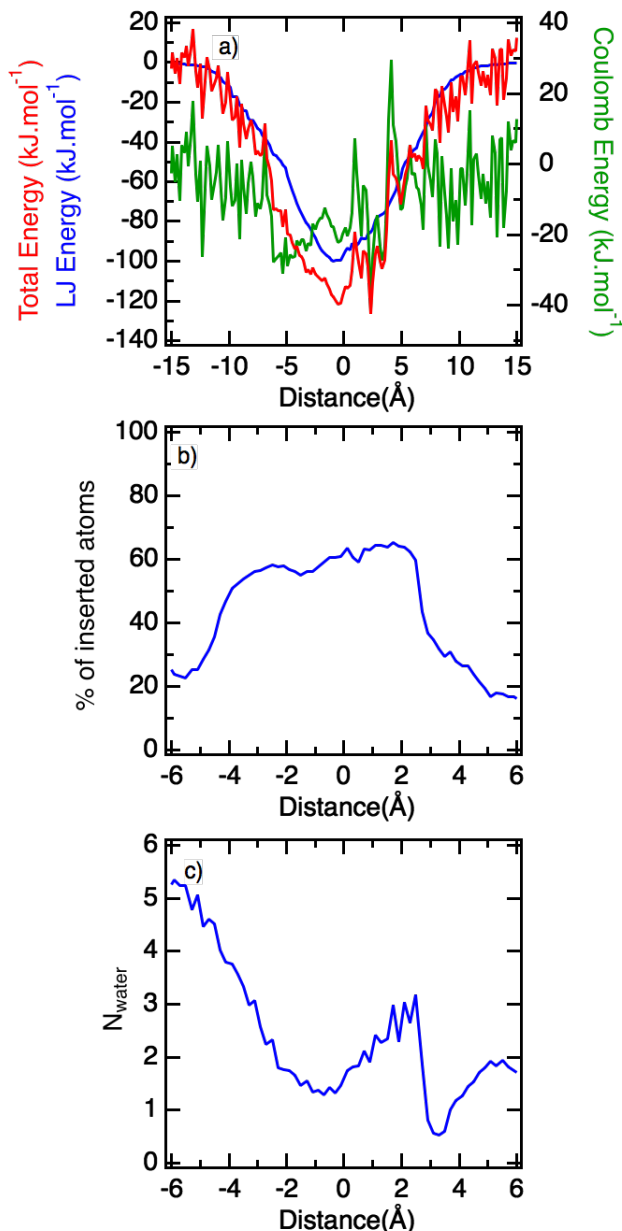


Figure 3.2 – a) Contributions de Lennard-Jones (à gauche en bleu) et électrostatiques (à droite en vert) en fonction de $d_{CM_H-CM_I}$ pour l'association (β -Cd, 4AA) dans l'eau à pH = 7. La somme des énergies est représentée à gauche en rouge. b) Pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité de la β -Cd en fonction de $d_{CM_H-CM_I}$. c) Nombre total de molécules d'eau insérées dans la cavité de l'hôte en fonction de $d_{CM_H-CM_I}$.

On observe que les contributions les plus favorables sont principalement celles de Lennard-Jones (LJ), la contribution électrostatique n'a que très peu d'effet sur l'énergie totale. Une forte corrélation entre les interactions de LJ et le nombre d'atomes insérés est mise en évidence. En effet, l'énergie de Lennard-Jones est plus favorable pour des distances $d_{CM_H-CM_I}$ comprises entre -4 \AA et 4 \AA lorsque le nombre d'atomes insérés dans la cavité est maximum (autour de 60% d'insertion). Le processus d'association est donc, ici, gouverné essentiellement par l'insertion du 4AA. On peut voir également que les interactions de LJ sont les plus favorables à une distance de -1.3 \AA . Remarquons que cette distance correspond exactement au puits le plus profond du PMF (figure 3.1).

Sur la figure 3.2c, on observe deux *minima* pour le nombre de molécules d'eau insérées dans la cavité. On note que ces puits se trouvent à des distances de séparation qui correspondent aux *minima* locaux situés à -1.3 \AA et 3.95 \AA du PMF (figure 3.1). Ils correspondent aux configurations où les cycles phényle du 4AA se trouvent insérés dans la cavité de la β -Cd. Ces cycles prennent la place de l'eau qui se trouve alors expulsé de la cavité (figure 3.2c). Entre ces deux *minima*, il apparaît que la cavité peut retrouver une partie des molécules d'eau lorsque les deux cycles phényle sont en partie exposés à l'eau. Cette situation correspond, en fait, à celle du second *minimum* à 0.75 \AA du profil d'énergie libre (figure 3.1).

Finalement ces résultats montrent que le *minimum* le plus profond sur le profil du PMF (figure 3.1) à -1.3 \AA s'explique par la combinaison de deux effets, d'une part une contribution de Lennard-Jones plus favorable (-90 kJ mol^{-1}) et d'autre part une plus grande désolvatation de la cavité (perte d'environ 5 molécules d'eau).

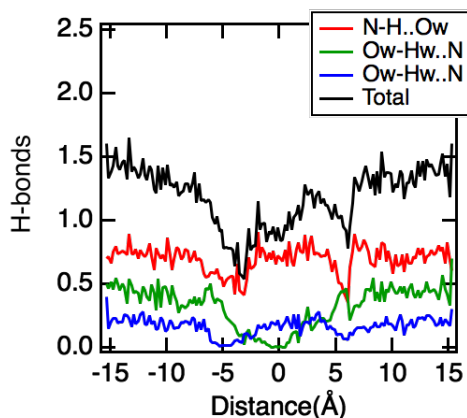


Figure 3.3 – Nombre de liaisons hydrogène formé entre l'eau et le 4AA en fonction de la distance de séparation $d_{CM_H-CM_I}$. Les courbes colorées correspondent à un type de liaison hydrogène donné. La courbe noire correspond à la somme de toutes les contributions.

alors la formation de liaisons hydrogène.

Nous nous sommes également intéressés au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent se former entre l'eau et la molécule invitée (figure 3.3). Nous avons pris en compte dans les liaisons hydrogène, celles formées entre l'azote de la fonction amine du 4AA et l'eau (en rouge et en bleu), celles entre l'eau et le groupe azo du 4AA (en vert). La courbe noire représente la somme de toutes les contributions. Lors de l'insertion du 4AA, le nombre total de liaisons hydrogène diminue. Cette diminution provient essentiellement du groupe azo du 4AA. En effet, il se trouve alors inséré profondément dans la cavité ce qui empêche

3.2 Analyse de l'association pour le système (CnS, 4AA)

3.2.1 Description du PMF

Intéressons nous à présent aux PMF caractérisants le processus d'association entre les p-sulfonatocalix[n]arènes et le 4-aminoazobenzène à pH neutre et acide. La figure 3.4a présente les profils obtenus pour l'association (C4S, 4AA) à pH neutre (courbe en pointillé) et à pH acide (courbe en trait plein). De la même façon, la figure 3.4b présente les profils obtenus pour l'association (C6S, 4AA) à pH neutre (courbe en pointillé) et à pH acide (courbe en trait plein). Contrairement au système (β -Cd, 4AA), le 4AA ne peut pas traverser la cavité du fait de la taille de la couronne inférieur des CnS (figure 3 de l'introduction 0.1). Ceci explique la présence de fortes barrières énergétiques sur les profils pour de faibles distances de séparation $d_{CM_H-CM_I}$.

Les PMF obtenus sont assez similaires en terme de forme et de profondeur du puits pour les deux systèmes (CnS, 4AA). Dans les deux cas, le profil est plus profond à pH acide. Avec le C4S, au *minimum* du profil du PMF nous obtenons -48 kJ mol^{-1} en milieu acide et -20 kJ mol^{-1} en milieu basique. Avec le C6S, en milieu acide le puits se situe à -51 kJ mol^{-1} alors qu'il n'est qu'à -9 kJ mol^{-1} en milieu neutre. De plus, nous remarquons que le *minimum* des profils se situe à des distances de séparation $d_{CM_H-CM_I}$ plus faibles à pH acide (4.1 Å pour le C4S et 2.5 Å pour le C6S) qu'à pH neutre (5.35 et 3.35 Å pour le C4S et le C6S). Le 4AA est donc toujours plus inséré dans la cavité à pH acide qu'à pH neutre. Par ailleurs, les deux profils obtenus en milieu neutre indiquent la présence de deux petites barrières énergétiques (environ 5 kJ mol^{-1}) qui précèdent les *minima* des PMF.

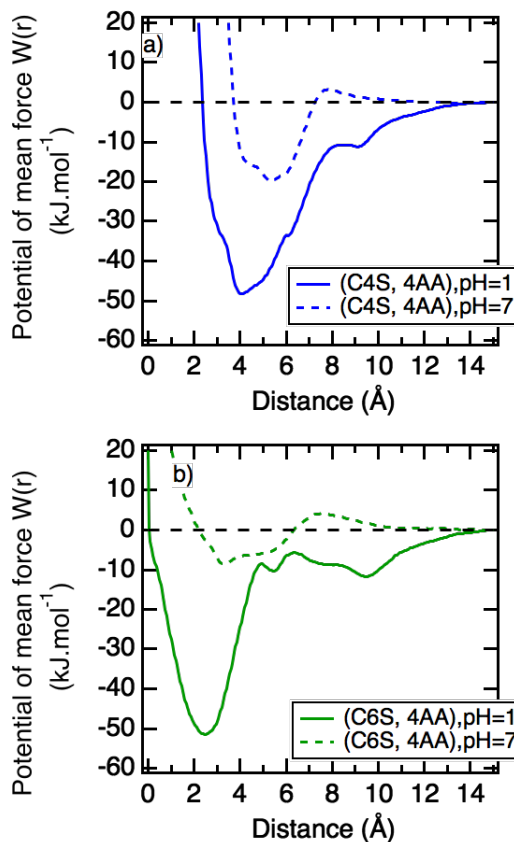


Figure 3.4 – Profils d'énergie libre obtenus pour a) l'association (C4S, 4AA) et b) l'association (C6S, 4AA) dans l'eau à pH neutre (courbes en pointillé) et à pH acide (courbes en trait plein).

3.2.2 Analyse microscopique

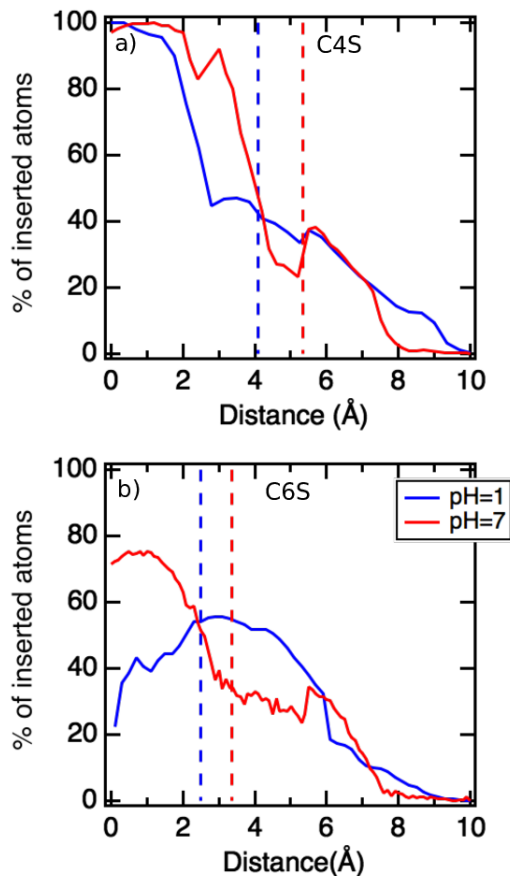


Figure 3.5 – Pourcentage d’atomes de la molécule invitée insérés dans la cavité a) du C4S et b) du C6S à pH neutre (courbes rouges) et acide (courbes bleues). Les lignes en pointillé indiquent les puits d’énergie libre du PMF.

de la cavité (environ trois molécules d’eau).

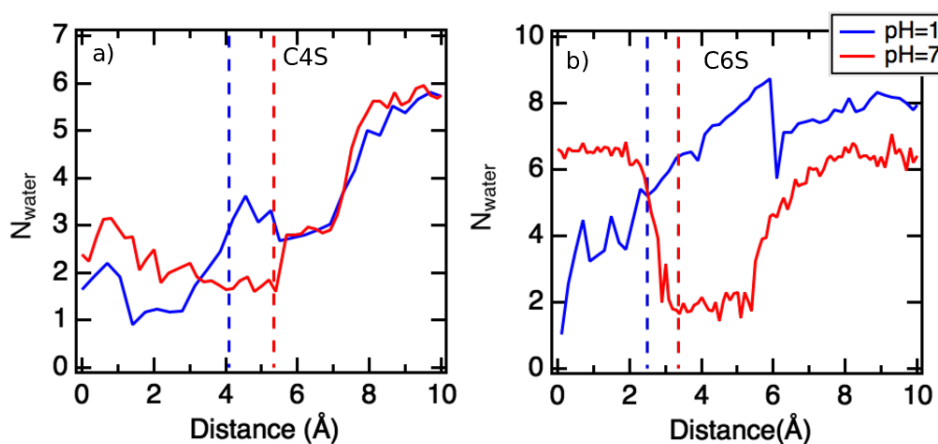


Figure 3.6 – Nombre de molécules d’eau expulsées de la cavité a) du C4S et b) du C6S à pH neutre (courbes rouges) et acide (courbes bleues). Les lignes en pointillé indiquent les puits d’énergie libre du PMF.

Nous avons reporté sur la figure 3.5 le pourcentage d’atomes du 4AA insérés dans la cavité pour le C4S (figure 3.5a) et pour le C6S (figure 3.5b) en fonction du pH. On observe que l’insertion est toujours plus faible à pH neutre qu’à pH acide. Pour le C4S en milieu acide, on obtient 40% alors qu’en milieu neutre, cette insertion n’est plus que de 25%. Pour le C6S, c’est 55% d’atomes insérés à pH = 1 alors qu’à pH = 7 on obtient 30%.

Le pourcentage d’insertion plus important pour le C6S est probablement dû à la taille de la cavité ($\langle R_g \rangle = 6.1 \text{ \AA}$) qui est beaucoup plus grande que pour celle du C4S ($\langle R_g \rangle = 4.8 \text{ \AA}$).

Sur la figure 3.6 le nombre de molécules d’eau expulsées est donné pour le C4S (figure 3.6a) et pour le C6S (figure 3.6b) en fonction du pH. Pour le C4S on observe globalement que le nombre total de molécules d’eau diminue avec l’insertion du 4AA. La moitié des molécules d’eau sont expulsées

1. R_g renvoi au rayon de giration moyen de la molécule.

Pour le système (C6S, 4AA) le comportement obtenu est assez différent. À pH = 1, le nombre de molécules d'eau dans la cavité diminue plus lentement que dans le cas du C4S. On note une désolvatation de seulement 25% du nombre total de molécules d'eau (perte de deux molécules d'eau). À pH neutre, on obtient une désolvatation de près de 65% du nombre total de molécules d'eau (perte de quatre molécules d'eau) pour des distances comprises entre 3 Å et 5 Å. Cependant, lorsque la distance $d_{CM_H-CM_I}$ diminue, les molécules d'eau réintègrent la cavité. La flexibilité du C6S mise en évidence dans le chapitre 2 section 2.3 peut expliquer cette tendance. Lorsque la distance de séparation entre les deux molécules diminue la flexibilité de la cavité permet probablement une réorganisation du 4AA qui a pour conséquence de permettre le retour des molécules d'eau dans la cavité.

3.2.3 Analyse énergétique

Nous avons calculé les contributions de LJ et électrostatiques en fonction du pH pour le C4S (figure 3.7) et pour le C6S (figure 3.8). Les deux systèmes présentent un comportement énergétique similaire. Nous n'avons choisi de décrire en détail que le système (C4S, 4AA).

Pour le C4S (figure 3.7a), nous remarquons que les contributions de LJ deviennent particulièrement favorables à partir de 8 Å. Cette distance correspond à l'entrée du 4AA dans la cavité du C4S.

Des différences significatives des contributions électrostatiques sont observées en fonction du pH (figure 3.7a et figure 3.7b). Ces interactions sont très favorables à pH acide (elles varient de -200 à $-1000 \text{ kJ mol}^{-1}$) alors qu'à pH neutre, en plus d'être très faibles, elles sont globalement défavorables. L'insertion du 4AA dans la cavité (à partir de 8 Å) se traduit par une contribution électrostatique défavorable. Ceci se retrouve aux deux valeurs de pH étudiées. À pH acide, ce coût thermodynamique est assez important puisqu'il

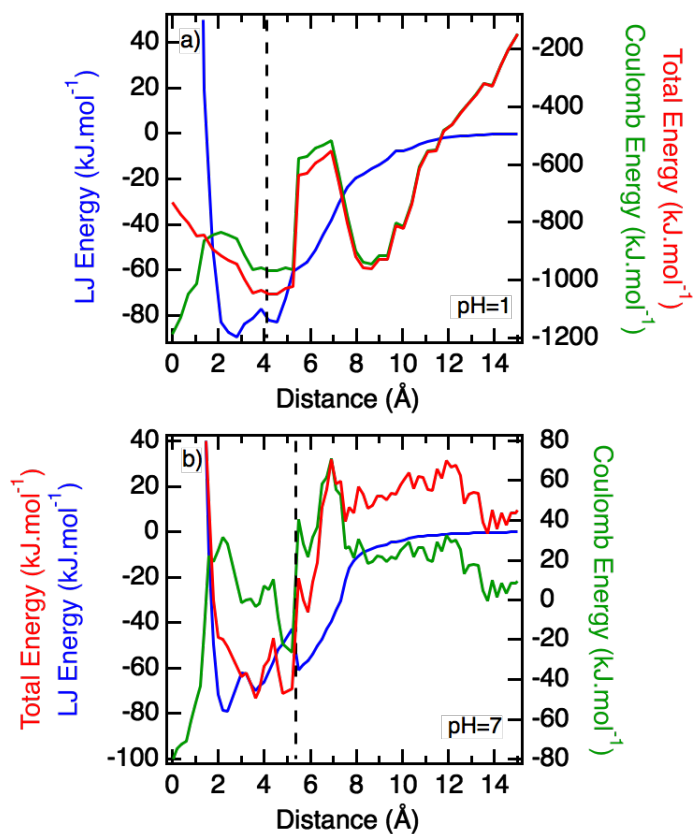


Figure 3.7 – Contributions énergétiques en fonction de $d_{CM_H-CM_I}$ pour l'association (C4S, 4AA) dans l'eau à a) pH acide et b) pH neutre. En bleu l'énergie de LJ, en rouge celle électrostatique et en noire la somme des contributions. Les droites en pointillé indiquent les positions des *minima* de chacun des PMF.

est de l'ordre de 400 kJ mol^{-1} . Néanmoins, la contribution énergétique totale reste largement favorable. Ce n'est pas du tout le cas à pH neutre. Cette barrière, qui n'est que de 60 kJ mol^{-1} , n'est pas compensée et conduit alors à un bilan énergétique total défavorable. Elle correspond sur le PMF (figure 3.4a) à la barrière énergétique d'environ 5 kJ mol^{-1} décrite précédemment.

Cette analyse énergétique montre donc que le processus d'association est gouverné par des contributions électrostatiques très favorables à pH acide. En milieu neutre, les interactions électrostatiques défavorables ne sont pas compensées par les contributions de van der Waals. L'entrée du 4 AA dans la cavité à 8 \AA se traduit sur le PMF par une barrière énergétique de 5 kJ mol^{-1} qui empêche l'insertion du 4AA. Ce résultat est cohérent avec les mesures expérimentales et nos premières simulations pour lesquelles nous n'avons pas vu d'insertion du 4AA dans la cavité des CnS (chapitre 2).

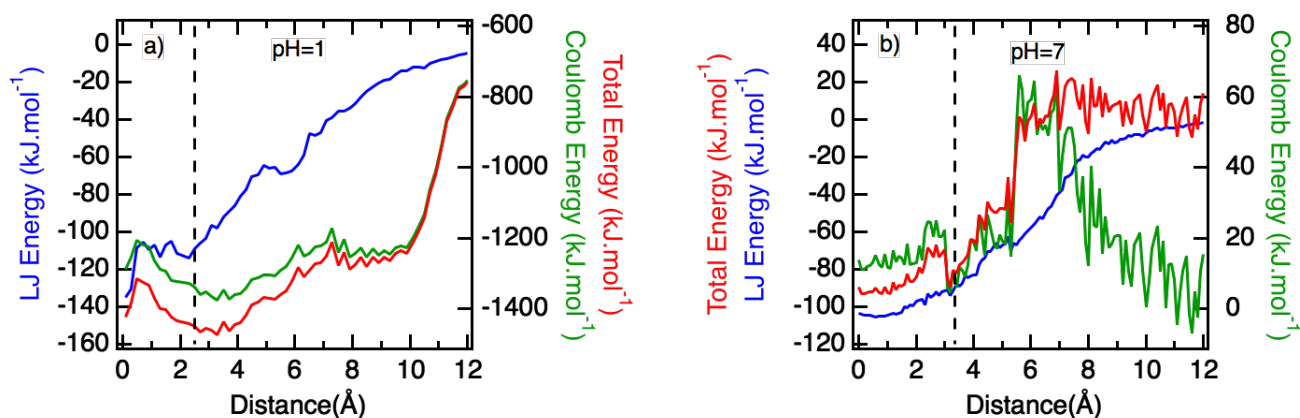


Figure 3.8 – Contributions énergétiques en fonction de $d_{CM_H-CM_I}$ pour l'association (C6S, 4AA) dans l'eau à a) pH acide et b) pH neutre. Les courbes bleues correspondent aux énergies de Lennard-Jones, les courbes rouges correspondent aux énergies électrostatiques et les noires à la somme des contributions. Les droites en pointillé indiquent les positions des *minima* de chacun des PMF.

3.2.4 Coefficient d'inversion

Pour expliquer la présence de cette barrière énergétique sur les PMF (figure 3.4), nous avons fait l'hypothèse d'un changement d'orientation du 4AA au moment de son entrée dans la cavité. En effet, le 4AA s'approche du macrocycle grâce aux interactions électrostatiques entre les groupements sulfonates du macrocycle et la fonction amine du dérivé azoïque. La protonation en milieu acide de cette fonction amine favorise d'autant plus cette approche. Cette orientation du 4AA permet également la formation de liaisons hydrogène très stable entre les oxygènes des groupements sulfonates et les hydrogènes de la fonction amine. Néanmoins, l'orientation du 4AA doit ensuite changer pour permettre l'inclusion du groupement phényle dans la cavité hydrophobe du macrocycle.

Afin de valider cette hypothèse, l'orientation du 4AA a été étudié en calculant un coefficient d'orientation α (annexe D.2). La valeur de α permet de préciser la position de l'azote de la fonction amine par rapport aux groupements phényle (si $\alpha > 1$ la fonction amine est plus proche du centre de masse de la cavité, et si $\alpha < 1$, c'est le phényle qui se trouve à proximité du centre de masse de la cavité).

Pour faciliter l'interprétation, trois zones ont été définies sur la figure 3.9. La zone A, pour des distances de séparations inférieure à 4 Å, pour laquelle on obtient des valeurs de α très petites (inférieures à 1) et qui tendent vers 0 lorsque $d_{CM_H-CM_I}$ s'approche de 0. Le phényle est donc plus proche du centre de masse de la cavité, il est profondément inséré. La zone B, entre 4 Å et 8 Å environ, la valeur du paramètre α fluctue significativement (entre une valeur inférieure à 1 et des valeurs largement supérieures à 1) en accord avec le changement d'orientation. Et enfin la dernière zone (zone C), dans laquelle α diminue et tend vers 1 pour des grandes distances de séparation entre les molécules ce qui indique l'approche du 4AA par la fonction amine. Ces variations sont cohérentes avec notre hypothèse et montrent donc clairement le changement d'orientation du 4AA lors du processus d'orientation.

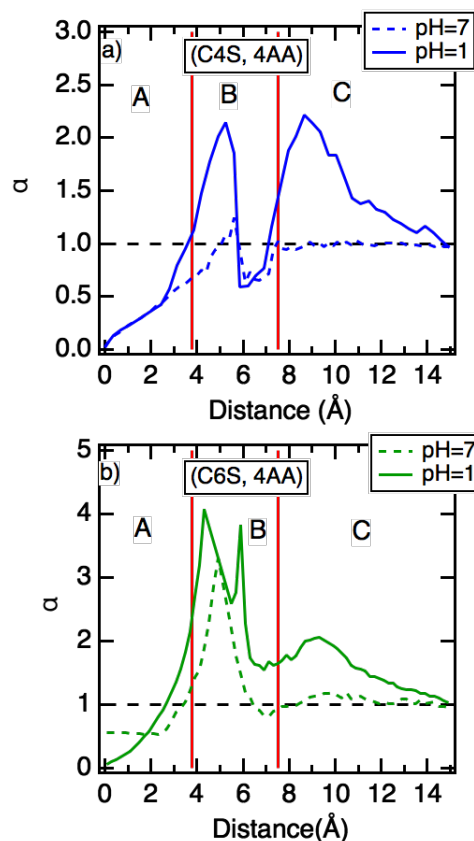


Figure 3.9 – Coefficient α calculé en fonction de la distance de séparation $d_{CM_H-CM_I}$ pour les associations a) (C4S, 4AA) et b) (C6S, 4AA). Les courbes en trait plein correspondent aux résultats obtenus à pH acide et les courbes en pointillé à ceux obtenus à pH neutre. Pour faciliter l'interprétation de ces figures nous les avons divisées en trois zone A, B et C délimitées par les lignes rouge.

3.2.5 Liaisons hydrogène

Des informations supplémentaires peuvent être obtenues par le calcul du nombre de liaisons hydrogène 4AA-H₂O et 4AA-CnS pour le C4S (figure 3.11) et pour le C6S (figure 3.9) en fonction du pH.

Lorsque les deux molécules sont suffisamment éloignées l'une de l'autre ($d_{CM_H-CM_I} > 10$ Å) ce sont logiquement les liaisons 4AA-H₂O qui sont majoritaires. Lorsqu'elles se rapprochent ces liaisons diminuent au profit des liaisons hydrogène de type 4AA-CnS à pH acide en accord avec l'interaction électrostatique favorable entre l'amine protonée du

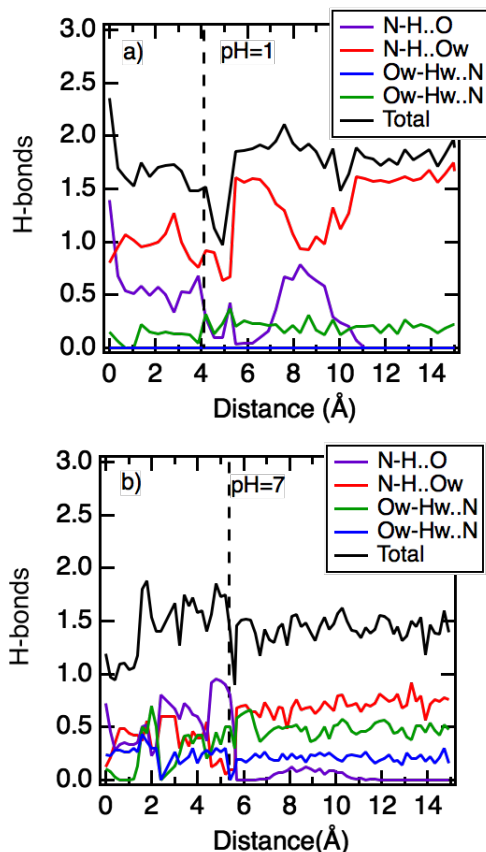


Figure 3.10 – Nombre de liaisons hydrogène formées en fonction de la distance de séparation $d_{CM_H-CM_I}$ pour l'association (C4S, 4AA) à a) pH = 1 et b) pH = 7. Les courbes de couleur correspondent à un type de liaison hydrogène particulier tandis que la courbe noire correspond à la somme de toutes les contributions. La ligne en pointillé rappelle la position du puits d'énergie libre du PMF. Cependant, après l'insertion vers 5 Å une augmentation significative des liaisons 4AA-CnS est visible (courbe violette, figure 3.10b). Ceci confirme également le changement d'orientation du 4AA à pH neutre.

En plus des types de liaisons hydrogène décrites précédemment, on observe aussi des liaisons entre l'azote de l'amine du 4AA et l'eau et entre l'azote de l'azo et l'eau uniquement à pH = 7. L'absence de la charge en milieu neutre sur l'amine semble favoriser la formation d'autres liaisons hydrogène de natures différentes.

Les contributions électrostatiques sont directement corrélées au nombre de liaisons hydrogène formées entre le 4AA et le CnS. Nous avons vu, lors de l'analyse des différentes contributions (figure 3.5), que l'insertion du 4AA, à partir de 8 Å se traduit par une contribution électrostatique défavorable. Ceci s'explique donc par le changement d'orientation du 4AA qui ne permet plus la formation de liaisons hydrogène entre les deux molécules.

4AA et les sulfonates du macrocycle. L'inclusion du 4AA dans la cavité du macrocycle à partir de 8 Å a pour conséquence la diminution des liaisons 4AA-CnS et conjointement l'augmentation des liaisons 4AA-H₂O. Ceci est parfaitement cohérent avec le changement d'orientation du 4AA pour permettre au phényle de rentrer dans la cavité hydrophobe. Ce changement d'orientation ne permet donc plus l'interaction entre les groupements sulfonates et l'amine. À partir de 5 Å, le dérivé azoïque est parfaitement inséré dans la cavité. Il se positionne alors de façon à permettre, de nouveau, la formation des liaisons 4AA-CnS entre les sulfonates des CnS et les hydrogènes de l'amine du 4AA (courbes violettes). Pour les deux macrocycles, nous remarquons que le nombre total de liaisons hydrogène formées par le 4AA est toujours plus faible à pH neutre (au total 1.5) qu'à pH acide (au total 2.0). On peut voir que la diminution des liaisons hydrogène entre les deux molécules lors de l'insertion est moins visible à pH neutre qu'à pH acide. Cependant,

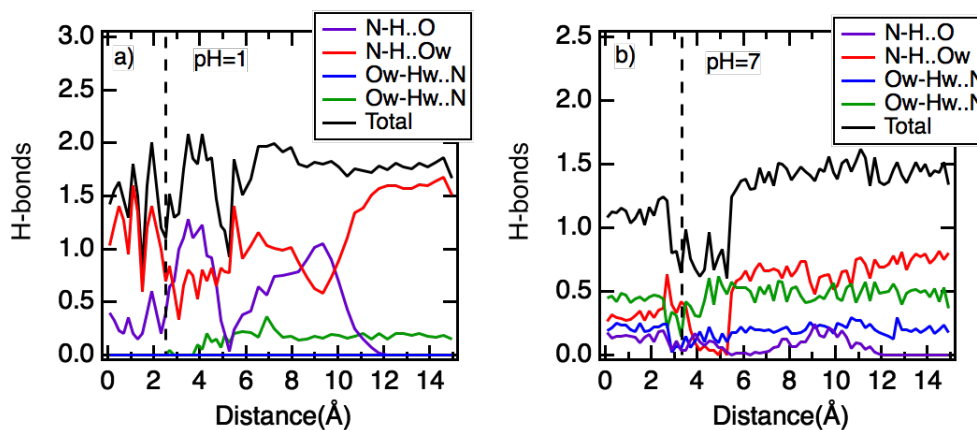


Figure 3.11 – Nombre de liaisons hydrogène formées en fonction de $d_{CM_H-CM_I}$ pour l’association (C6S, 4AA) à a) $\text{pH} = 1$ et b) $\text{pH} = 7$. Les courbes de couleur correspondent à un type de liaison hydrogène particulier tandis que la courbe noire correspond à la somme de toutes les contributions. La ligne pointillé rappelle la position du puits d’énergie libre du PMF.

3.3 Propriétés thermodynamiques

Les grandeurs thermodynamiques d’association des différents systèmes ont été estimées à partir des profils du PMF et des équations D.3 à D.6 données en annexe. Néanmoins, ces équations ont été établies à partir d’un modèle qui décrit l’association de deux molécules sphériques [156]. Ce modèle théorique ne correspond pas à la réalité de nos systèmes. En effet le 4AA n’est pas une molécule sphérique. Ceci explique probablement que nos grandeurs thermodynamiques d’association sont très dépendantes de la borne supérieure d’intégration d_l (voir annexe D.3). Les protocoles ainsi que l’évolution des grandeurs thermodynamiques en fonction de ce paramètre d_l sont reportés dans l’annexe D.3 (figures D.2 à D.4).

En fixant ce paramètre d_l , nous avons obtenu les propriétés thermodynamique d’association reportées dans le tableau 3.1. On constate que la comparaison avec les valeurs expérimentales est meilleure pour les associations (CnS, 4AA) que pour (β -Cd, 4AA). Pour la β -Cd, la forme du PMF avec trois puits d’énergie libre rend difficile le calcul des grandeurs thermodynamique et explique probablement l’écart obtenu avec les grandeurs expérimentales. Néanmoins, en ce qui concerne les $\Delta_r G^0$, les valeurs obtenues pour tous les systèmes sont assez comparables avec l’expérience. L’association est faible, et le processus est enthalpiquement favorable et entropiquement défavorable.

3.4 Conclusion

Nous avons calculé dans ce chapitre les profils de PMF pour tous les systèmes. L’allure de ces profils a été discutée et interprétée par une description microscopique et une analyse énergétique.

TABLE 3.1 – Propriétés thermodynamiques pour les associations (hôte, invité) obtenues à partir des profils du PMF. La valeur de d_l est donnée en fonction de r_{min} qui correspond au minimum d'énergie libre.

Hôte	$\Delta_r G^o$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r H^o$ (kJ.mol ⁻¹)	$T\Delta_r S^o$ (kJ.mol ⁻¹)
β -Cd ^a (pH=7)	-14	-21	-7
β -Cd (exp)	-19	-8	11
C4S ^b (pH=1)	-14	-25	-11
C4S (exp)	-11	-25	-13
C6S ^c (pH=1)	-10	-20	-10
C6S (exp)	-14	-18	-4

$$^a d_l = r_{min}; \quad ^b d_l = r_{min} + 2.5 \text{ \AA}; \quad ^c d_l = r_{min} + 1.5 \text{ \AA}.$$

Pour le système (β -Cd, 4AA) le profil du PMF présente trois *minima* locaux. Le processus d'association est gouverné par l'insertion du 4AA. Nous avons montré que le *minimum* le plus profond du PMF s'explique par la combinaison de deux effets, d'une part une contribution de LJ très favorable et d'autre part une plus grande désolvation de la cavité.

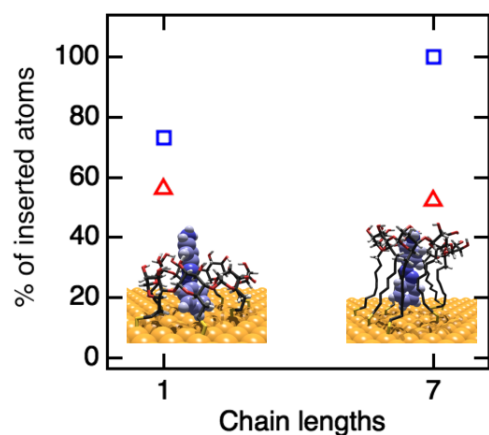
Pour les systèmes (CnS, 4AA) les profils sont très différents en fonction du pH. En milieu acide ce sont les interactions électrostatiques qui gouvernent l'association alors qu'en milieu neutre l'électrostatique n'est pas favorable. Dans les deux cas, l'insertion du 4AA dans la cavité se traduit par une contribution électrostatique défavorable. Elle ne peut pas être compensée en milieu neutre et conduit à une barrière énergétique sur le PMF. Pour expliquer cette contribution défavorable, nous avons fait l'hypothèse d'un changement d'orientation du 4AA au moment de son insertion dans la cavité. Ceci a été vérifié par le calcul du coefficient d'inversion et par l'analyse des liaisons hydrogène. En milieu neutre, les PMF montrent qu'il n'y a pas de complexes d'insertion. Cependant, le 4AA reste probablement à proximité de la cavité des CnS en accord avec la formation d'un complexe de type addition. Rappelons que les calculs énergétiques du chapitre 2 ont montré des contributions favorables entre les CnS et le 4AA à pH neutre.

Enfin, les grandeurs thermodynamiques d'association ont été estimées à partir des profils d'énergie libre. Les écarts obtenus avec les valeurs expérimentales sont liés au modèle théorique utilisé pour le calcul des grandeurs. Néanmoins, nous obtenons les mêmes ordres de grandeur pour les $\Delta_r G$. La caractérisation thermodynamique nous indique que le processus d'association du 4AA avec les différents macrocycles en phase homogène est enthalpiquement favorable et entropiquement défavorable (dû notamment à une perte de flexibilité).

Comparaison des associations (hôte, invité) en phase homogène et hétérogène

Sommaire

4.1	Étude structurale en phase hétérogène	67
4.1.1	Conformation des macrocycles	67
4.1.2	Mobilité du macrocycle	68
4.1.3	Masse volumique de l'eau autour des macrocycles	68
4.2	Étude des complexes d'insertion en phase hétérogène	70
4.2.1	Association (β -Cd, 4AA)	70
4.2.2	Association (CnS, 4AA)	73
4.3	Conclusion	78



afin de les comparer avec les résultats obtenus en phase homogène.

Pour la fonctionnalisation de surfaces, les composés organosoufrés sur l'or sont très souvent utilisés. L'or a l'avantage d'être un substrat relativement inerte qui ne s'oxyde pas et ne réagit pas avec la plupart des composés chimiques. Il est également biocompatible ce qui permet d'utiliser les monocouches formées pour des applications en milieu biologique. Enfin, la force de la liaison S–Au permet l'obtention de monocouches particulièrement stables. Dans nos simulations, le greffage des macrocycles sur les surfaces d'or se fait par l'intermédiaire de chaînes carbonées se terminant par un soufre. Le protocole détaillé se trouve dans l'annexe A.

Afin d'avoir des conditions expérimentales comparables pour tous les systèmes, toutes les associations (macrocycle, 4AA) ont été étudiées à $\text{pH} = 1$. Les paramètres tels que la longueur des chaînes de greffage ou le nombre de points d'ancrage peuvent fortement influencer les propriétés des complexes d'inclusion formés en phase hétérogène. Ainsi, Burshtain et Mandler [157] ont montré que les constantes d'association entre différents cations et des dérivés du glycérol varient selon la façon dont ces derniers sont greffés sur une surface d'or. Nous avons donc simulé les complexes en faisant varier le nombre de points de greffage sur la surface. Au maximum, nous aurons donc sept point de greffage pour le β -Cd, six pour le C6S et quatre pour le C4S. Nous nous sommes aussi intéressés à la longueur des chaînes greffées. Des longueurs de chaînes de 1, 3, 5 et 7 carbones ont été testées. Pour une chaîne suffisamment longue, un comportement similaire à la phase homogène est attendu.

L'effet du greffage sur la conformation des macrocycles est discuté dans la première partie du chapitre. Nous nous sommes ensuite intéressés à la mobilité du macrocycle en fonction du nombre de points d'ancrage et de la longueur des chaînes. Enfin, la position des molécules d'eau autour des macrocycles est discutée. À partir de cette étude structurale, nous analysons les complexes d'insertion en terme de nombre d'atomes insérés et de molécules d'eau dans la cavité. Pour chacune des études, les valeurs obtenues seront comparées à celles de la phase homogène.

Rappelons ici que la notation **4a7l** sera utilisée lorsque nous parlerons d'un macrocycle

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié en détail les associations (macrocycle, 4AA) en phase homogène (avec les macrocycles et le 4AA libres en solution aqueuse). Comme discuté dans l'introduction, un grand nombre d'applications nécessitent cependant l'immobilisation des macrocycles sur les surfaces. C'est pourquoi, nous avons décidé de mener une étude sur ces associations en phase hétérogène

greffé à l'aide de quatre points d'ancrage et d'une longueur de chaîne de sept. Comme pour les chapitres précédents, les protocoles de simulations sont dans l'annexe A et l'annexe B contient les champs de forces utilisés.

4.1 Étude structurale en phase hétérogène

4.1.1 Conformation des macrocycles

Sur la figure 4.1, nous avons reporté les dimensions des couronnes supérieures et inférieures des macrocycles après le greffage sur la surface d'or en fonction de la longueur des chaînes de greffage et du nombre de points d'ancrage. La figure 4.1a concerne le système (β -Cd, 4AA), la figure 4.1b le système (C4S, 4AA) et la figure 4.1c le système (C6S, 4AA). Sur chacune de ces figures, les droites reportées en bleu et rouge correspondent aux tailles des couronnes inférieures et supérieures des macrocycles associés avec le 4AA en phase homogène.

Ces figures donnent des informations intéressantes sur la conformation des macrocycles après le greffage. Clairement, la longueur de la chaîne greffée a plus d'impact sur la conformation de la β -Cd que pour les CnS. On observe surtout une déformation de la couronne inférieure de la β -Cd avec même un écart de taille d'environ 1 Å pour la plus petite longueur de chaîne ($l = 1$). Pour ce système, avec cette valeur de l , il est intéressant de remarquer que la dimension de la couronne inférieure est supérieure à celle de la couronne supérieure. La cyclodextrine subit donc une importante déformation. La taille de la couronne inférieure redevient comparable à celle obtenue en milieu homogène lorsque la lon-

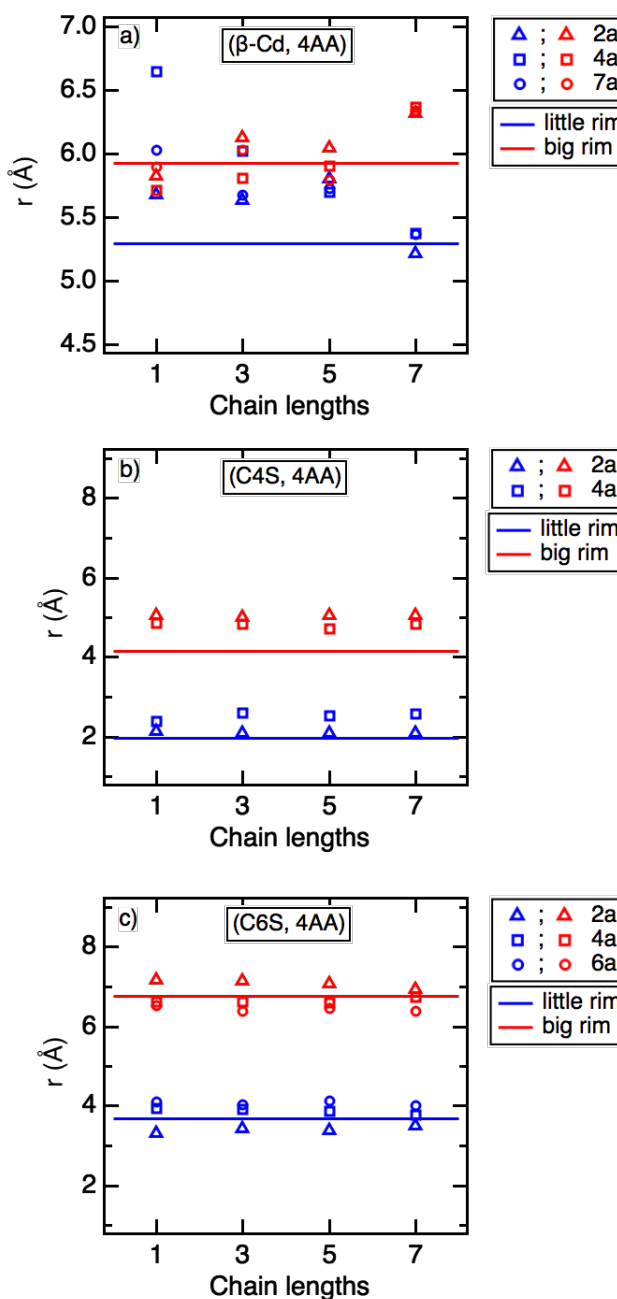


Figure 4.1 – Dimensions des couronnes inférieures (bleue) et supérieures (rouge) de a) le β -Cd, b) le C4S et c) le C6S en fonction du nombre de points de greffage et de la longueur des chaînes. Les droites correspondent aux tailles des couronnes en phase homogène.

gueur de la chaîne greffée est grande, ici égale à sept. Notons également pour ce système que le nombre de points d’ancrage n’a que peu d’influence sur la conformation du macrocycle.

Pour les CnS, les dimensions des couronnes varient très peu lorsqu’on augmente la longueur des chaînes. Pour une valeur donnée de **a**, on observe des points parfaitement alignés pour les différentes longueurs de chaînes étudiées. Ainsi, pour le (C4S, 4AA), on voit que lorsqu’il y a deux points d’ancrage, la dimension de la couronne supérieure augmente. Pour **4a**, c’est la taille des deux couronnes qui augmentent sensiblement. Pour le (C6S, 4AA), on observe à la fois une diminution de la taille de la couronne inférieure et une augmentation de la couronne supérieure pour **2a**. En effet, comme nous l’avons rappelé dans l’introduction, la structure des C6S est plus flexible en solution que pour les autres macrocycles.

4.1.2 Mobilité du macrocycle

La figure 4.2 présente le déplacement du macrocycle sur la surface d’or (*i.e* déplacement selon les coordonnées x et y) en fonction du nombre de points d’ancrage (**a**) et de la longueur des chaînes greffées (**l**). Les figures 4.2a, 4.2b et 4.2c représentent le déplacement de la β -Cd pour respectivement **2a**, **4a** et **7a**. De la même façon les figures 4.2d, 4.2e et 4.2f représentent le déplacement du C6S pour respectivement **2a**, **4a** et **6a**. Enfin, les figures 4.2g et 4.2h représentent le déplacement du C4S pour respectivement **2a** et **4a**.

Comme attendu, nous pouvons observer que la mobilité du macrocycle diminue lorsque le nombre de points d’ancrage augmente. Pour une valeur donnée de **a**, plus la longueur de la chaîne greffée est grande plus la mobilité du macrocycle augmente. C’est particulièrement vrai pour la β -Cd où on observe pour **2a** une mobilité très importante de la chaîne pour **7l** (en orange sur la figure 4.2a). Cependant, pour les CnS, il semble que cette mobilité atteigne une limite à partir d’une longueur de chaîne de cinq carbonnes. Ce comportement s’observe à la fois pour le C4S et pour le C6S et pour tous les points d’ancrage. Cependant, pour confirmer cette tendance, il faudrait simuler un système avec une longueur de chaîne beaucoup plus grande que sept carbonnes.

4.1.3 Masse volumique de l’eau autour des macrocycles

La figure 4.3 présente les profils de la masse volumique de l’eau selon l’axe z en fonction de **a** et **l**. Les figures 4.3a, 4.3b et 4.3c concernent la β -Cd pour respectivement **2a**, **4a** et **7a**. Les figures pour le C6S greffé avec **2a**, **4a** et **6a** sont 4.3d, 4.3e et 4.3f. Enfin, les figures 4.3g et 4.3h montrent ces profils de la masse volumique de l’eau autour du C4S. Pour faire ce calcul, nous avons considéré uniquement les molécules d’eau dans un cylindre de 8 Å de rayon calculé à partir des coordonnées du centre de masse du macrocycle selon x et y. Ce rayon correspond parfaitement, à la fois, à la cavité de la β -Cd (voir figure 4 de

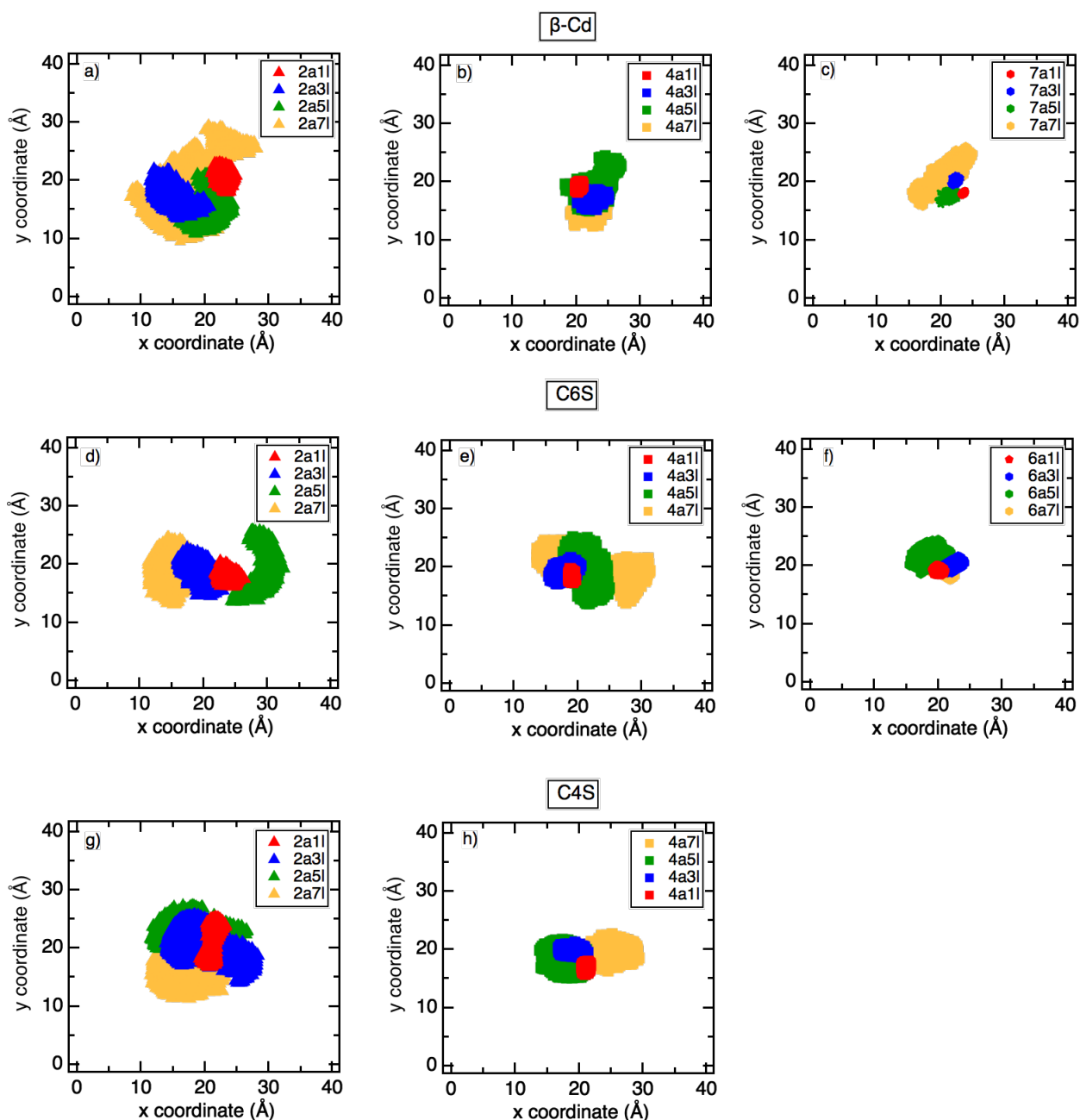


Figure 4.2 – Positions des chaînes du macrocycle sur la surface d’or. Les figures a), b) et c) correspondent à la β -Cd. Les figures d), e) et f) correspondent au C6S. Enfin les figures g) et h) correspondent au C4S.

l’introduction) et à celle du C6S. Ce calcul est cependant moins précis pour le C4S car sa cavité est plus petite.

La comparaison des figures 4.3a, 4.3b et 4.3c montrent clairement que le premier pic sur le profil de l’eau diminue lorsqu’on augmente le nombre de points d’ancrage. En augmentant la valeur de a , il apparaît donc une zone hydrophobe de plus en plus étendue. Cette tendance est aussi observable pour le C6S mais moins marquée pour le C4S. L’approximation faite sur le rayon du cylindre explique probablement ce résultat.

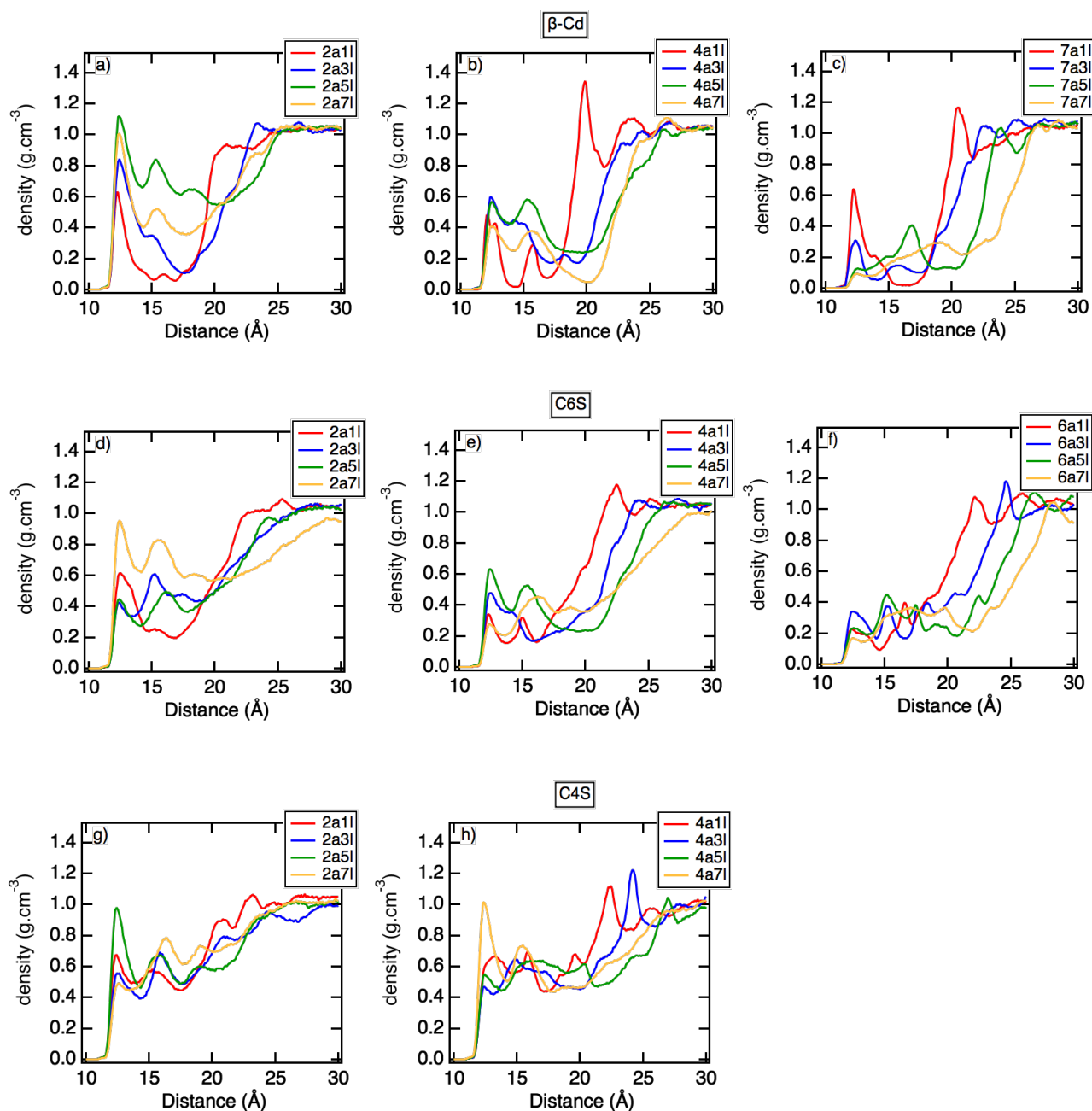


Figure 4.3 – Profils de la masse volumique de l'eau autour des macrocycles. Les figures a), b) et c) correspondent à la β -Cd, d), e) et f) au C6S et g) et h) au C4S.

4.2 Étude des complexes d'insertion en phase hétérogène

4.2.1 Association (β -Cd, 4AA)

Pour éclairer la discussion, nous avons représenté, sur la figure 4.4, les structures des complexes d'inclusion (β -Cd, 4AA) en phase hétérogène pour le plus grand nombre de points d'ancrage et les deux cas limites de longueurs de chaînes étudiées (**7a11** et **7a71**).

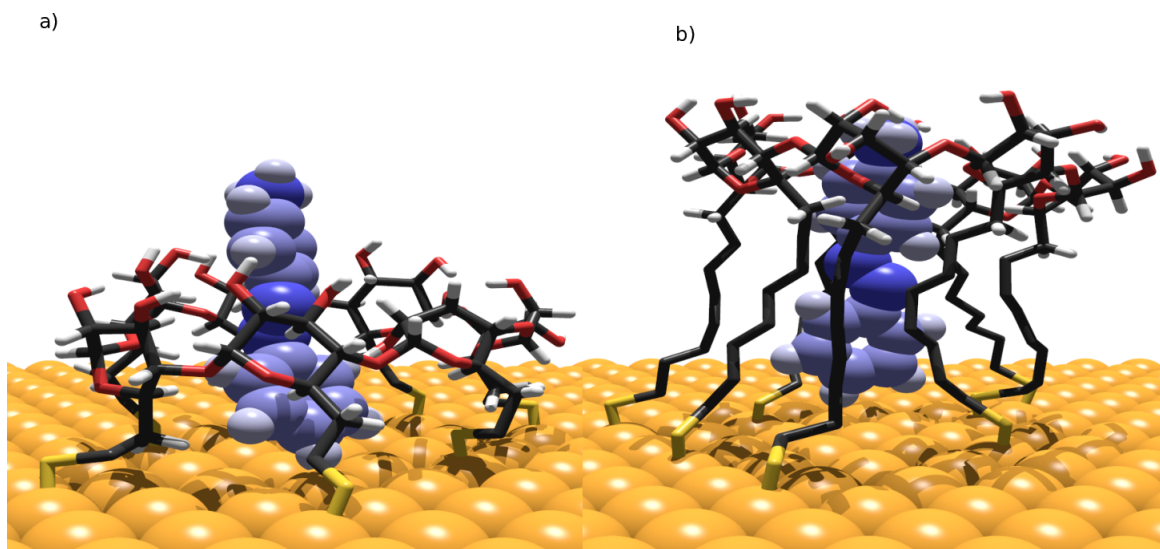


Figure 4.4 – Représentation de l'association (β -Cd, 4AA) en phase hétérogène pour a) **7a11** et b) **7a71**.

Sur la figure 4.5a, nous avons reporté le pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité de la β -Cd en fonction de **a** et de **l**. On observe que ce pourcentage est soit équivalent, soit inférieur à celui obtenu en phase homogène (en rouge sur la figure). L'analyse structurale des systèmes a montré l'apparition d'une zone hydrophobe lorsque le nombre de points d'ancrage augmente (figure 4.3). Nous avons donc décidé de prendre en compte cette zone pour recalculer le pourcentage d'atomes insérés. Rappelons que le 4AA peut traverser longitudinalement la cavité de la β -Cd (voir chapitre 3). Les résultats sont reportés sur la figure 4.5b. Pour des valeurs de **l** inférieures à trois, le 4AA est bloqué par la surface d'or (figure 4.4a). On peut donc prévoir que l'association sera probablement moins favorable qu'en phase homogène car l'insertion est plus difficile pour des valeurs de **l** petites.

À partir de **3l**, l'insertion dans la cage créée par les chaînes de greffage, est de l'ordre de 90% à 100%. Pour **7l**, nous voyons

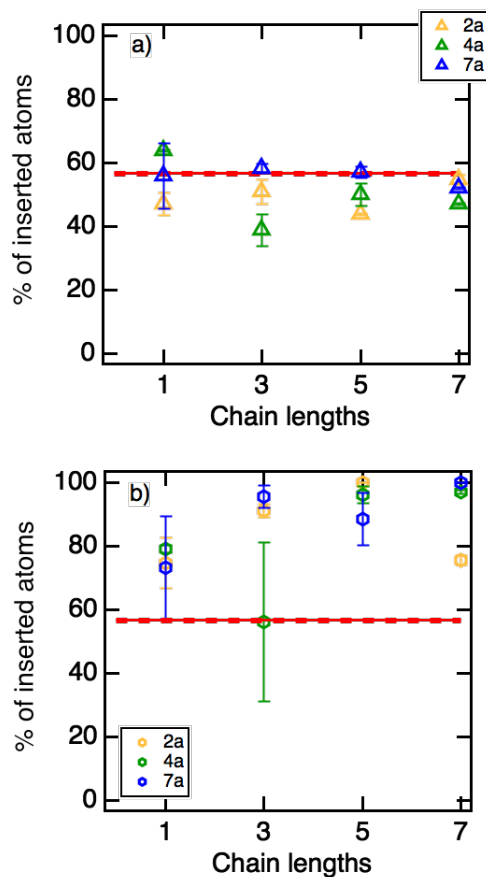


Figure 4.5 – Pourcentage d'atomes insérés dans a) la cavité de la β -Cd et b) en considérant en plus la zone hydrophobe formée par les chaînes de greffage. Les droites rouges représentent ce pourcentage pour l'association (β , 4AA) en phase homogène.

que l'insertion est quasi totale (figure 4.4b) sauf quand la cavité est greffée uniquement avec **2a**. Nous attribuons cette différence au fait que la cavité a alors plus de liberté de mouvement. Ainsi elle peut se déplacer selon les axes x et y (figure 4.1a), et selon l'axe z également. En se collant sur la surface (figure 4.6), cela gêne l'insertion dans la cavité. La présence de chaînes diluantes aurait pu éviter l'adsorption des chaînes sur la surface d'or.

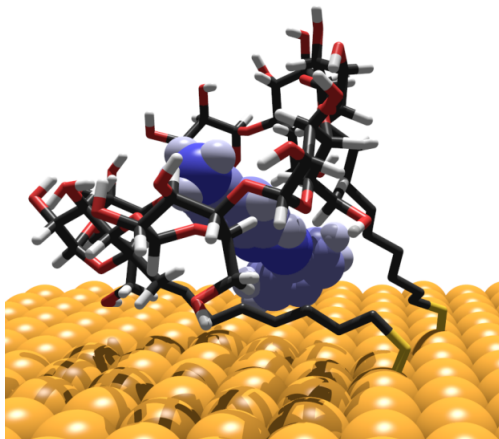


Figure 4.6 – Représentation de l'association (β -Cd, 4AA) pour le greffage **2a7l**.

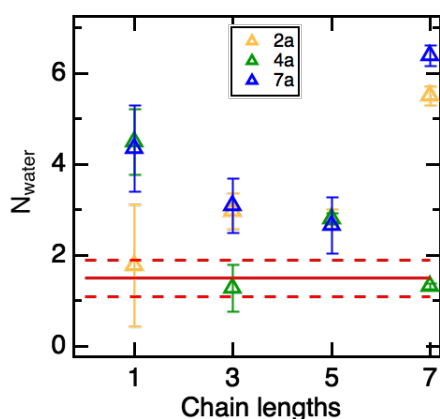


Figure 4.7 – Nombre de molécules d'eau insérées dans la cavité de la β -Cd. Les droites rouges représentent le nombre de molécules d'eau insérées dans la cavité en phase homogène.

plus grand de molécules d'eau (figure 4.1a). Par ailleurs, nous avons vu que le nombre d'atomes insérés dans la cavité est équivalent voir inférieur à celui obtenu en phase homogène (figure 4.5a). Moins de molécules d'eau sont donc relarguées lors de l'insertion du 4AA. De même, l'insertion totale du 4AA implique que c'est le groupement amine hydrophile, plus petit que le phényle, qui se retrouve dans la cavité (figure 4.4b). Les molécules d'eau peuvent alors la réintégrer.

La figure 4.7 présente le nombre de molécules d'eau insérées dans la cavité de la β -Cd en fonction de **a** et **l**. La ligne rouge représente ce nombre lorsque le macrocycle est associé au 4AA en phase homogène.

Le nombre de molécules d'eau insérées dans la cavité est globalement supérieur à celui obtenu en phase homogène. Différents facteurs peuvent expliquer cette augmentation. Le changement conformationnel discuté précédemment dans l'analyse structurale (section 4.2) de la β -Cd permet probablement à la cavité d'accueillir un nombre

Sur la figure 4.8, nous avons représenté les contributions énergétiques en fonction de **a** et de **l**. La figure 4.8a présente les contributions de Lennard-Jones et la figure 4.8b

la somme de toutes les contributions (LJ et électrostatiques). Les droites rouges montrent les contributions énergétiques obtenues en phase homogène.

Les contributions de LJ sont directement liées à l'insertion de la molécule invitée dans la cavité de l'hôte comme attendu. Le pourcentage d'atomes insérés du 4AA dans la cavité est légèrement inférieur à la phase homogène (figure 4.5a), les contributions de LJ sont alors moins favorables qu'en phase homogène.

Concernant la somme de toutes les contributions (figure 4.8b), nous observons qu'elles sont assez variables. Il est cependant difficile d'en tirer des conclusions générales sur la variation de ces contributions en fonction de **a** et/ou **l** au vu des résultats. Cependant, on remarque que ces contributions semblent se rapprocher de la valeur obtenue en phase homogène pour une chaîne suffisamment longue (**7l**) et cela aux trois valeurs de **a**.

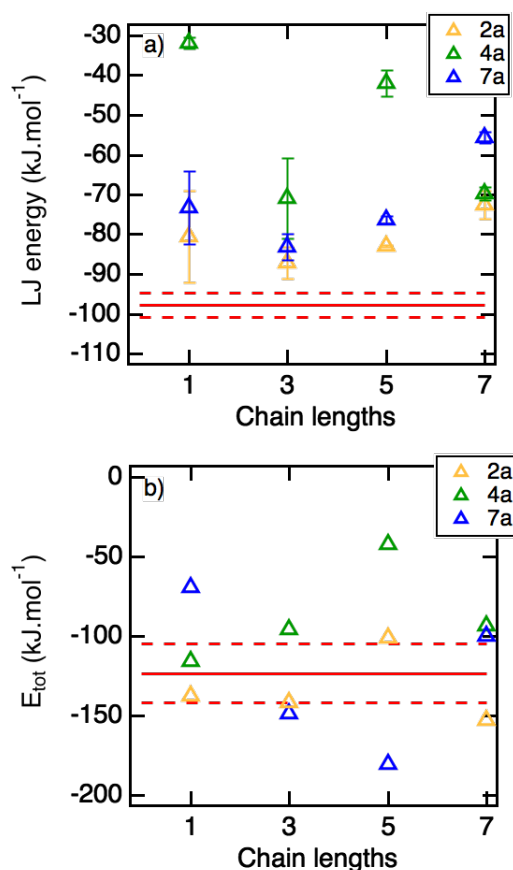


Figure 4.8 – a) Contributions énergétiques de Lennard-Jones et b) somme des contributions pour l'association (β -Cd, 4AA). Les droites rouges correspondent à ces contributions en phase homogène.

4.2.2 Association (C_nS, 4AA)

Les structures des complexes (C4S, 4AA) pour **4a** sont représentées sur la figure 4.9 pour les deux cas limites de longueur de chaînes étudiés (4a1l et 4a7l). La figure 4.10, représente le pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité des C_nS en fonction de **a** et de **l**. La figure 4.10a concerne l'association (C4S, 4AA) et la figure 4.10b, (C6S, 4AA). Les lignes rouges correspondent aux valeurs obtenues en phase homogène.

Pour l'association (C4S, 4AA) (figure 4.10a), nous notons que le pourcentage d'atomes insérés dans la cavité du C4S reste identique à celui de la phase homogène pour toutes les longueurs de chaînes de greffage quelque soit le nombre de points d'ancrage.

Concernant l'association (C6S,4AA) (figure 4.10b), des différences significatives entre la phase hétérogène et la phase homogène sont obtenues. Celles-ci semblent dépendre de **l** et de **a**. En effet, lorsque le macrocycle est greffé avec deux points de greffage, le pourcentage d'atomes insérés diminue lorsque **l** augmente (de 50% pour **2a1l** à 22% pour **2a7l**). À l'inverse, pour **4a**, le pourcentage augmente lorsque **l** augmente (de 55% pour **4a1l**

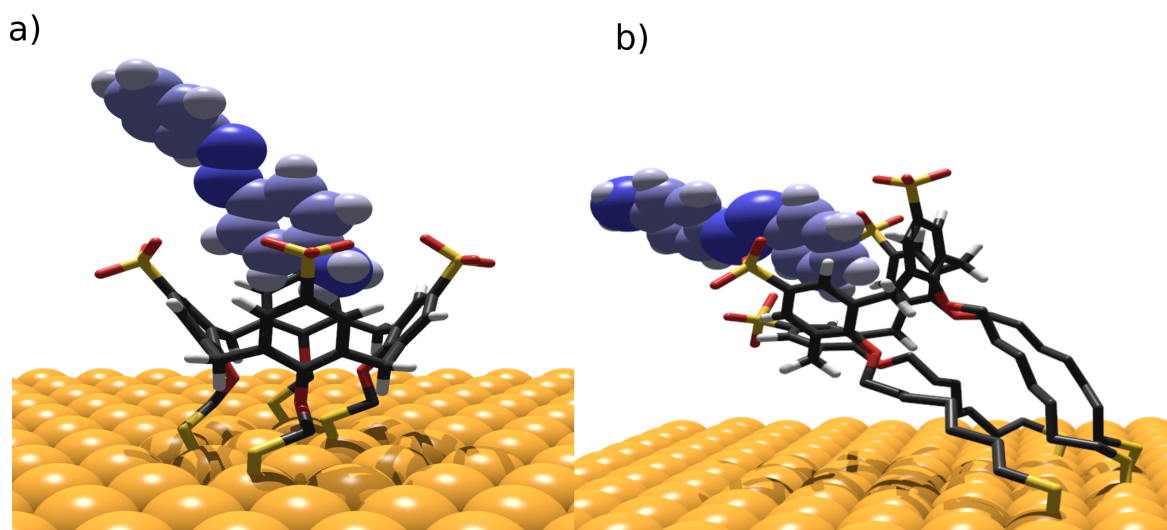


Figure 4.9 – Représentation de l'association (C4S, 4AA) lorsque l'hôte est greffé avec a) **4a11** et b) **4a71**.

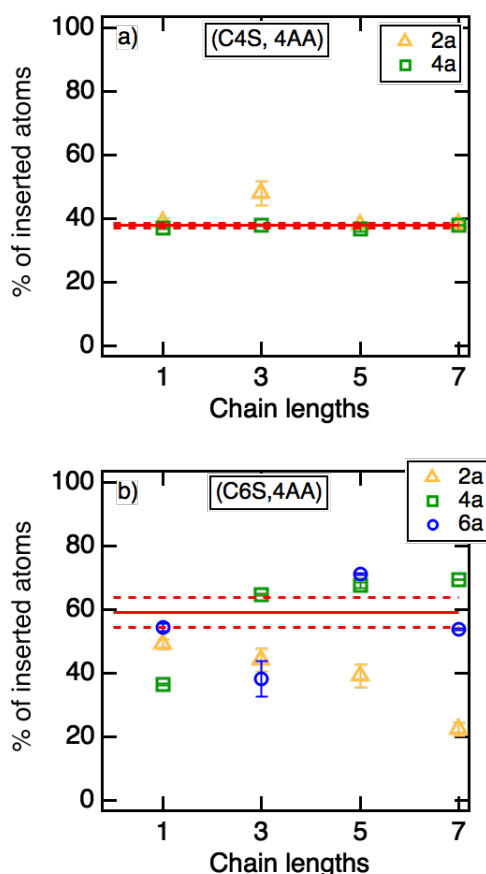


Figure 4.10 – Pourcentage d'atomes insérés dans la cavité a) du C4A et b) du C6S en fonction de **a** et de **l**. Les lignes rouges correspondent aux valeurs obtenues en phase homogène.

à 65% pour **4a71**). Toutefois, ce pourcentage semble tendre vers une valeur limite légèrement supérieure à la valeur obtenue en phase homogène. Enfin, pour **6a**, les valeurs fluctuent autour de celle obtenue en phase homogène et semble s'en rapprocher pour la longueur de chaîne la plus grande **71**.

Le nombre de molécules d'eau présentes dans la cavité des C_nS est donné sur la figure 4.11. Celui-ci a été représenté en fonction de **a** et de **l** pour l'association (C4S, 4AA) (figure 4.11a) et pour l'association (C6S, 4AA) (figure 4.11b). Les lignes rouges représentent ce nombre pour les associations (C_nS, 4AA) en phase homogène.

De la même façon que pour le pourcentage d'atomes insérés, le nombre de molécules d'eau dans la cavité du C4S lors de l'association (C4S, 4AA) est le même en phase hétérogène et en phase homogène et il ne dépend pas ni de **a** ni de **l** (figure 4.11a).

Pour l'association (C6S, 4AA), la solvataion de la cavité est toujours plus importante

qu'en phase homogène. Nous observons que le nombre de molécules d'eau dans la cavité du C6S augmente globalement avec la longueur des chaînes de greffage pour **2a**. Pour **4a**, la valeur fluctue autour de trois molécules d'eau (soit une molécule d'eau présente dans la cavité de plus qu'en phase homogène) quelque soit la longueur de la chaîne de greffage. Pour **6a**, le nombre de molécules d'eau présentes dans la cavité oscille autour de six molécules d'eau. On remarque que les figures 4.10b et 4.11b sont logiquement corrélées. En effet, plus le pourcentage d'insertion du 4AA est grand et moins on trouve de molécules d'eau dans la cavité des CnS.

Afin de mieux comprendre ces comportements, nous nous sommes ensuite intéressés aux énergies d'interactions. Sur les figures 4.12a et 4.12c, nous avons représenté les contributions énergétiques de Lennard-Jones (en bleu) et électrostatiques (en rouge) entre le macrocycle et le 4AA, pour l'association (C4S, 4AA) sur la figure 4.12a et pour l'association (C6S, 4AA) sur la figure 4.12c, en fonction de **a** et de **l**. Les figures 4.12b et 4.12d représentent la somme des contributions de LJ et électrostatiques (E_{tot}) pour respectivement (C4S, 4AA) et (C6S, 4AA).

Comme nous l'avions déjà observé en phase homogène, les interactions électrostatiques sont beaucoup plus favorables que celles de LJ pour les deux systèmes. Les contributions de Lennard-Jones sont toujours étroitement liées au nombre d'atomes insérés (figure 4.10). Ainsi, les contributions les plus favorables sont obtenues pour les systèmes qui ont beaucoup d'atomes insérés et inversement. Du côté des contributions électrostatiques, nous remarquons qu'elle sont toujours plus favorables en phase hétérogène qu'en phase homogène. Cependant, il est intéressant de constater que ces interactions peuvent être soit identiques à celles obtenues en phase homogène soit nettement plus favorables. Ainsi, pour le (C4S, 4AA) pour **2a5l** une contribution électrostatique de -600 kJ mol^{-1} est calculée alors que pour **4a5l** l'énergie est de l'ordre de $-1100 \text{ kJ mol}^{-1}$. Le processus d'association étant piloté par l'électrostatique, ces différences se retrouvent dans notre calcul pour l'énergie totale (E_{tot}) (figure 4.10b et figure 4.10d). Rappelons que E_{tot}

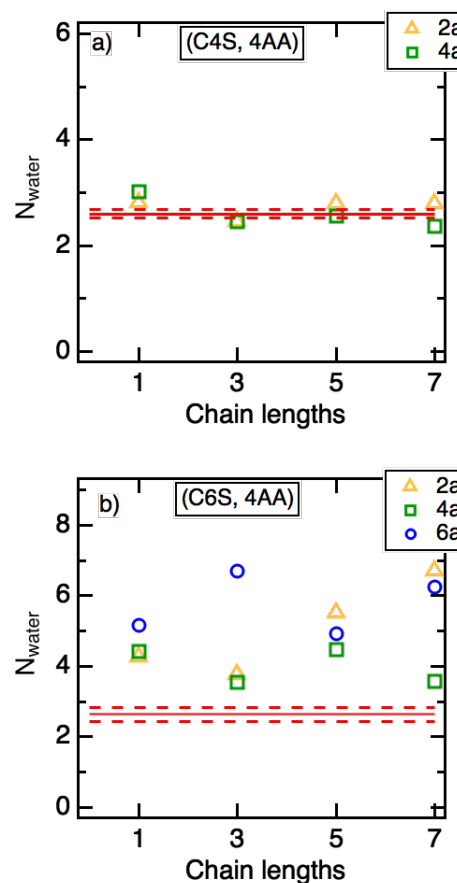


Figure 4.11 – Solvation de la cavité a) du C4S et b) du C6S en fonction de **a** et de **l**. Les lignes rouges correspondent à la solvation des cavités en phase homogène.

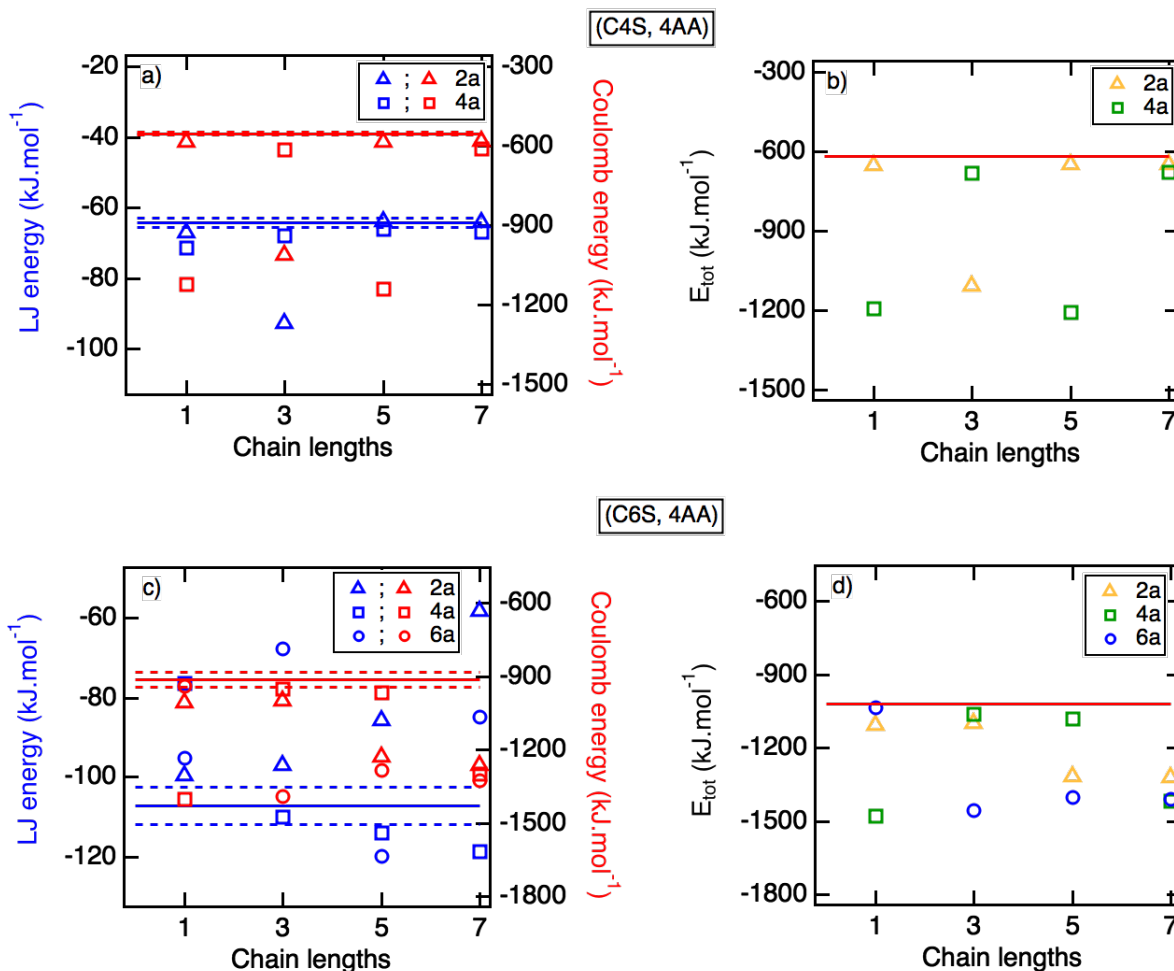


Figure 4.12 – Contributions de Lennard-Jones et électrostatiques en fonction de a et l pour l'association a) (C4S, 4AA) et b) (C6S, 4AA). La somme des contributions pour chacune des associations est donnée respectivement en b) et d). Les lignes correspondent aux valeurs obtenues en phase homogène.

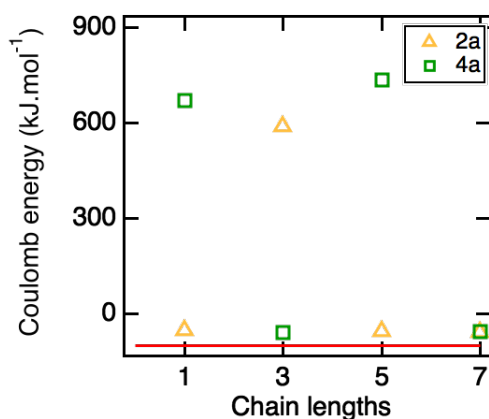


Figure 4.13 – Contributions électrostatique pour l'interaction 4AA-H₂O pour l'association (C4S, 4AA). La ligne rouge correspond à la valeur obtenue en phase homogène. Le rayon de coupure pour le calcul des contributions est de 14 Å.

n'a été estimée qu'en prenant en compte les contributions de LJ et électrostatiques. Or, le mécanisme d'inclusion met en jeu différentes autres contributions qui peuvent se compenser dans le calcul de E_{tot} . Ainsi, il nous a semblé intéressant d'examiner pour (C4S, 4AA) les contributions phényle-H₂O (figure 4.13). Ces contributions compensent entièrement la différence d'énergie obtenue dans le calcul de E_{tot} (figures 4.12b et 4.12d).

Ceci peut s'expliquer en considérant qu'il existe en fait deux modes d'inclusion

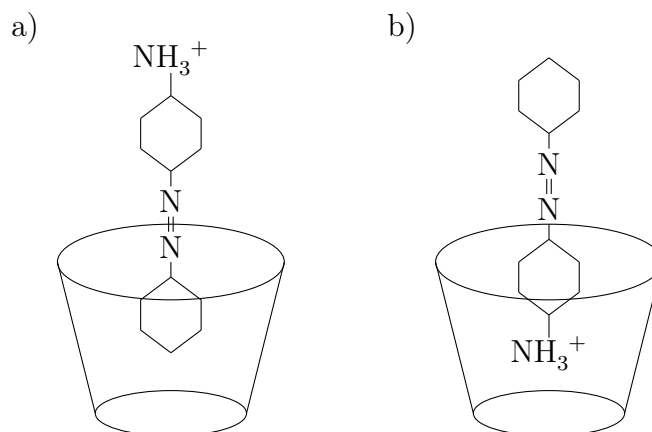


Figure 4.14 – Représentation schématique du mode d'insertion du 4AA lors de l'association en phase hétérogène. En a) c'est lorsque le groupement phényle s'insère dans la cavité, en b) c'est lorsque c'est le groupement amine qui pénètre la cavité.

du 4AA dans la cavité. Ces deux possibilités sont représentés sur la figure 4.14 pour le (CnS, 4AA) :

- soit c'est le groupement phényle qui est inséré dans la cavité (figure 4.14a)
- soit c'est l'amine protonée qui est insérée (figure 4.14b).

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons calculé le coefficient α qui permet de préciser la position de la fonction amine par rapport aux groupements phényle (chapitre 3). Ce coefficient est défini en annexe D.2.

Les résultats obtenus pour α en fonction de **a** et de **l** sont donnés sur la figure 4.15. La figure 4.15a traite alors de l'association (C4S, 4AA) et la figure 4.15b concerne (C6S, 4AA). Les lignes rouges correspondent à la valeur obtenue en phase homogène. De plus, les lignes noires (en pointillé) rappellent la valeur $\alpha = 1$.

Pour une même longueur de chaîne, les valeurs d' α peuvent être inférieures ou supérieures à 1. Ceci démontre que les deux modes d'insertion du 4AA sont possibles. En comparant les figures 4.12 et 4.15 on observe que lorsque l'interaction se fait entre l'amine protonée et la cavité ($\alpha > 1$), les contributions

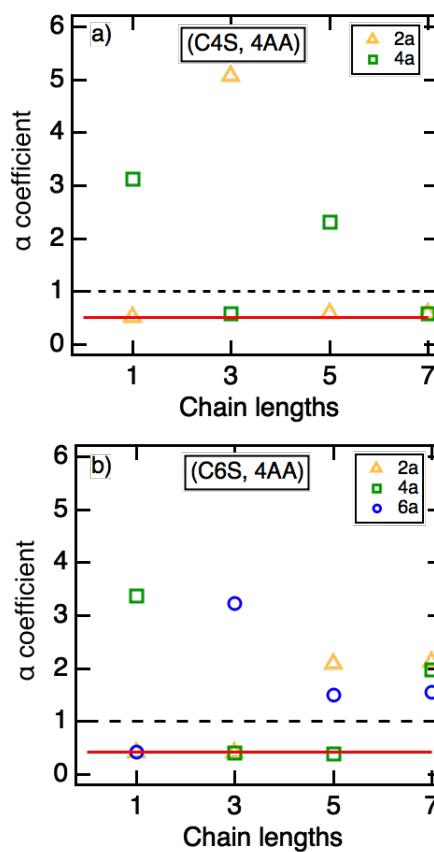


Figure 4.15 – Coefficient α pour l'association a) (C4S, 4AA) et b) (C6S, 4AA). Sur chacune des figures, la ligne rouge correspond à la valeur d' α obtenue en phase homogène et la ligne noire en pointillé donne la valeur de $\alpha = 1$.

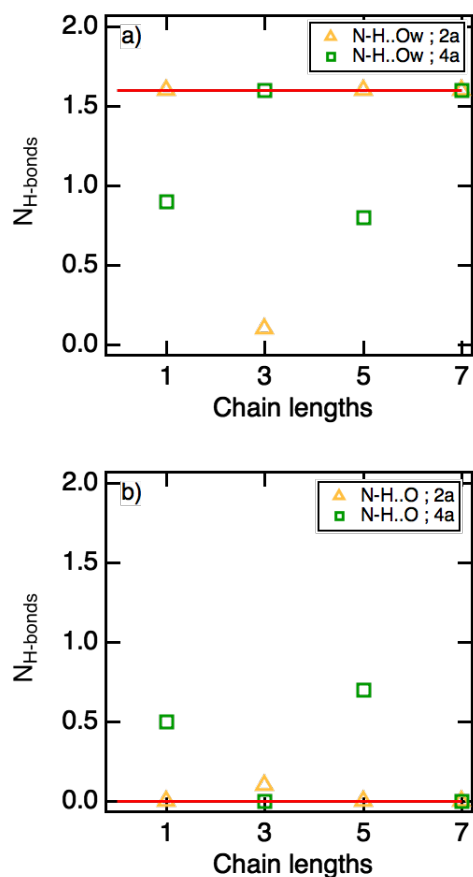


Figure 4.16 – Liaisons-H formées pour l’association (C4S, 4AA) entre a) le groupement amine du 4AA et l’oxygène de l’eau et b) le groupement amine du 4AA et les groupements sulfonate du C4S. Les lignes représentent les valeurs obtenues en phase homogène.

ces cas là, les contributions électrostatiques sont alors moins favorables.

Lorsque $\alpha > 1$, c’est l’amine protonée qui s’insère dans la cavité. Ceci a comme conséquence une perte de liaisons-H entre le 4AA et l’eau. On observe que cette perte n’est pas forcément compensée par la formation de liaisons-H avec les sulfonates du macrocycle. Cependant, dans cette configuration les interactions électrostatiques sont très favorables. Cela s’explique alors par la contribution d’autres types d’interactions comme par exemple les cation- π . Même si ces interactions ne sont pas explicitement modélisées dans notre champ de force, elles interviennent dans le calcul de l’énergie électrostatique.

4.3 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons donc étudié les complexes d’insertion en phase hétérogène. Pour cela, les macrocycles ont été greffés sur des surfaces d’or. Nous avons fait varier le nombre de points de greffage et la longueur des chaînes de greffage afin d’étudier l’influence

électrostatiques sont alors très favorables. Ce résultat est en accord avec l’étude de Arena *et al.* [158]. En effet, ils ont montré pour des calixarènes solubles dans l’eau et des cations ammoniums quaternaires, l’insertion non sélective du dérivé aromatique ou du cation ammonium dans la cavité.

L’énergie électrostatique étant étroitement corrélée avec la possibilité de former des liaisons-H entre les deux espèces, nous avons cherché à évaluer ces liaisons. Nous nous sommes alors intéressés aux liaisons-H entre d’une part les sulfonates du C4S et le groupement amine du 4AA (figure 4.16a), et d’autre part, entre l’eau et le groupement amine du 4AA (figure 4.16b).

Lorsque $\alpha < 1$, ce qui correspond à l’insertion du groupement phényle dans la cavité (figure 4.16a), la distance entre l’amine protonée et les sulfonates du macrocycle empêche toute possibilité de liaisons-H. C’est déjà ce que nous avons pu vérifier en phase homogène. La même constatation est possible ici en phase hétérogène. Dans

de ces paramètres sur les processus d'association. Tous les résultats ont été comparés avec ceux de la phase homogène.

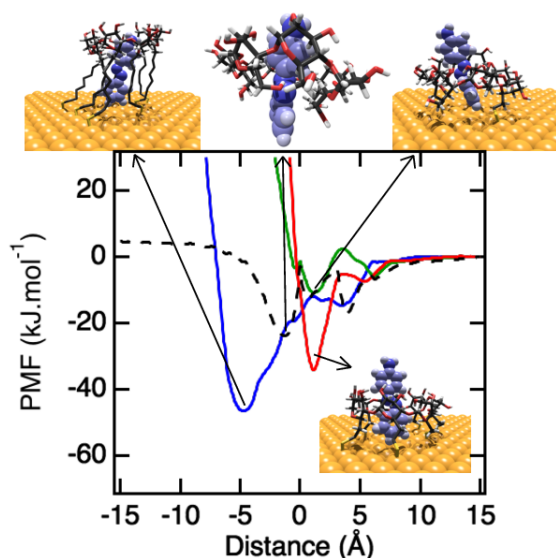
Nous avons mesuré l'impact du greffage sur la structure des macrocycles lorsque ceux-ci sont associés avec le 4AA. Nous avons pu constater que le greffage induit un changement de conformation pour les macrocycles hôtes. Cependant, ce changement est très dépendant de la nature de l'hôte. En effet, nous avons remarqué, que pour la β -Cd, la longueur des chaînes a une influence plus grande que le nombre de points de greffage. À l'inverse, les calixarènes sont plus sensibles au nombre de points de greffage qu'à la longueur des chaînes. Nous nous sommes ensuite intéressés à la mobilité du macrocycle en fonction de \mathbf{a} et de \mathbf{l} . Comme attendu, nous avons montré que plus \mathbf{a} est faible et \mathbf{l} grand, plus le macrocycle et donc la chaîne greffée est mobile. Enfin, l'étude de la masse volumique de l'eau autour des macrocycles nous a montré qu'une augmentation de la densité de greffage permet de créer une zone hydrophobe autour de la cavité. Cette zone hydrophobe permet pour le complexe (β -Cd, 4AA) d'obtenir une insertion totale du 4AA pour des longueurs de chaînes suffisamment grandes. Pour des valeurs de \mathbf{a} de l'ordre de deux, l'adsorption des chaînes sur la surface d'or gêne l'insertion du 4AA dans la cavité de la β -Cd.

Pour l'association (CnS, 4AA), des configurations différentes du complexe ont été mises en évidence. Des changements erratiques en fonction de la longueur de la chaîne ont été observés qui présupposent deux types de conformations minimales. Seuls les calculs de PMF pourront nous dire qu'il existe une configuration préférentielle ou s'il s'agit d'un équilibre entre plusieurs configurations.

Analyse thermodynamique des associations (hôte, invité) en phase hétérogène

Sommaire

5.1	Analyse du PMF pour le système (β -Cd, 4AA)	83
5.2	Analyse de l'association pour le système (C4S, 4AA)	88
5.3	Conclusion	94



sersion difficile du 4AA. Au contraire avec une chaîne longue et un nombre de points de greffage important, on crée une zone hydrophobe qui permet l'insertion totale du 4AA dans la cavité. Ces résultats devraient se traduire par des PMF fortement dépendant de la longueur des chaînes greffées et très différents de ceux obtenus en phase homogène.

Pour l'association (C4S, 4AA), malgré une modification de la structure de la cavité lors du greffage, le nombre d'atomes du 4AA insérés dans le macrocycle est identique à celui obtenu en phase homogène. Il en est de même pour le nombre de molécules d'eau présentes dans la cavité après insertion du 4AA. Cependant, les énergies d'interactions entre le macrocycle et le 4AA sont très variables pour la partie électrostatique selon la façon dont le 4AA s'insère dans la cavité. Seul le PMF nous permettra de conclure sur le mode d'inclusion préférentiel du 4AA.

En ce qui concerne (C6S, 4AA), des différences significatives ont été obtenues entre la phase hétérogène et la phase homogène en fonction du nombre de points d'ancrage et de la longueur des chaînes greffées. Celles-ci devraient également conduire à des profils de PMF très différents.

Nous avons donc choisi de calculer les PMF pour ces systèmes pour les *extrema* en terme de nombre de points d'ancrage et de longueur de chaînes et de les comparer aux PMF obtenus en phase homogène. À partir de ces PMF, nous avons calculé le pourcentage d'atomes insérés dans la cavité ainsi que le nombre de molécules d'eau dans la cavité en fonction de la distance entre les centres de masse du macrocycle et de l'invité. Les contributions énergétiques de LJ et électrostatiques ont été calculées. L'interprétation de ces PMFs a nécessité de calculer un coefficient d'inversion qui permet d'étudier la façon dont le 4AA s'insère dans la cavité. Nous nous sommes également intéressés aux liaisons-H. Enfin, les grandeurs thermodynamiques d'association ($\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$) ont été calculées à partir des profils de PMF pour les différents systèmes.

L'analyse structurale du chapitre précédent a montré des changements de conformation des macrocycles lors du greffage sur la surface d'or. Ces changements ont des conséquences sur l'association (hôte, invité) qui dépendent de la nature du macrocycle étudié.

Pour l'association (β -Cd, 4AA), la conformation de la β -Cd dépend fortement de la longueur des chaînes greffées. Avec une chaîne courte, on observe une importante déformation de la cavité et une

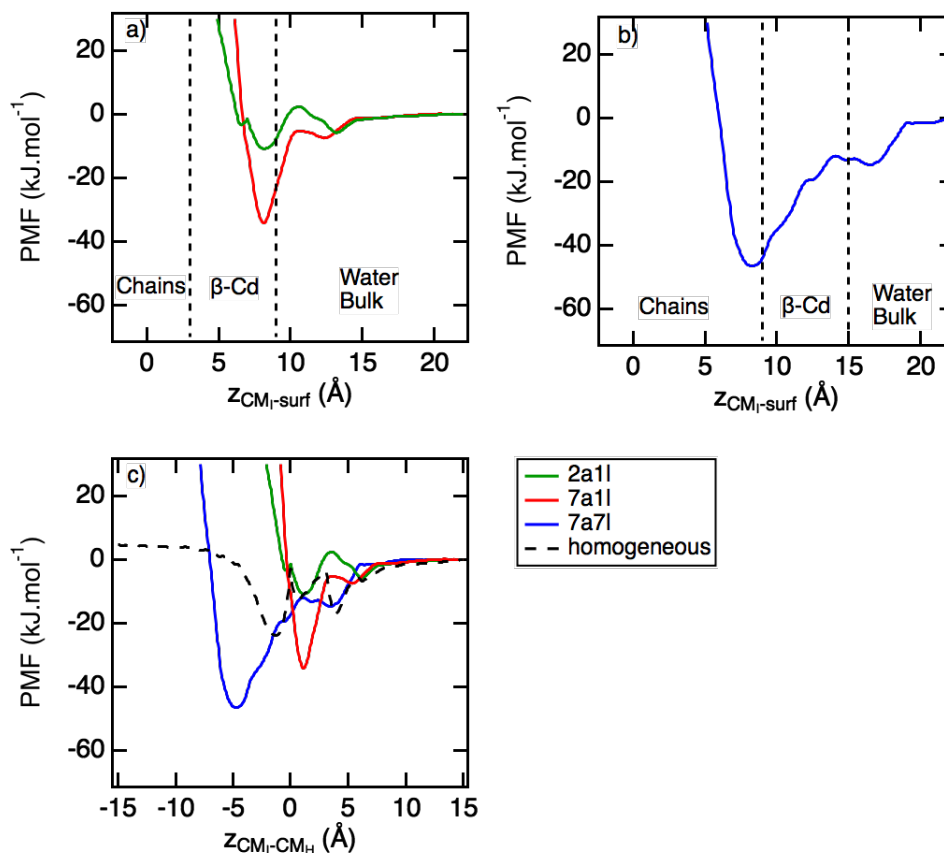
5.1 Analyse du PMF pour le système (β -Cd, 4AA)

Figure 5.1 – Profil d'énergie libre pour l'association (β -Cd, 4AA) en fonction de la distance entre le centre de masse de l'invité et la surface d'or z_{CM_I-surf} pour a) **2a11** et **7a11** et pour b) **7a71**. Trois zones ont été introduites selon la position du centre de masse de la molécule invitée. c) Profil d'énergie libre pour la même association en fonction de la distance entre le centre de masse du macrocycle et le centre de masse de l'invité $z_{CM_H-CM_I}$ pour les différents greffages étudiés. La courbe pointillée noire correspond à la référence en phase homogène. Rappelons que **2a11** correspond à deux points de greffage et une longueur de chaîne de 1 carbone.

Les profils de PMF obtenus pour l'association (β -Cd, 4AA) sont présentés sur la figure 5.1. Ceux-ci ont été calculés pour **2a11** (en vert), **2a71** (en rouge) et **7a71** (en bleu). Les figures 5.1a et 5.1b présentent respectivement les PMF obtenus pour **2a11** et **7a11** et pour **7a71** en plaçant la surface d'or en $z = 0$, la distance représentée en abscisse est alors la distance selon l'axe z entre le centre de masse de la molécule invitée et la surface d'or z_{CM_I-surf} . Sur chacune de ces figures, trois zones ont été repérées selon que le centre de masse de la molécule invitée (CM_I) se trouve dans la cage formée par les chaînes de greffage, dans la cavité du macrocycle ou dans l'eau. Sur la figure 5.1c, c'est le centre de masse du macrocycle qui est choisi comme origine, la distance donnée en abscisse est donc la distance selon l'axe z des centres de masse du macrocycle et du 4AA $z_{CM_H-CM_I}$. Pour rappel, le profil du PMF obtenu en phase homogène est aussi représenté (en noir

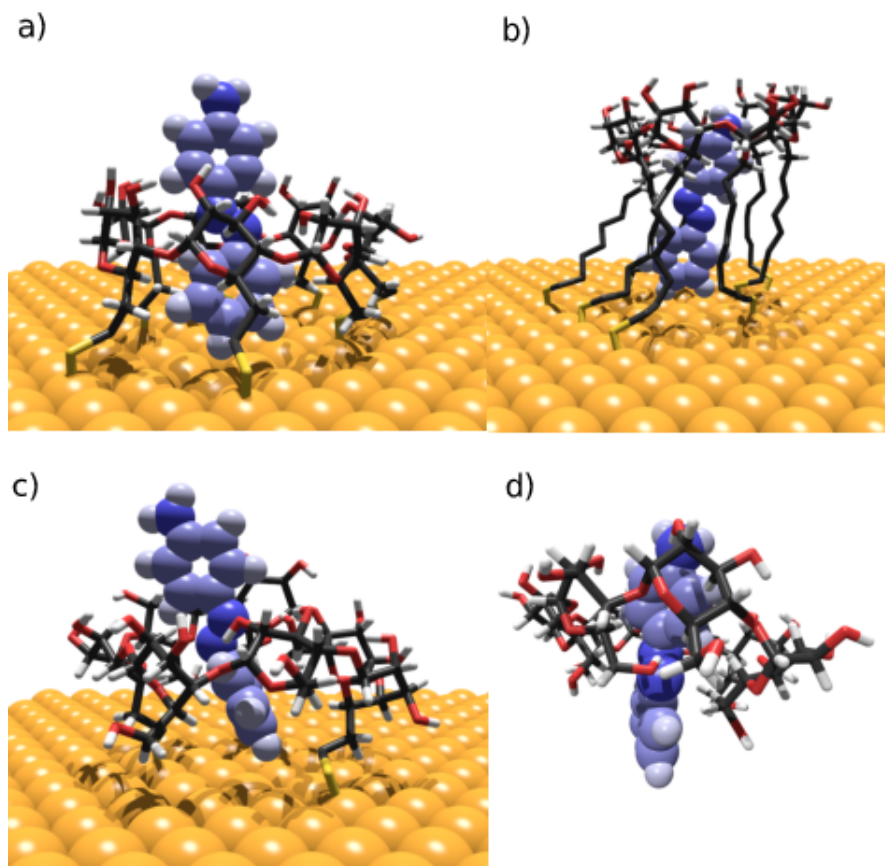


Figure 5.2 – Représentation de configuration d'équilibre pour l'association (β -Cd, 4AA) pour a) **7a1l**, b) **7a7l**, c) **2a1l** et d) en phase homogène. Seul le puits d'énergie libre le plus profond a été représenté.

pointillé).

Sur les figures 5.1a et 5.1b, nous observons que les puits d'énergie libre se situent tous à la même distance de la surface quelque soit le greffage. Comme dans le cas du greffage **7a7l**, les chaînes de greffage sont plus longues, le macrocycle se trouve alors plus éloigné de la surface que pour **2a1l** et **7a1l**. Ce résultat montre donc que lors de l'augmentation de **l**, la molécule invitée s'est insérée plus profondément dans la cavité de l'hôte. La figure 5.1a montre que pour les greffages **2a1l** et **7a1l**, les puits d'énergie libre correspondent à des distances où CM_I se trouve dans la cavité du macrocycle. En revanche, pour le greffage **7a7l**, au puits d'énergie libre, CM_I se trouve dans la cage formée par les chaînes de greffage (figure 5.1b).

Sur la figure 5.1c, nous voyons que les profils sont très dépendants de **a** et de **l** tant en profondeur du puits d'énergie libre que pour la position de ce dernier. Pour tous les greffages étudiés, nous observons deux puits d'énergie libre contrairement à la phase homogène où trois puits d'énergie libre avaient pu être observés. Pour les deux profils où la valeur de **l** est 1, le puits qui n'apparaît plus est celui qui avait été obtenu pour une valeur négative de $d_{CM_H-CM_I}$ ($d_{CM_H-CM_I} = -1.3 \text{ \AA}$). Comme attendu, nous expliquons

cela par la présence proche de la surface d'or qui prévient toute insertion plus profonde du 4AA. Pour ces deux PMF, le premier puits d'énergie libre se situe autour de 1.1 Å (**7a11**) et 1.2 Å (**2a11**), tandis que le second puits se situe autour de 5.5 Å (**7a11**) et 6.2 Å (**2a11**). Pour **7a71**, nous observons un premier minimum, plus profond, à -4.75 Å, le deuxième se situe à 3.5 Å. Pour des grandes longueurs de chaîne, l'association est alors plus favorable en phase hétérogène qu'en phase homogène avec une molécule invitée profondément insérée dans la cavité. En effet, la différence entre les profondeurs des deux *minima* est de 23 kJ mol^{-1} . Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus au chapitre 4 où nous avons constaté que l'association entre le macrocycle et la molécule invitée est très dépendante des valeurs de **a** et de **l**.

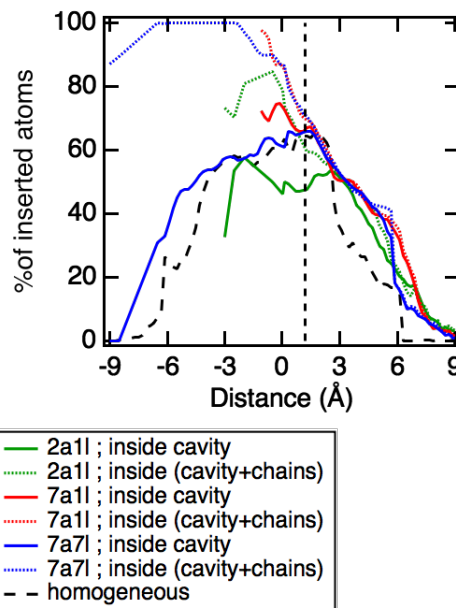


Figure 5.3 – Pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité de la β -Cd (en trait plein) et dans la cavité de la β -Cd étendue aux chaînes de greffage (en pointillé) en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$. La courbe en noire pointillé correspond à la référence en phase homogène et la droite en pointillé à la position du puits d'énergie libre des PMF pour **2a11** et **7a11**.

Une représentation des conformations d'équilibre pour chacun des *minima* d'énergie libre les plus profonds du PMF est donnée sur la figure 5.2. Les figures 5.2a, 5.2b, 5.2c correspondent respectivement au greffage **7a11** pour $z_{CM_H-CM_I} = 1.1$ Å, **7a71** pour $z_{CM_H-CM_I} = -4.75$ Å et **2a11** pour $z_{CM_H-CM_I} = 1.2$ Å. La figure 5.2d représente la configuration d'équilibre à -1.3 Å du PMF obtenu en phase homogène.

Sur la figure 5.3, nous avons représenté le pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité du macrocycle (en trait plein) et dans la cavité étendue comprenant aussi les chaînes de greffage (en pointillé) en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$. Le greffage **2a11** a été représenté en vert, le greffage **7a11** correspond aux courbes rouges et le greffage **7a71** est en bleu. Les résultats correspondant à la phase homogène sont donnés en noir pointillé. Afin de faciliter l'analyse de ces résultats une droite a été ajoutée à 1.2 Å ce qui correspond aux puits d'énergie libre pour les greffage **2a11** et **7a11**.

Pour les deux systèmes où le nombre de points d'ancrage est de 7, nous observons que le pourcentage d'atomes du 4AA insérés dans la cavité est proche de celui de la phase homogène. Pour **7a11**, une différence peu marquée est observée entre le pourcentage d'atomes insérés dans la cavité et dans la cavité étendue aux chaînes de greffage. Cependant, en se positionnant au puits d'énergie libre, nous notons que le pourcentage d'atomes insérés da-

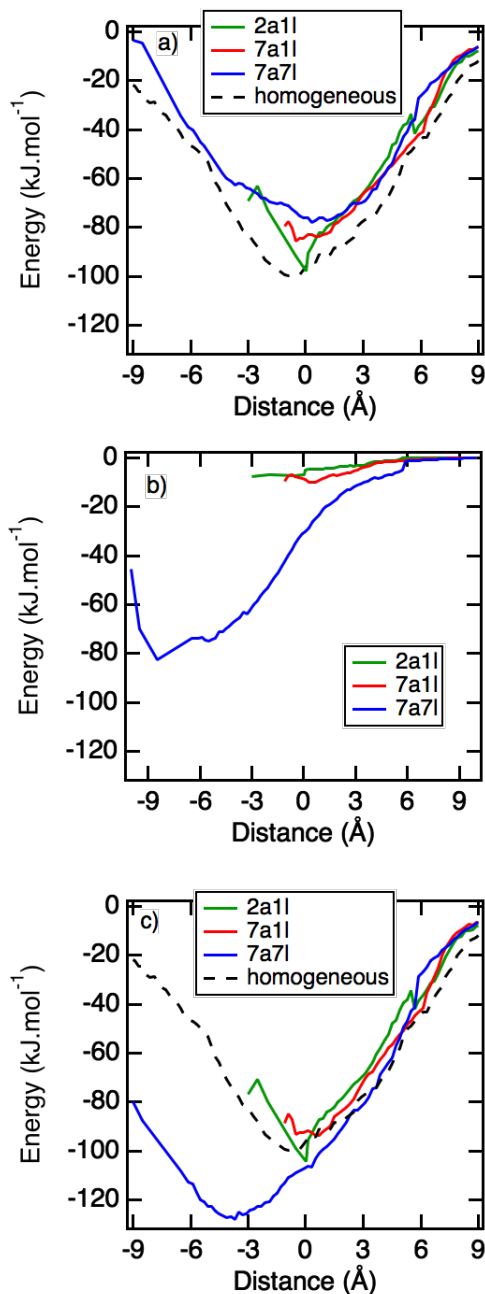


Figure 5.4 – Contribution de Lennard-Jones pour les différents systèmes entre a) la β -Cd et le 4AA et entre b) le 4AA et la cage formée par les chaînes de greffage en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$. La somme de ces deux contributions est donnée en c).

à un faible nombre de points d’ancrage, conduit donc à un environnement moins propice à l’insertion du 4AA dans la cavité, expliquant alors le *minimum* d’énergie libre moins favorable que celui de la phase homogène (figure 5.1c).

Différentes contributions de Lennard-Jones ont été représentées sur la figure 5.4 en fonction de $z_{CM_H-CM_I}$. La figure 5.4a présente les contributions de LJ entre l’hôte et

ns la cavité étendue (environ 70%) est plus important que le pourcentage d’atomes présents dans la cavité en phase homogène (environ 64%), malgré la faible longueur de chaîne. Cette différence peut expliquer en partie le *minimum* d’énergie libre plus profond observé sur les PMF entre **7a11** et la phase homogène (figure 5.1c). Pour **7a71**, la différence d’insertion dans la cavité et la cavité étendue est très marquée notamment à partir de -2.5 Å où le pourcentage d’atomes insérés dans la cavité étendue culmine à 100% bien que celui-ci diminue dans la cavité du macrocycle (environ 58%). Notons qu’au puits d’énergie libre plus de la moitié (environ 52%) de la molécule invitée se situe dans la cage formée par les chaînes de greffage plutôt que dans la cavité de la β -Cd. Cette insertion est nettement plus importante que celle en phase homogène puisque, comme discuté plus haut, le pourcentage d’atomes insérés dans la cavité est proche en phase homogène et hétérogène. Cette différence d’insertion peut expliquer en partie que l’association avec **7a71** soit plus favorable que celle en phase homogène. Enfin, pour **2a11**, au puits d’énergie libre du PMF, le pourcentage d’atome insérés dans la cavité est légèrement inférieur à celui obtenu pour la phase homogène. Cela est toujours le cas, même en considérant la cavité étendue. La faible longueur de chaîne, couplée

l'invité, la figure 5.4b celles entre l'invité et les chaînes de greffage et la figure 5.4c la somme des deux contributions précédentes. Le code couleur appliqué aux courbes est identique à celui utilisé pour les figures précédentes (figures 5.1 et 5.3).

Notons, comme montré sur la figure 5.4a, que les contributions de LJ macrocycle-invité sont moins favorables en phase hétérogène pour tous les greffages étudiés qu'en phase homogène. Cela est tout particulièrement vrai lorsque la valeur de \mathbf{a} est grande. Ces interactions de LJ moins favorables en phase hétérogène sont compensés par des interactions LJ entre l'invité et les chaînes de greffage qui sont également favorables (figure 5.4b). Nous observons que celles-ci sont logiquement peu impactées par le nombre de points d'ancrage (les contributions sont légèrement plus favorables pour **7a11** que pour **2a11**) mais très dépendantes de \mathbf{l} avec des énergies pouvant aller jusqu'à -80 kJ mol^{-1} pour **7a71** (figure 5.4b). En sommant ces deux contributions de LJ (figure 5.4c), nous observons que la contribution de LJ totale est alors proche de celle obtenue en phase homogène pour des distances $z_{CM_H-CM_I}$ supérieures à 0 \AA . Pour **7a71**, pour des distances $z_{CM_H-CM_I}$ inférieures à 0 \AA , la contribution de LJ totale est toujours plus favorable que celle obtenue en phase homogène expliquant aussi que l'association soit plus favorable en phase hétérogène pour **7a71** qu'en phase homogène. Comme attendu, une forte corrélation est observée entre les énergies de LJ et l'insertion du 4AA dans la cavité puisque les énergies de LJ les plus favorables sont observées entre -2.5 \AA et -6 \AA ce qui correspond à une insertion totale du 4AA dans la cavité étendue avec un *minimum* de 40% d'atomes insérés dans la cavité du macrocycle (figure 5.3). Un *minimum* d'énergie de LJ est même observé autour de 4.5 \AA environ, ce qui correspond à la position du *minimum* d'énergie libre observé sur le profil du PMF pour ce greffage (figure 5.1c).

Dans le tableau 5.1, nous avons reporté les grandeurs thermodynamiques d'association calculées à partir de nos profils de PMF. Ce calcul étant très dépendant de la borne d'intégration, nous avons conservé celle utilisée dans le chapitre 3 section 3.3 afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux obtenus en phase homogène ($d_l = r_{min}$). Comme attendu, les grandeurs thermodynamiques d'association sont très dépendantes de \mathbf{a} et de \mathbf{l} .

Pour **2a11** la variation d'enthalpie est moins favorable qu'en phase homogène. Cela s'explique par un plus faible pourcentage d'atomes insérés dans la cavité (figure 5.3) et à

TABLE 5.1 – Propriétés thermodynamiques pour l'association (β -Cd, 4AA) obtenues à partir des profils du PMF. La valeur de d_l est r_{min}

Greffage	$\Delta_r G^o$ (kJ.mol^{-1})	$\Delta_r H^o$ (kJ.mol^{-1})	$T\Delta_r S^o$ (kJ.mol^{-1})
2a11	-2	-7	-5
7a11	-23	-33	-10
7a71	-37	-45	-8
Phase homogène	-14	-21	-7

la surface d'or qui empêche une insertion plus profonde (figure 5.2c). Pour **7a11**, bien que la surface prévient également une insertion plus profonde dans la cavité, le pourcentage d'atomes insérés, plus élevés qu'en phase homogène, couplé à des interactions de LJ favorables entre le 4AA et les chaînes de greffage conduisent à une variation d'enthalpie légèrement plus favorable qu'en phase homogène. Pour **7a71**, la longueur des chaînes de greffage permet une insertion plus profonde dans la cavité (allant jusqu'à une insertion de 100%) ce qui conduit à une énergie de LJ nettement plus favorable qu'en phase homogène. De ce fait, la variation d'enthalpie est elle aussi beaucoup plus favorable pour **7a71** qu'en phase homogène.

Enfin, l'entropie calculée ne varie pas de façon significative entre la phase hétérogène et la phase homogène. L'essentiel de la perte de degré de liberté étant due au greffage du macrocycle sur la surface d'or, l'association avec le 4AA ne conduit alors à aucune perte supplémentaire expliquant ainsi ce résultat.

5.2 Analyse de l'association pour le système (C4S, 4AA)

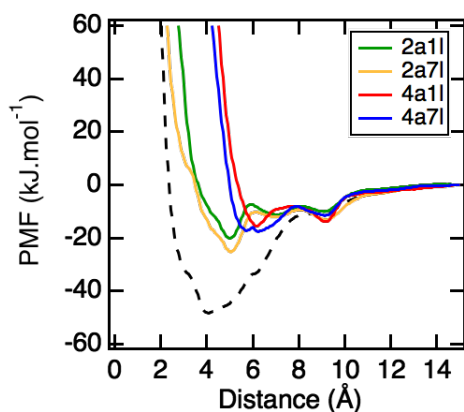


Figure 5.5 – Profil d'énergie libre pour l'association (C4S, 4AA) en fonction de la longueur de la chaîne de greffage **l** et du nombre de point de greffage **a**. La courbe pointillée noire correspond à la référence en phase homogène.

Les puits de potentiel se déplacent vers des distances $z_{CM_H-CM_I}$ plus grandes lorsque **a** augmente. En effet, le puits d'énergie libre passe de 4.1 Å en phase homogène à 5.0 Å lorsque le macrocycle est greffé avec **2a**, et 6.3 Å pour **4a**. La molécule invitée s'insère donc moins profondément à l'intérieur de la cavité. Lorsque **a** augmente, l'association devient de moins en moins favorable. Comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre 4 lors de l'étude structurale des macrocycles, lorsque le macrocycle est greffé sur la surface d'or, un élargissement de la couronne supérieure du calixarène est observé. Ceci explique en partie que le 4AA pénètre moins profondément dans la cavité.

La figure 5.5 présente les profils de PMF obtenus pour l'association (C4S, 4AA) lorsque le macrocycle est greffé avec **2a11** (en vert), **2a71** (en jaune), **4a11** (en rouge) et **4a71** (en bleu) en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$. La courbe noire en pointillé correspond au PMF obtenu en phase homogène.

Notons que, comme le montre la figure 5.5, les puits d'énergie libre sont systématiquement moins profonds en phase hétérogène qu'en phase homogène. Cela rend compte d'une association plus faible lorsque le macrocycle est greffé sur la surface d'or. Nous observons également que le

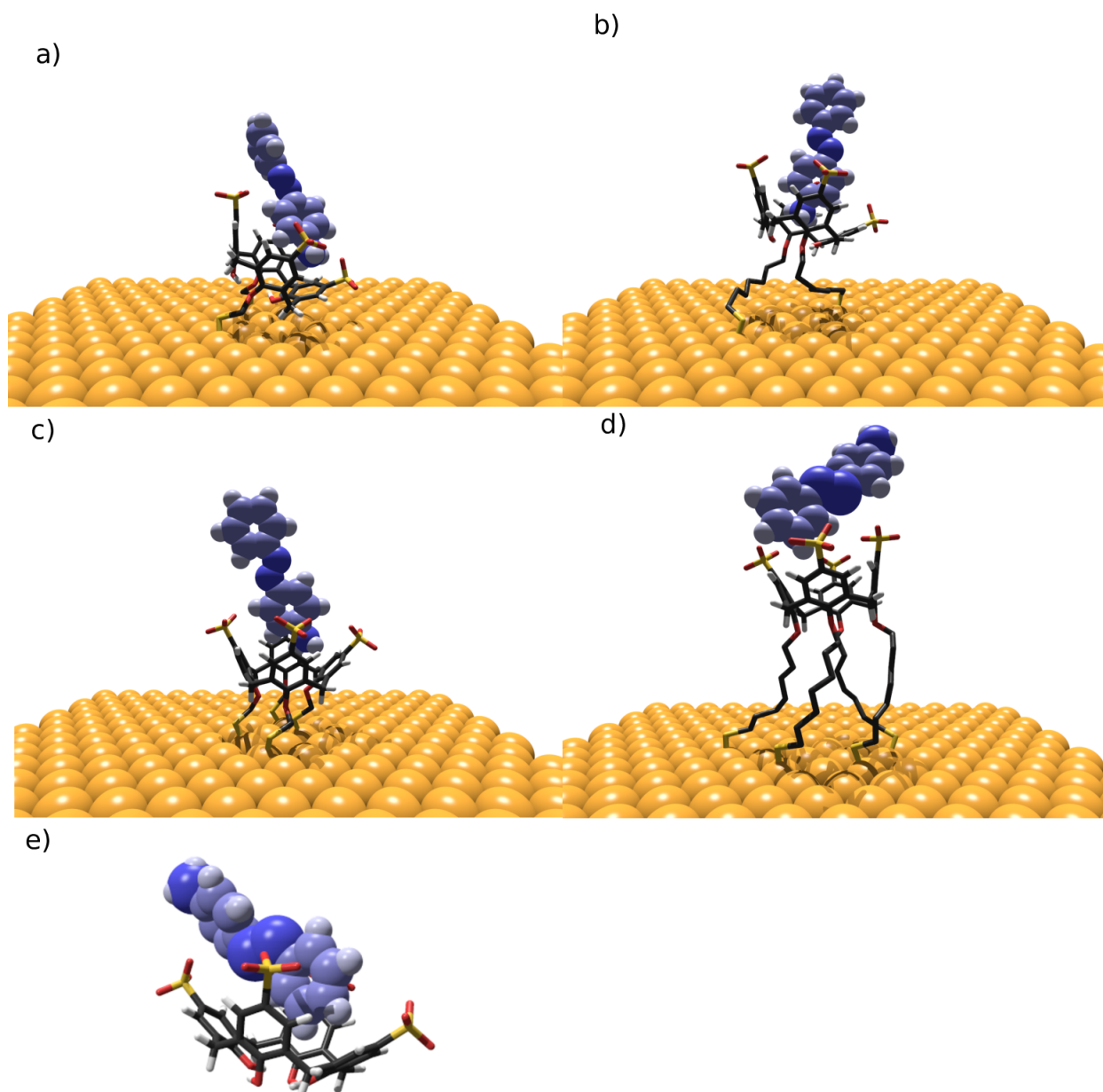


Figure 5.6 – Représentation d’une configuration d’équilibre pour l’association (C4S, 4AA) pour a) **2a11**, b) **2a71**, c) **4a11**, d)**4a71** et e) en phase homogène.

Sur la figure 5.6, nous avons représenté les conformations d’équilibre des complexes pour chacun des *minima* d’énergie libre du PMF. Ainsi les figures 5.6a, 5.6b, 5.6c et 5.6d représentent respectivement l’association pour un greffage de **2a11**, **2a71**, **4a11** et **4a71** et la figure 5.6e celle en phase homogène.

L’analyse des contributions énergétiques dans le chapitre 4 a montré que le 4AA pouvait s’insérer de deux façons, soit par le groupement phényle (figure 5.6a) soit par l’amine (figure 5.6d). Pour avoir plus de précisions sur ces deux modes d’insertion dans les profils de PMF calculé, nous avons estimé la distribution du coefficient α pour des distances $z_{CM_H-CM_I}$ comprises entre $r_{min}-1 \text{ \AA}$ et $r_{min}+1 \text{ \AA}$, r_{min} correspondant à la position du

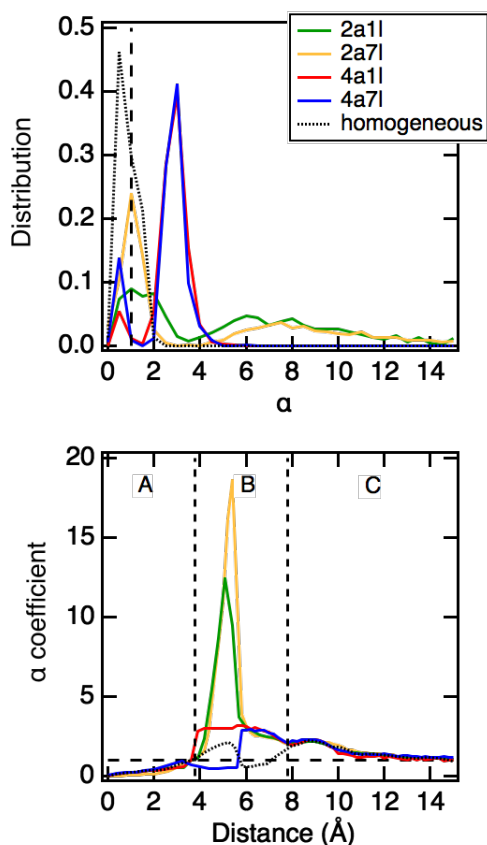


Figure 5.7 – Évolution du coefficient α en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$ pour les greffages **2a11**, **2a71**, **4a11**, **4a71**. La courbe noire correspond aux valeurs obtenues en phase homogène, et la droite noire horizontale marque la valeur $\alpha = 1$.

valeurs dans le tableau 5.2. En phase homogène c'est donc préférentiellement le cycle phényle du 4AA qui s'insère dans la cavité (77% de $\alpha < 1$) alors qu'en phase hétérogène c'est plutôt l'amine.

La figure 5.7b a la même allure que celle obtenue en phase homogène dans la chapitre 3. Les trois zones décrites au chapitre 3 se retrouvent ici en phase hétérogène. Dans la zone C ($z_{CM_H-CM_I} > 8 \text{ \AA}$), $\alpha > 1$ et augmente à mesure que $z_{CM_H-CM_I}$ se rapproche de 8 \AA . Pour la zone B ($8 \text{ \AA} > z_{CM_H-CM_I} > 4 \text{ \AA}$), α fluctue à l'approche de la cavité. Notons également que lorsque le C4S est greffé avec **2a**, les valeurs très grandes d' α (pour **2a71** $\alpha = 18$) indiquent une insertion parfaitement longitudinale de l'amine du 4AA dans la cavité du C4S. Enfin, pour la zone A ($4 \text{ \AA} > z_{CM_H-CM_I}$), α est inférieur à 1 et tend vers 0 à mesure que $z_{CM_H-CM_I}$ se rapproche de 0 montrant la présence du cycle phényle du 4AA dans la cavité et le groupement amine à l'extérieur.

Les figures 5.8a, 5.8b et 5.8c présentent les contributions électrostatiques en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$ pour (C4S, 4AA). Plus particulièrement, sur la figure 5.8a nous avons représenté les contributions électrostatiques C4S-4AA et sur la figure 5.8b

minimum d'énergie libre du PMF (figure 5.7a). Le code couleur utilisé est le même que pour la figure 5.5 et la droite verticale représente la valeur $\alpha = 1$ (rappelons que $\alpha < 1$ correspond à l'insertion du phényle). La figure 5.7b présente l'évolution de ce paramètre en fonction de $z_{CM_H-CM_I}$. La droite horizontale rappelle la valeur $\alpha = 1$. Afin de faciliter l'interprétation trois zones A, B et C ont été identifiées sur la figure 5.7b comme nous l'avons déjà fait dans le chapitre 3 pour l'étude en phase homogène.

Concernant la distribution des valeurs de α (figure 5.7a), nous remarquons que cette distribution est non nulle pour $\alpha < 1$ et $\alpha > 1$, pour tous les greffages étudiés et aussi en phase homogène ce qui indique que les deux conformations coexistent pour chacun des systèmes étudiés.

À partir de ces courbes, nous avons calculé la proportion de chacun des deux modes d'insertion et nous avons reporté ces

TABLE 5.2 – Proportion des deux modes d'insertion du 4AA.

Greffage	$\alpha < 1$	$\alpha > 1$
2a7l	37%	63%
2a1l	16%	84%
4a7l	15%	85%
4a1l	7%	93%
Phase homogène	77%	23%

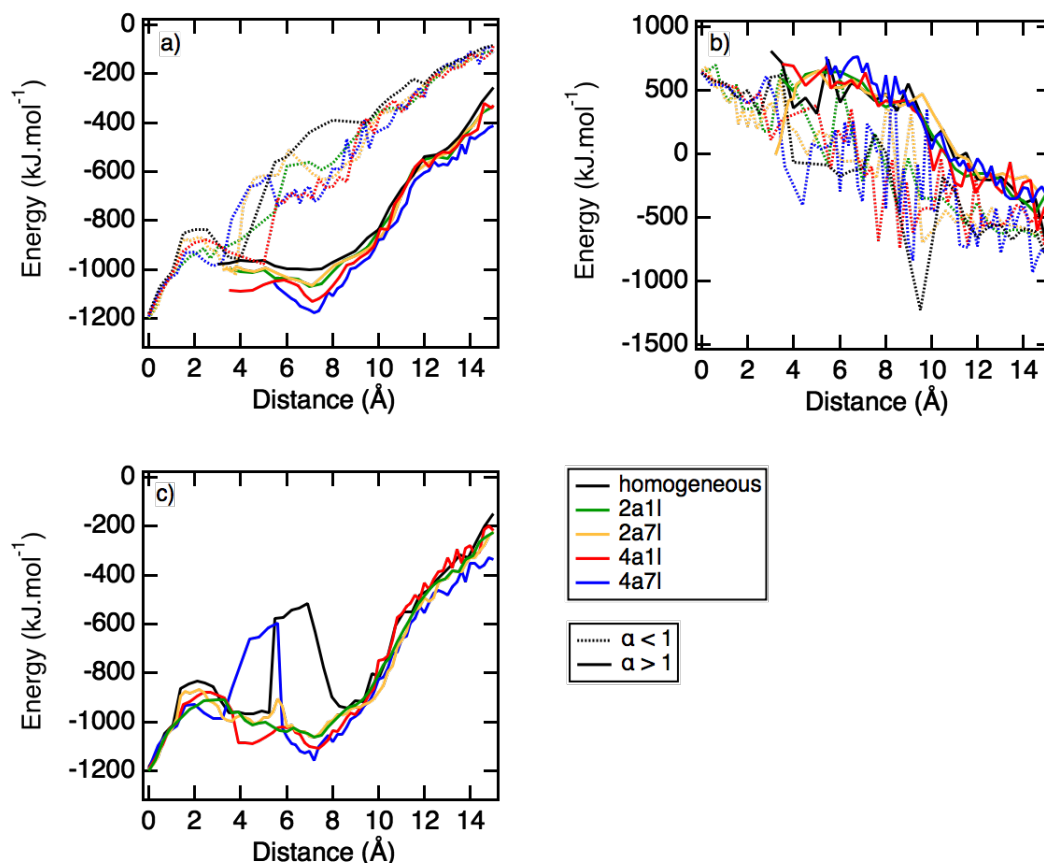


Figure 5.8 – Contributions électrostatiques en fonction de $z_{CM_H-CM_I}$ pour a) et c) les interactions hôte-invité et b) les interactions invitée-eau. Pour a) et b) les courbes en pointillé correspondent à $\alpha < 1$ et les courbes en trait plein à $\alpha > 1$.

les contributions 4AA-H₂O. Les traits pleins représentent les contributions pour $\alpha > 1$ et les pointillés celles pour $\alpha < 1$. Sur la figure 5.8c, les contributions électrostatiques C4S-4AA totales¹ provenant des interactions hôte-invité ont été tracées. Enfin, pour les trois figures, le même code couleur a été utilisé.

On voit que sur la figure 5.8a l'orientation du 4AA lors de son entrée dans la cavité du macrocycle a un impact significatif sur les contributions électrostatiques. Ainsi, nous remarquons que, lorsque la valeur de $\alpha > 1$, les énergies électrostatiques C4S-4AA sont bien plus favorables que lorsque la valeur de $\alpha < 1$. À l'inverse, les contributions électrosta-

1. C'est à dire en considérant aussi bien $\alpha > 1$ et $\alpha < 1$.

tiques 4AA-H₂O sont plus favorables lorsque la valeur de $\alpha < 1$. Il y a donc compensation entre les deux types de contributions. Les contributions électrostatiques défavorables obtenues pour le **4a71** et la phase homogène, entre 4 Å et 8 Å, s'expliquent en considérant que dans cette zone, le 4AA se trouve préférentiellement avec le cycle phényle orienté vers la cavité ($\alpha < 1$).

Sur la figure 5.9, nous avons représenté le nombre de liaisons-H formées en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$. Nous nous sommes concentrés sur les liaisons-H formées entre l'azote du groupement amine du 4AA et les oxygènes de l'eau (en rouge), entre l'amine et les sulfonates (en violet), entre l'amine et les hydroxyles du macrocycle (en bleu) et entre l'eau et les azotes du groupe azoïque (en vert). Les figures 5.9a, 5.9b, 5.9c, 5.9d et 5.9e correspondent respectivement aux greffages **2a11**, **2a71**, **4a11**, **4a71** et à la phase homogène.

Comme vu en phase homogène, nous observons ici en phase hétérogène une diminution des liaisons-H entre l'eau et l'amine lorsque les deux molécules se rapprochent (en rouge). A partir de 10 Å, les liaisons entre l'amine protonée et les sulfonates du macrocycle augmentent. On note que celles-ci sont plus nombreuses en phase hétérogène qu'en phase homogène. Ceci est en accord avec les interactions électrostatiques plus favorables en milieu hétérogène à partir de 10 Å (figure 5.8a). Puis, pour des distances $z_{CM_H-CM_I}$ plus faibles, ces liaisons diminuent. On note que cette diminution apparaît vers 8 Å en phase homogène et vers 6.5 Å en phase hétérogène figures 5.9a et 5.9b. Cet écart se retrouve sur les profils de PMF. En effet, il est relié au décalage du puits d'énergie libre observé sur les PMF entre phase homogène et phase hétérogène (figure 5.5).

Il est particulièrement intéressant de remarquer qu'entre 4 Å et 6 Å, on voit la formation de quelques liaisons-H entre l'amine du 4AA et les groupements hydroxyles du macrocycle. Même si elles ne compensent pas la perte de liaisons-H C4S-4AA et 4AA-H₂O mentionnée plus haut, elles donnent des renseignements sur le mode d'insertion du 4AA dans la cavité. En effet, pour pouvoir former ces liaisons-H, l'amine doit être insérée parfaitement longitudinalement pour permettre la formation de ces liaisons-H. Cette position du 4AA dans la cavité a été confirmée lors du calcul de l'évolution de α ($\alpha > 10$ sur la figure 5.7b). Ceci est en accord avec l'insertion préférentielle de l'amine du 4AA et la possibilité de former alors des interactions cation- π .

Nous observons également une diminution du nombre de liaisons-H de type amine-eau et amine-sulfonate au moment de l'inversion entre 4.5 Å et 5.5 Å (ce qui correspond au passage de la zone B à la zone A sur la figure 5.8b).

Nous avons reporté dans le tableau 5.3 les grandeurs thermodynamiques calculées à partir des profils de PMF obtenus pour les différents systèmes. Comme nous l'avons précédemment indiqué le calcul de ces grandeurs thermodynamiques est très dépendant

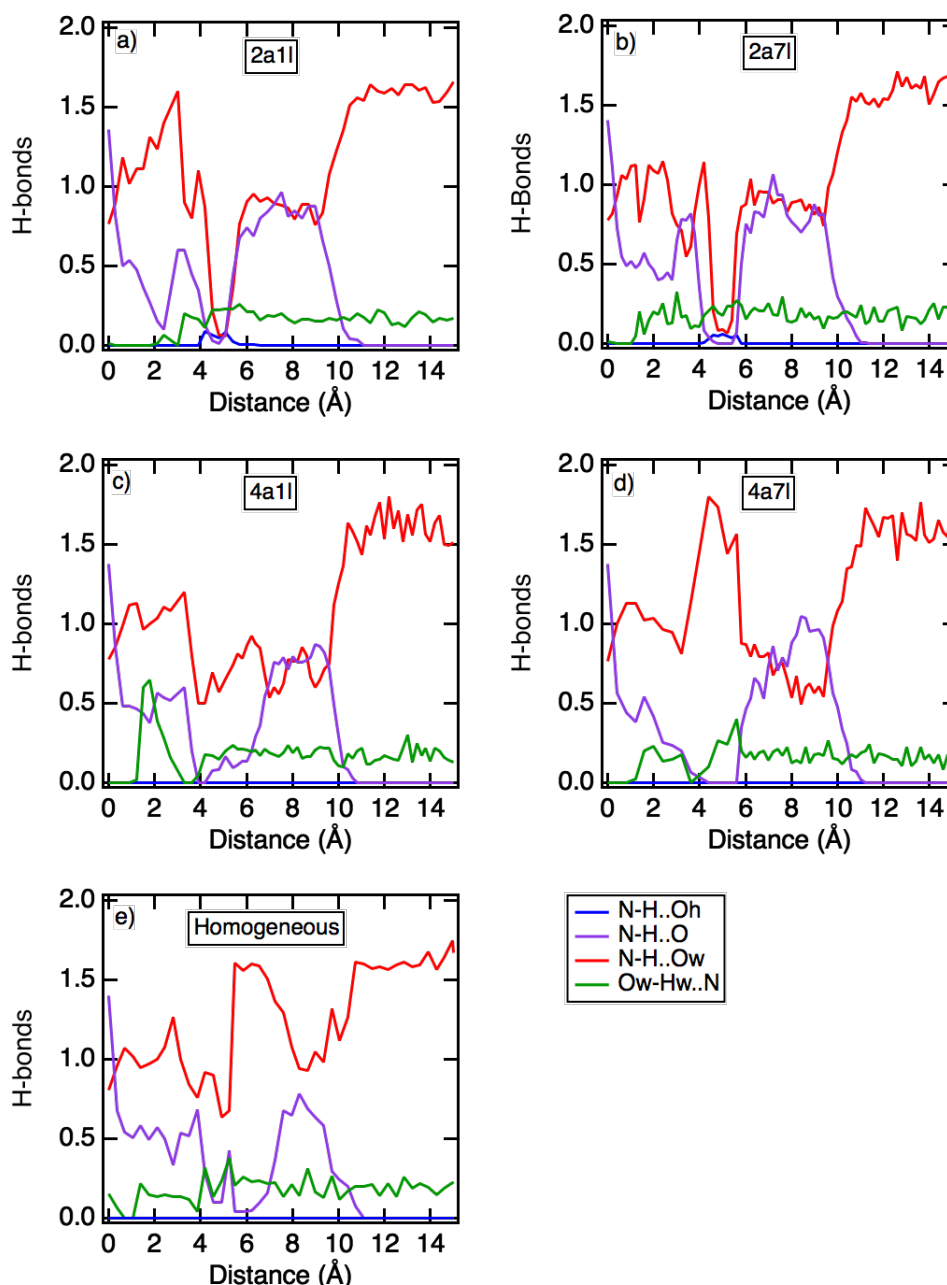


Figure 5.9 – Liaisons-H formées entre le groupement amine du 4AA et les oxygènes de l'eau (en rouge), entre le groupement amine et les groupements sulfonate (en violet), entre le groupement amine et les groupements hydroxyles (en bleu) et entre l'eau et les azotes du groupement azoïque (vert) en fonction de la distance $z_{CM_H-CM_I}$. a) **2a1l**, b) **2a7l**, c) **4a1l**; d) **4a7l** et e) en phase homogène.

de la borne d'intégration. Ce calcul s'est donc fait avec les mêmes bornes d'intégration qu'en phase homogène ($r_{min} + 2.5 \text{ \AA}$). Nous constatons qu'en phase hétérogène pour tous les **a** et **l** étudiés, les grandeurs thermodynamiques sont assez proches les unes des autres.

Les constantes d'association obtenues en phase hétérogène sont plus petites qu'en phase homogène ce qui est en accord avec les *minima* moins négatifs observés sur les profils de PMF. Ces différences s'expliquent essentiellement à partir des contributions

enthalpiques. Elles sont moins favorables qu'en phase homogène.

Les variations d'entropie sont très peu différentes. Le fait qu'elles soient négatives signifie que la perte de degrés de liberté des molécules hôte et invitée prédomine sur les effets de déshydratation. On note que la perte de degrés de liberté est moins importante à la surface qu'en solution. Ceci peut se comprendre en considérant une insertion préférentielle du 4AA par l'amine en phase hétérogène (le cycle étant plus volumineux). Par ailleurs, l'insertion de l'amine est moins profonde (figure 5.5). Par conséquent, on peut penser que la conformation prise par le C4S sera moins modifiée après insertion du 4AA en phase hétérogène qu'en phase homogène.

Concernant les variations d'enthalpie moins favorables, elles s'expliquent également par le mode d'insertion préférentielle en phase hétérogène ($\alpha > 1$, voir figure 5.7a). Les cycles phényles du 4AA sont alors plus exposés à l'eau ce qui a pour conséquence des contributions électrostatiques 4AA-H₂O plus défavorables (figure 5.8b).

TABLE 5.3 – Propriétés thermodynamiques pour l'association (C4S, 4AA) obtenues à partir des profils du PMF. La valeur de d_l est $r_{min} + 2.5 \text{ \AA}$

Greffage	$\Delta_r G^o$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r H^o$ (kJ.mol ⁻¹)	$T\Delta_r S^o$ (kJ.mol ⁻¹)
2a7l	-5	-11	-6
2a1l	-3	-8	-5
4a7l	-3	-10	-7
4a1l	-4	-12	-8
Phase homogène	-14	-25	-11

5.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons complété l'étude structurale menée au chapitre précédent par le calcul des profils de PMF pour ces systèmes en ne considérant que les *extrema* pour **a** et **l**.

Pour le système (β -Cd, 4AA), les résultats que nous avons obtenus ont montré des *minima* d'énergie libre très dépendant du nombre de points d'ancrage et de la longueur des chaînes de greffage. Pour de faibles longueurs de chaînes, la surface d'or bloque une insertion profonde dans la cavité. Cependant, cette contribution défavorable peut être compensée si le nombre de points d'ancrage est suffisamment élevé car les interactions de LJ entre les chaînes et le 4AA sont favorables. Ainsi, si pour **2a1l** l'association est moins favorable qu'en phase homogène c'est le comportement inverse que nous observons pour **7a1l**. Pour de grande longueur de chaînes, l'insertion dans la cavité n'est pas gênée par la surface et l'extention de la cavité créée par les chaînes de greffage permet une insertion totale. Les interactions de LJ très favorables entre le 4AA et les chaînes de greffage conduisent alors à une association bien plus favorable pour **7a7l** qu'en phase homogène.

Pour le système (C4S, 4AA), nos résultats en phase hétérogène ont montré des *minima* d'énergie libre moins profonds et une insertion moindre du 4AA dans la cavité du C4S. Le calcul de la distribution du coefficient d'inversion a révélé, qu'au niveau des puits, les deux modes d'insertion coexistent. Le premier mode, majoritaire, consiste en une insertion dans la cavité par l'amine du 4AA. Le second mode correspond à une insertion par le phényle. Alors que l'insertion du 4AA en phase homogène se fait préférentiellement par le phényle, nos résultats indiquent qu'en phase hétérogène, c'est l'amine qui s'insère majoritairement dans la cavité du macrocycle. Nos calculs de contributions électrostatiques ont montré des différences significatives de ces énergies C4S-4AA suivant le mode d'insertion. Cependant, nous avons également montré une compensation entre les interactions électrostatiques C4S-4AA et 4AA-H₂O. Nous avons également examiné le rôle des liaisons hydrogène. Nous avons mis en évidence la formation de liaisons-H amine-hydroxyle en parfait accord avec l'insertion de l'amine dans la cavité. L'estimation des grandeurs thermodynamiques d'association à partir des profils de PMF montre que l'association est moins favorable en phase hétérogène qu'en phase homogène. Ceci s'explique essentiellement à partir des contributions enthalpiques moins favorables.

Conclusion générale et perspectives

Mon travail de thèse se définit par l'étude de l'association entre le 4-aminoazobenzène et trois macrocycles hôtes solubles dans l'eau : la β -cyclodextrine, le p-sulfonatocalix[4]arène et le p-sulfonatocalix[6]arène. L'objectif était d'étudier par simulation moléculaire différents types d'associations : en phase homogène lorsque le macrocycle et le 4AA sont libres en solution aqueuse et en phase hétérogène lorsque le macrocycle est greffé sur une surface d'or. Par l'utilisation des potentiels de force moyenne, nous avons cherché à obtenir les grandeurs thermodynamiques d'association (K , $\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$) directement comparables aux résultats expérimentaux. Pour la phase homogène, la comparaison des résultats issus de la simulation et des mesures expérimentales nous a permis de valider nos méthodologies. Grâce à la simulation, nous avons également pu apporter une explication microscopique aux observations expérimentales macroscopiques. Considérant qu'un grand nombre d'applications (détaillé dans l'introduction section 0.1.2) nécessite l'immobilisation du macrocycle sur une surface d'or, nous avons également étudié ces processus d'association en phase hétérogène et nous en avons comparé les résultats (énergies et structures) à ceux de la phase homogène.

La première étape de mon travail a consisté en une étude théorique sur le calcul des potentiels de force moyenne. Pour cela nous avons comparé les quatre méthodes TI, FDTI, US et ABF. Cette étude a dans un premier temps été menée sur deux types d'associations modèles : association entre deux molécules de méthane dans l'eau, formation de la paire d'ions chlorure de sodium dans l'eau. Notre étude a montré que les quatre méthodes permettent de retrouver des profils de PMF similaires et non impactés par l'utilisation des règles de mélanges de Lorentz-Berthelot ou géométrique. De plus, des valeurs proches de CSP et SSSP ont été trouvées pour chacune des méthodes utilisées.

Pour pousser plus loin cette étude théorique, nous avons testé la méthode ABF sur un complexe d'insertion de "référence", celui formé entre le p-sulfonatocalix[4]arène et le tétraméthylammonium. Au laboratoire, ce système a été étudié par microcalorimétrie, ce qui a permis de déterminer les grandeurs thermodynamiques d'association. Il a également

fait l'objet d'une étude par simulation numérique en utilisant la méthode FEP. La méthode ABF a permis de retrouver un puit d'énergie libre proche de celui obtenu grâce à la méthode FEP et des grandeurs thermodynamiques d'associations similaires. Enfin, les deux méthodes US et ABF possédant une méthode d'échantillonnage plus poussée, elles se sont montrées plus compétitives en terme de temps de calcul que les méthodes TI et FDTI. C'est pourquoi nous avons retenu la méthode ABF pour le calcul des PMF dans cette thèse.

Nous avons ensuite étudié le processus d'association de nos systèmes d'intérêt. Pour ce faire, la spectroscopie UV-visible a été utilisée pour déterminer les grandeurs thermodynamiques d'association. Les mesures expérimentales ont révélé qu'en milieu acide toutes les associations présentaient des $\Delta_r G$ proches mais que ceux-ci découlaient de contributions entropiques et enthalpiques très différentes. En effet, si pour l'association (β -Cd, 4AA) l'enthalpie libre découle d'une enthalpie faiblement favorable et d'une entropie favorable, pour l'association (CnS, 4AA), l'enthalpie libre est la résultante d'une enthalpie très favorable mais d'une entropie défavorable. En milieu neutre, nous n'avons observé aucune association entre les CnS et le 4AA. Pour l'association (β -Cd, 4AA) les grandeurs thermodynamiques trouvées sont très proches de celles obtenues à pH acide.

Pour compléter ces résultats expérimentaux, les simulations de dynamique moléculaire ont ensuite été menées pour décrire et analyser plusieurs paramètres structuraux de ces associations. Pour l'association (CnS, 4AA), lors de la formation des complexes d'inclusion, nous avons observé une perte de degré de liberté. Cette association est aussi marquée par la désolvatation de la cavité du macrocycle et du 4AA. Celle-ci peut aller jusqu'à une perte de 6 H₂O pour le 4AA lors de son association avec le C6S, expliquant un gain entropique compensé par la perte de degré de liberté énoncé plus haut. Le calcul du nombre d'atomes n'a révélé la présence d'aucun atome dans la cavité des CnS confirmant les résultats expérimentaux.

Pour la β -Cd, aucun changement significatif de la flexibilité a été observé lors de l'association avec le 4AA. Nos simulations ont également montré que le nombre d'atomes du 4AA insérés dans la cavité de la β -Cd était similaire quelque soit le pH du milieu. De plus, une corrélation entre la valeur de l'enthalpie déterminée expérimentalement et le nombre d'atomes du 4AA insérés dans la cavité a été mise en évidence.

L'isomérisation du 4AA a également été étudiée. Nous avons prouvé que celle-ci était fortement dépendante du champ de forces utilisé. Nous avons alors décidé de conserver une version modifiée du champ de force GAFF rendant mieux compte de la barrière énergétique liée au passage de la forme cis à la forme trans du 4AA.

Pour compléter l'analyse structurale, nous avons cherché à obtenir les grandeurs thermodynamiques en utilisant la simulation moléculaire. Pour cela, nous avons calculé les

profils de PMF pour chacun des systèmes.

Trois *minima* locaux ont été trouvés sur ce profil pour l'association (β -Cd, 4AA). Le plus profond, à -1.3 \AA , résulte de contributions énergétiques de Lennard-Jones très favorables et d'une grande désolvatation de la cavité hydrophobe de la β -Cd.

Pour les associations (CnS, 4AA), nous avons observé des différences marquées en fonction du pH du milieu. Celles-ci proviennent principalement des interactions électrostatiques qui sont prédominantes en milieu acide alors qu'elles ne sont pas favorables en milieu neutre. Nous avons montré que l'insertion du 4AA dans la cavité des CnS conduit à une contribution électrostatique défavorable qui n'est pas compensé en milieu neutre menant à une barrière énergétique faible (environ 5 kJ mol^{-1}). Afin de prouver le changement d'orientation du 4AA lors de la pénétration dans la cavité, nous avons introduit le coefficient d'orientation α . Celui-ci permet de définir plus précisément la position de l'azote du groupement amine par rapport aux phényles, une valeur d' $\alpha < 1$ indiquant que l'amine est plus proche du centre de masse du macrocycle que les phényles. Le calcul de ce coefficient a permis de révéler un changement d'orientation du 4AA lors de son insertion dans la cavité des CnS. Ce changement d'orientation a ensuite été expliqué par le calcul des liaisons-H.

Enfin, nous avons calculé les grandeurs thermodynamiques d'association à partir des profils de PMF. Les $\Delta_r G$ que nous avons obtenus sont du même ordre de grandeurs que ceux issus de l'expérience. L'écart observé est dû aux hypothèses faites dans les modèles théoriques utilisés, nos molécules n'étant pas sphériques.

Une fois cette étude en phase homogène terminée, notre attention s'est portée sur les associations en phase hétérogène. Plus particulièrement, nous avons étudié l'impact du nombre de points d'ancrage et de la longueur des chaînes de greffage sur les associations. Tout d'abord, nos simulations ont révélé que le greffage impliquait une déformation de la conformation des macrocycles hôtes qui dépend de la nature de ces derniers. Si pour la β -Cd, la longueur des chaînes de greffage a un impact plus important que la nombre de points d'ancrage, c'est l'effet inverse qui a été observé pour les CnS. Concernant la mobilité des macrocycles, nous avons montré qu'une diminution du nombre de points d'ancrage et une augmentation de la longueur des chaînes entraînent une mobilité plus importante. La création d'une zone hydrophobe pour une grande densité de greffage a été mise en évidence par l'étude de la masse volumique de l'eau autour des macrocycles. Nous avons montré que cette zone joue un rôle tout particulier pour l'association (β -Cd, 4AA) puisqu'elle permet au 4AA de s'insérer totalement dans la cavité. À l'inverse, lorsque les chaînes de greffage sont courtes l'insertion du 4AA dans la cavité est gênée par la surface d'or. Enfin, pour l'association (CnS, 4AA), les résultats ont révélé des configurations différentes lors de l'association en phase hétérogène. Le 4AA peut s'insérer par le cycle phényle (comme en phase homogène) ou par le groupement amine impliquant la présence

de deux conformations d'énergies minimales.

Afin de compléter l'étude structurale réalisée en phase hétérogène, nous avons mené une étude thermodynamique en calculant les PMF pour différents points de greffage (**a** et longueurs de chaînes **l**).

Nos résultats ont montré que pour le système (β -Cd, 4AA), les PMF étaient très dépendants des valeurs choisies pour **a** et **l**. Ainsi, nous avons aussi bien pu observer des associations moins favorables (pour **2a1l**) et plus favorables (pour **7a7l** et **7a1l**) qu'en phase homogène. Ces différences s'expliquent principalement par les contributions de LJ qui dirigent majoritairement cette association comme nous l'avons déjà constaté en phase homogène. En effet, les interactions de LJ entre la molécule invitée et les chaînes de greffage sont favorables menant donc à une contribution totale de LJ plus favorables qu'en phase homogène si le nombre de points d'ancrage et la longueur des chaînes sont suffisants.

Pour le système (C4S, 4AA), les *minima* d'énergie libre sont toujours moins profonds et l'insertion dans la cavité est toujours plus faible en phase hétérogène qu'en phase homogène. Grâce au calcul de la distribution du coefficient d'inversion, nous avons également montré, qu'au niveau des puits, deux modes d'insertion du 4AA coexistent. Le premier mode consiste en une insertion dans la cavité par l'amine du 4AA. Celui-ci est majoritaire en phase hétérogène mais il est minoritaire en phase homogène. Le deuxième mode est alors l'insertion par le groupement phényle et c'est ce mode qui est favorisé en phase homogène. Le calcul des contributions électrostatiques entre le C4S et le 4AA a révélé que selon le mode d'insertion des différences significatives pouvaient être observées. Cependant, ces différences sont compensées par les interactions électrostatiques entre le 4AA et l'eau. Enfin, nos estimations des grandeurs thermodynamiques d'associations à partir des PMF ont montré des associations moins favorables en phase hétérogène qu'en phase homogène en accord avec les résultats que nous avons discutés plus haut.

À titre indicatif, d'un point de vue calculatoire, l'ensemble des simulations réalisées durant ce travail de thèse correspond à 130 années de calcul sur un CPU sachant que chaque simulation a été réalisée en moyenne sur 12 processeurs.

Ce travail ouvre la voie à de nombreuses perspectives notamment en ce qui concerne la phase hétérogène. Nous avons choisi d'en présenter quelques unes qui nous semblent être des pistes de réflexion intéressantes.

Comme nous l'avons suggéré dans la conclusion du chapitre quatre, notre travail semble avoir dégagé certaines tendances quant aux différences pour l'association (macrocycle, 4AA) en phase hétérogène et homogène où nous avons choisi d'étudier certaines valeurs de **a** et de **l**. Nous avons notamment l'idée de voir à partir de quelle longueur de chaîne, il était possible de retrouver un comportement proche de celui de la phase homogène. Ces

tendances et cette longueur de chaîne ne pourront être confirmées qu'à l'aide de simulations où l sera plus grand que sept. Nos résultats ont montré que pour des l grands, la mobilité des chaînes augmentent et qu'il est alors possible de voir le macrocycle se rapprocher de la surface d'or. L'introduction de chaînes diluantes pourrait alors contrebalancer cet effet. Néanmoins, ces chaînes diluantes ont un caractère hydrophobe marqué, il serait alors intéressant d'en mesurer l'effet en modifiant la densité de chaînes greffés ou la longueur de chacune des chaînes. Un bon nombre d'applications se font sur des nanoparticules d'or, la simulation de telle nanoparticule sphérique et l'étude de l'association avec la molécule hôte ou invitée greffée dessus pourrait alors aboutir à des différences sur les propriétés physico-chimique du système comparées aux simulations que nous avons déjà menées. Enfin, nos résultats ont montré que la non sphéricité des molécules mises en jeu lors du processus d'association conduit à une forte imprécision sur les grandeurs thermodynamiques. Celle-ci est due aux approximations sphériques utilisées dans les modèles théoriques et à la difficulté dans le choix de la borne d'intégration des PMF lorsque plusieurs minima coexistent. Afin de lever cette imprécision, il conviendrait de mener une étude théorique dont l'objectif serait la prise en compte des géométries des molécules lors du calcul des grandeurs thermodynamiques.

Méthodologie de simulation

Sommaire

A.1 Construction des cellules de simulation	104
A.1.1 Associations (Me, Me) et (Na ⁺ ..Cl ⁻)	104
A.1.2 Association (C4S, Me ₄ N)	104
A.1.3 Associations (macrocycle, 4AA)	104
A.2 Protocole de simulation	107
A.2.1 Associations (Me, Me) et (Na ⁺ ..Cl ⁻)	107
A.2.2 Association (C4S, Me ₄ N)	108
A.2.3 Associations (macrocycle, 4AA)	108

A.1 Construction des cellules de simulation

A.1.1 Associations (Me, Me) et (Na⁺..Cl⁻)

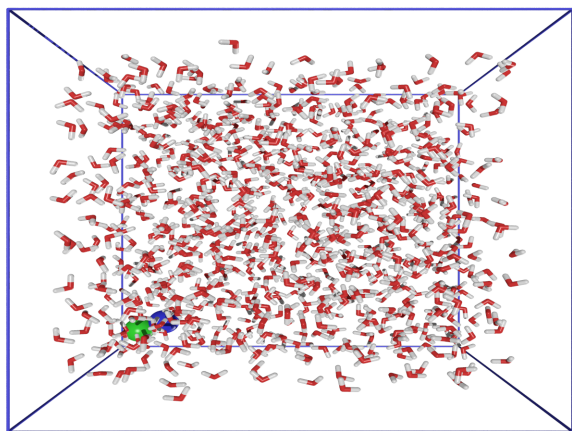


Figure A.1 – Boîte de simulation pour Na⁺..Cl⁻ dans l'eau.

est donnée sur la figure A.1

Pour l'étude de la formation de la paire d'ions Na⁺..Cl⁻ dans l'eau et de l'association (Me, Me) dans l'eau, nous avons créé des cellules de simulation contenant respectivement un ion Na⁺ et un ion Cl⁻ et deux molécules de méthane. Chacune de ces boîtes contient également 900 molécules d'eau. La construction des boîtes s'est faite à l'aide du logiciel Packmol [159, 160]. Les dimensions utilisées pour les boîtes sont les mêmes dans les trois directions de l'espace et sont égales à 30.2 Å. Une représentation de la boîte de simulation créée par Packmol

A.1.2 Association (C4S, Me₄N)

Pour l'association entre le p-sulfonatocalix[4]arène et le tétraméthylammonium, nous avons créé une boîte de simulation contenant une molécule hôte (C4S), une molécule invité chargé (Me₄N⁺), 3 contre-ions (Na⁺) pour assurer la neutralité de la boîte de simulation ainsi que 900 molécules d'eau. Le logiciel Packmol a été utilisé pour la création de cette boîte dont les dimensions sont indentiques selon x, y et z et valent 30.2 Å.

A.1.3 Associations (macrocycle, 4AA)

Phase homogène

L'étude des complexes d'insertion s'est faite avec des boîtes de simulation construites de manière analogue à celle de l'étude de l'association (C4S, Me₄N⁺) avec 2000 molécules d'eau à la place des 900. Les dimensions de la boîte selon x, y et z sont de 39.4 Å. De même, la neutralité des boîtes de simulation est assurée par ajout de contre-ions (Na⁺ ou Cl⁻).

Phase hétérogène

La première étape de la construction de la boîte de simulation en phase hétérogène a été la création de la surface d'or. Pour ce faire nous avons créé à l'aide du logiciel VESTA une

surface d'or (111) de dimension $x = 39.9 \text{ \AA}$, $y = 40.3 \text{ \AA}$ et $z = 9.4 \text{ \AA}$ (5 couches d'or d'épaisseur) [161,162]. Les données cristallographiques nécessaires à la construction de cette surface ont été tirées de l'American Mineralogist Crystal Structure Database (AMC) [163] et plus particulièrement des travaux effectués par Suh *et al.* [164]. Nous avons par la suite greffé par l'intermédiaire de liaisons Au-S (nomenclature : Au-Sg) l'hôte sur la surface [165]. Pour cela nous avons retiré les Ho des calixarènes pour créer une liaison C-O (nomenclature : Ce-Oh) [166] et les groupements OH (nomenclature : OH6-HO6) de la β -Cd pour créer une liaison C-C (nomenclature : C6-Ce) [24]. Plusieurs systèmes ont été simulés en faisant varier le nombre de points de greffages et la longueur de la chaîne greffée (tableau A.1 et tableau A.2). Une première relaxation de 1 ns a été faite avec potentiel de Morse pour greffer l'hôte sur la surface.

Nous avons créé une boîte avec Packmol, avec la molécule invitée, 2000 molécules d'eau et le nombre adéquat de contre-ions pour assurer la neutralité de la boîte. Nous avons, ensuite, posé cette boîte sur le système (surface+hôte) précédemment créé. Une brève relaxation de 10 ps a été effectuée pour obtenir la boîte de simulation finale dont les dimensions sont $x = 39.9 \text{ \AA}$, $y = 40.3 \text{ \AA}$ et $z = 300 \text{ \AA}$ (dont 250 \AA de vide environ).

Des représentations de la β -Cd greffée sur la surface en fonction du nombre de point de greffage et de la longueur de chaînes sont données sur la figure A.2 et sur la figure A.3

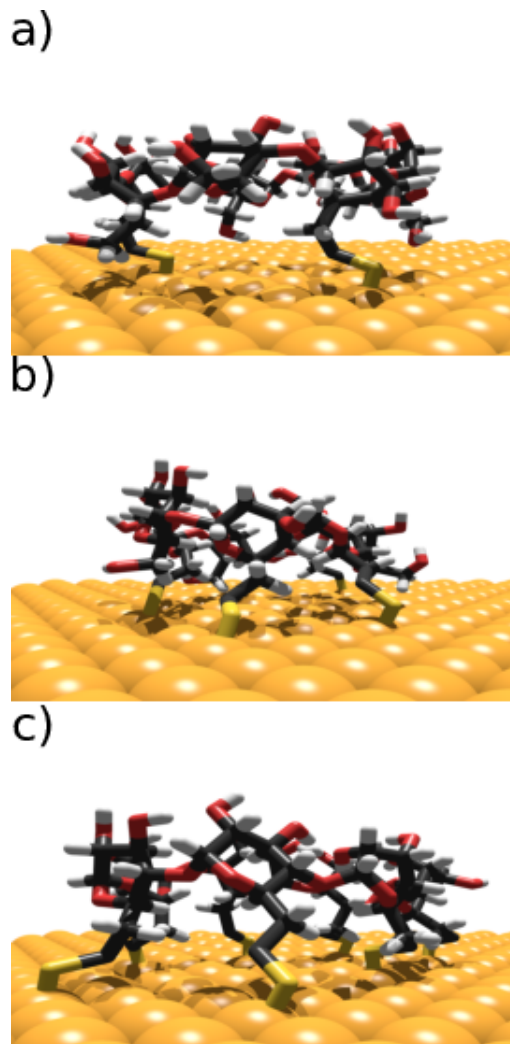


Figure A.2 – β -Cd greffée sur une surface d'or avec a) deux points de greffage, b) 4 points de greffages et c) 7 points de greffages.

TABLE A.1 – Greffage des molécules hôtes.

Association	$N_{greffage}^a$			$L_{chaines}^b$			
(β -Cd, 4AA)	2	4	7	1	3	5	7
(C4S, 4AA)	2	4	/	1	3	5	7
(C6S, 4AA)	2	4	6	1	3	5	7

^a : $N_{greffage}$ représente le nombre de points de greffage; ^b : $L_{chaines}$ représente la longueur des chaînes.

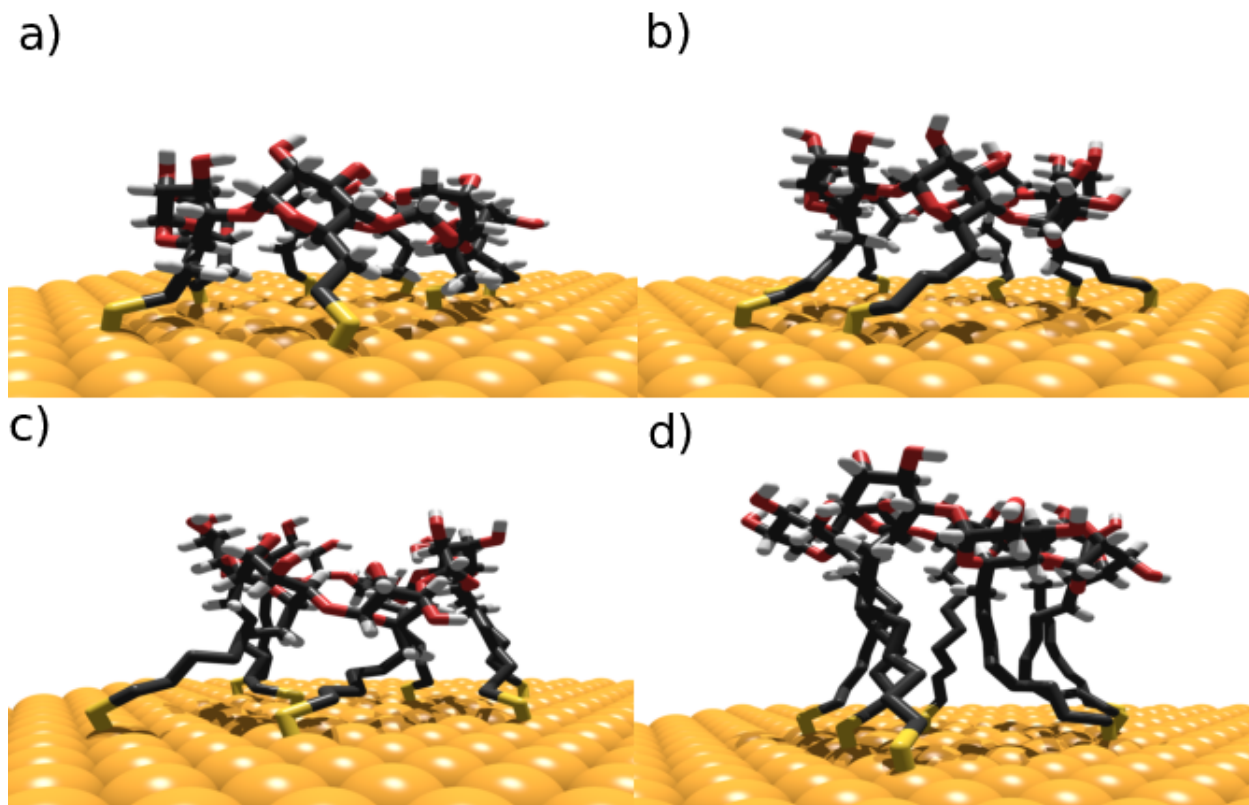


Figure A.3 – β -Cd gréffée sur une surface d'or avec un chaîne de a) un seul carbone, b) trois carbones, c) cinq carbones et d) sept carbones.

TABLE A.2 – Nomenclature associé au greffage.

		$N_{greffage}^a$		
		2	4	N_{max}
$L_{chaines}^b$	1	2a11	4a11	$N_{max}a11$
	3	2a31	4a31	$N_{max}a31$
	5	2a51	4a51	$N_{max}a51$
	7	2a71	4a71	$N_{max}a71$

^a : $N_{greffage}$ représente le nombre de points de greffage; ^b : $L_{chaines}$ représente la longueur des chaînes.

A.2 Protocole de simulation

A.2.1 Associations (Me, Me) et (Na⁺..Cl⁻)

Toutes nos simulations ont été faites avec le logiciel de simulation LAMMPS (acronyme de Large scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator) [167]. Le pas de temps est de 2 ps. Les liaisons OwHw, et les angles HwOwHw sont maintenus fixes en utilisant l'algorithme SHAKE [168] avec une tolérance de 10^{-4} . Nos simulations ont été menées dans l'ensemble isobare-isotherme. Nous avons utilisé le barostat et le thermostat de Nose-Hoover [169–172] avec un temps de relaxation identique de 2 ps afin de maintenir la pression à 0.1 MPa et la température à 300 K.

Le rayon de coupure pour les interactions à courte distance est fixé à 12 Å. Nous tenons compte également des corrections à longue distance qu'elles soient type électrostatique [98] ou de type dispersion-répulsion [105]. Afin de calculer les corrections à longue distance électrostatique, nous utilisons la méthode PPPM [98] avec une erreur relative sur la force de 10^{-5} .

Pour étudier l'effet des règles de mélange sur ces systèmes, deux types de combinaisons ont été testés : les règles de combinaisons de Lorentz-Berthelot et les règles de combinaisons géométriques.

Pour le calcul des PMF, dans le cas Na⁺..Cl⁻, la distance de séparation minimum ($d_{\text{Na}^+..Cl^-_{min}}$) est 2.4 Å et la distance de séparation maximum ($d_{\text{Na}^+..Cl^-_{max}}$) est 8.0 Å. Dans le cas (Me, Me), la distance de séparation minimum a été fixée à 3.0 Å et celle maximum à 10.0 Å. La distance entre deux points des PMF a été fixée à 0.1 Å quel que soit le système.

L'obtention des PMF avec les méthodes ABF et US a nécessité une phase d'équilibration et une phase de production. Pour les deux systèmes, la phase d'équilibration a duré 1 ns. Pour le système Na⁺..Cl⁻, la phase d'acquisition a été de 22.8 ns. Pour la méthode US, celle-ci a été divisée en 57 échantillons de 400 ps. Pour le système Me..Me, la durée de l'acquisition est de 28.4 ns. Pour US, celle-ci a été répartie en 71 échantillons de 400 ps. La méthode WHAM avec une tolérance de 0.001 a été utilisée pour la reconstruction des PMF lors de l'utilisation de la méthode US.

Pour les méthodes TI et FDTI, chaque point du PMF constitue une simulation indépendante. Pour les deux systèmes, chaque simulation indépendante est décomposée en une phase d'équilibration de 1 ns et une phase d'acquisition de 400 ps. Pour le système Na⁺..Cl⁻, le PMF est composé de 57 simulations, tandis que pour (Me, Me), il est composé de 71 simulations. Les durées totales d'acquisition sont donc les mêmes que celles simulées pour les méthodes US et ABF. Cependant, la durée totale d'équilibration est dans ces cas bien plus importante.

A.2.2 Association (C4S, Me₄N)

Les paramètres de simulation utilisés pour l'association (C4S, Me₄N) sont identiques à ceux décrits plus haut (section B.2). Notons que dans ce cas, seules les règles de combinaisons géométriques ont été utilisées.

Le PMF a été obtenu par la méthode ABF. La coordonnée de réaction est définie comme la distance entre les centres de masse des deux molécules. Les bornes du PMF sont 0 Å et 12 Å avec un pas d'intégration de 0.1 Å. La phase d'équilibration est de 1 ns et la phase d'acquisition a duré 60 ns.

A.2.3 Associations (macrocycle, 4AA)

Phase homogène

Comme pour les travaux précédents, nous avons utilisé le logiciel de simulation LAMMPS. Nous avons utilisé l'agorithme VV [92,93] pour l'intégration des équations du mouvement avec un pas de temps de 2 fs. L'algorithme SHAKE a été utilisé pour contraindre la distance des liaisons impliquant un hydrogène et pour contraindre l'angle HwOwHw. Nos simulations ont été réalisées dans l'ensemble isotherme-isobare. Le thermostat de Langevin [173,174] a été utilisé pour le contrôle de la température à 300 K avec un temps de relaxation de 2 ps. Nous avons également contrôlé la pression à 0.1 MPa en utilisant l'algorithme de Berendsen [175] avec un temps de relaxation de 2 ps et un module de compressibilité de 100 MPa.

Le calcul des paramètres croisés de Lennard-Jones a été effectué en utilisant les règles de mélange de Lorentz-Berthelot. Nous avons appliqué un rayon de coupure de 14 Å pour le calcul des interactions à courte portée. Nous avons considéré des corrections aux longues distances tant pour la dispersion-répulsion que pour l'électrostatique. Comme précédemment, les corrections électrostatiques ont été calculées avec la méthode PPPM.

Une simulation MD classique est composé d'une phase d'équilibration de 1 ns et d'une phase d'acquisition de 20 ns. Tous les PMFs ont été calculés en utilisant la méthode ABF. Pour les associations (CnS, 4AA), les PMFs ont été obtenus entre 0 Å et 15 Å avec un pas d'intégration de 0.5 Å. La durée d'équilibration est de 1 ns et celle de l'acquisition est de 140 ns. La molécule invitée pouvant traverser la cavité de la β -Cd, pour cette association, le PMF a été calculé entre -15 Å et 15 Å. En plus de la phase d'équilibration de 1 ns, nous avons réalisé 280 ns d'acquisition (140 ns pour l'acquisition entre -15 Å et 0 Å et 140 ns pour l'acquisition entre 0 Å et 15 Å)

Phase hétérogène

Les équations du mouvement ont été intégrées en utilisant l'agorithme VV avec un pas de temps de 2 fs pour toutes les molécules excepté pour les atomes d'or. En effet, ceux-ci

n'ont jamais été intégrées durant nos simulations. Les conditions aux limites périodiques n'ont été appliquées que dans deux directions de l'espace (x et y). La boîte de simulation est donc non périodique selon l'axe z.

Pour ces simulations, nous travaillons dans l'ensemble isotherme-isochore. Comme pour la phase homogène, le thermostat de Langevin [173,174] a été utilisé pour le contrôle de la température à 300 K avec un temps de relaxation de 2 ps.

Comme précédemment, les termes croisés de Lennard-Jones sont calculés en utilisant les règles de mélange de Lorentz-Berthelot. De plus, nous avons fixé le rayon de coupure pour les interactions à courtes portées à 14 Å. Nous tenons compte des corrections à longue distance aussi bien pour le terme de van der Waals que pour le terme électrostatique. L'utilisation d'Ewald 2D multipliant le temps de simulation par un facteur 20 [176] nous avons ajouté du vide [177] au dessus de la couche d'or pour pouvoir utiliser la méthode PPPM 3D.

Une simulation MD classique est composée d'une phase d'équilibration de 280 ns. Puis une première simulation courte de 5 ns afin d'obtenir les profils de densité de nos molécules (et tout particulièrement celui de l'eau). Enfin une phase d'acquisition de 20 ns est effectuée.

Tous les PMF ont été obtenus en utilisant la méthode ABF. Comme la longueur de la chaîne varie d'une simulation à l'autre, les bornes des PMF sont susceptibles de varier pour le β -Cd. Nous avons donc récapitulé les bornes des PMF ainsi que le temps de simulation pour chacun d'entre eux dans le tableau A.3.

TABLE A.3 – Détails des PMF calculés en phase hétérogène.

Association	Greffage	$d_{CM_H-CM_Imin}^a$	$d_{CM_H-CM_I max}^a$	Temps de simulation ^b
(CnS, 4AA) ^c	Tous	0	15	140
(β -Cd, 4AA) ^d	2a11	-1	15	155
(β -Cd, 4AA) ^d	7a11	-3	15	175
(β -Cd, 4AA) ^d	7a71	-15	15	280

^a : unité :Å ; ^b : unité :ns ; ^c : à pH = 1 ; ^d : à pH = 1 et à pH = 7.

Annexe **B**

Champs de forces

Sommaire

B.1	Modèle de l'eau	112
B.2	Paramètres pour le méthane, les ions Na^+ , Cl^- et Me_4N^+ .	112
B.3	Paramètres pour le 4-Aminoazobenzène	114
B.4	Paramètres pour le calix[n]arène-p-sulfonaté	117
B.5	Paramètres pour la β -cyclodextrine	121

B.1 Modèle de l'eau

Le champ de forces utilisé dans nos travaux pour l'eau est TIP4P2005. Il est issu des travaux effectués par Abascal et al. [178]. Ces paramètres sont rappelés dans le tableau B.1.

TABLE B.1 – Paramètres du champ de forces pour l'eau (modèle TIP4P2005)

Atom	m[g mol ⁻¹]	q[e]	6-12LJ	
			σ [Å]	ϵ [kJ mol ⁻¹]
O _w	15.999	-1.1128	3.159	0.7754
H _w	1.008	0.5564	0.000	0.0000
	r_{bonds} [Å]	k_{bonds} [kJ mol ⁻¹ Å ⁻²]	a_{angle} [°]	k_{angle} [kJ mol ⁻¹ rad ⁻²]
	0.9572	4331.54	104.52	317.57

B.2 Paramètres pour le méthane, les ions Na⁺, Cl⁻ et Me₄N⁺

Les paramètres des champs de forces utilisés pour les ions Na⁺ et Cl⁻ sont extraits du travail de Jorgensen *et al.* [179]. Ils sont rappelés dans le tableau B.2 avec ceux utilisés pour le méthane [178].

TABLE B.2 – Paramètres du champ de forces pour le méthane, Na⁺ et Cl⁻.

Atome	m[g mol ⁻¹]	q[e]	6-12LJ	
			σ [Å]	ϵ [kJ mol ⁻¹]
Me	16.042	0.0000	3.733	5.2186
Na ⁺	22.990	1.0000	3.330	0.0116
Cl ⁻	35.453	-1.0000	4.417	0.4928

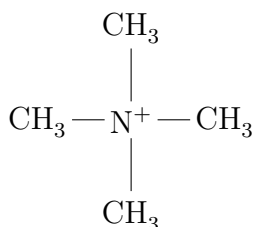


Figure B.1 – a) Type des atomes pour le tétraméthylammonium. b) Tétraméthylammonium

Pour le tétraméthylammonium, les groupements CH₃ sont représentés en utilisant le modèle atome unifié. C'est à dire que les hydrogènes ne sont pas représentés, seul l'atome

de carbone est représenté et sa masse est égale à la sienne plus celles des hydrogènes. Il en est de même pour la charge. Les paramètres du champ de forces sont rappelés dans le tableau B.3. Une représentation du tétraméthylammonium est donnée sur la figure B.1.

TABLE B.3 – Paramètres du champ de forces pour le Me_4N^+ .

Atome	m[g mol ⁻¹]	q[e]	6-12LJ	
			$\sigma[\text{Å}]$	$\epsilon[\text{kJ mol}^{-1}]$
C	16.0425	0.2500	3.960	0.1450
N	14.0100	0.0000	3.250	0.1698
Liaison	r[Å]	k[kJ.mol ⁻¹ .Å ⁻²]		
C–N	1.471	4186.8		
Angle	$\theta[^\circ]$	k[kJ.mol ⁻¹ .rad ⁻²]		
C–N–C	109.5	418.37		

B.3 Paramètres pour le 4-Aminoazobenzène

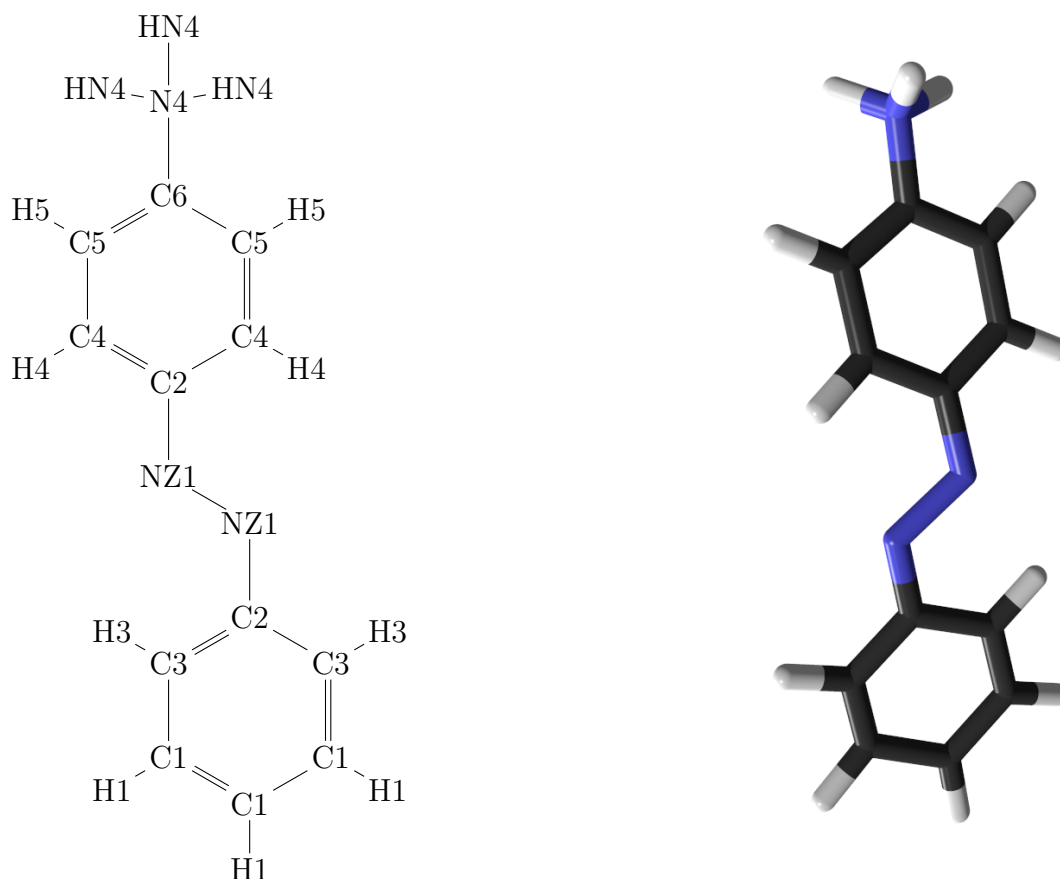


Figure B.2 – a) Type des atomes pour le 4-aminoazobenzène. L'atome N_4 n'est lié qu'à deux HN_4 si l'on se place à pH neutre. b) 4AA à pH acide.

Les paramètres du champ de forces du 4-aminoazobenzène proviennent du champ de forces GAFF [178]. À pH acide c'est la forme protonée qui existe [180]. Nous avons calculé les charges partielles du 4AA sous sa forme neutre et aussi sous sa forme protonée en utilisant le logiciel Gaussian et la procédure CHELPG. Les paramètres du champ de forces des deux formes du 4AA sont synthétisés dans le tableau B.4. Concernant les charges partielles la première valeur est celle utilisée lorsque le 4AA est sous sa forme neutre tandis que la seconde valeur correspond à sa forme protonée. Une représentation du 4AA est donnée sur la figure B.2

Afin de simplifier la lecture du tableau pour les liaisons, les angles et les angles dièdres, les notations suivantes ont été adoptées :

C1 → C ; C2 → C ; C3 → C ; C4 → C ; C5 → C ; C6 → C ;

H1 → H ; H3 → H ; H4 → H ; H5 → H ; HN4 → HN ;

NZ1 → NZ ; N4 → NH ;

Pour le champ de forces GAFF modifié, nous avons pris les paramètres issus des

travaux de Heinz *et al.* [149] que nous avons reportés dans le tableau B.5.

TABLE B.4 – Paramètres du champ de forces pour le 4amino-azobenzène.

Atome	m[g mol ⁻¹]	q[e]	6-12LJ	
			$\sigma[\text{Å}]$	$\epsilon[\text{kJ mol}^{-1}]$
C1	12.0100	-0.1000/-0.0939	3.3152	0.0988
C2	12.0100	0.2000/ 0.6093	3.3152	0.0988
C3	12.0100	-0.1000/-0.3874	3.3152	0.0988
C4	12.0100	-0.1000/-0.3874	3.3152	0.0988
C5	12.0100	-0.3400/-0.1827	3.3152	0.0988
C6	12.0100	0.5000/ 0.1697	3.3152	0.0988
NZ1	14.0100	-0.2000/-0.3043	3.1900	0.2150
N4	14.0100	-0.8200/-0.5844	2.7668	1.1450
H1	1.0080	0.1000/ 0.1437	2.6255	0.0161
H3	1.0080	0.1000/ 0.2406	2.6255	0.0161
H4	1.0080	0.1000/ 0.2406	2.6255	0.0161
H5	1.0080	0.1600/ 0.2038	2.6255	0.0161
HN4	1.0080	0.3400/ 0.4001	2.6255	0.0161
Liaison		r[Å]	k[kJ mol ⁻¹ Å ⁻²]	
C–H		1.086	3313.60	
C–C		1.398	3169.99	
C–NZ		1.386	2906.14	
NZ–NZ		1.402	2116.59	
C–NH		1.484	2043.41	
HN–NH		1.030	4043.36	
Angle		$\theta[^\circ]$	k[kJ mol ⁻¹ rad ⁻²]	
C–C–C		120.020	575.83	
C–C–H		119.880	407.63	
C–C–NZ		120.950	721.49	
C–NZ–NZ		114.840	715.87	
C–C–NH		119.310	700.45	
HN–NH–HN		108.300	335.11	
C–NH–HN		110.500	392.73	
Torsion	v1[kJ mol ⁻¹]	v2	v3[°]	
C–C–C–C	3.625	2.000	180.00	
C–C–C–H	3.625	2.000	180.00	
C–C–NZ–NZ	1.050	2.000	180.00	

NZ-C-C-H	3.625	2.000	180.00
H-C-C-H	3.625	2.000	180.00
C-C-NH-HN	1.750	2.000	0.00
C-C-C-NZ	3.625	2.000	180.00
C-NZ-NZ-C	1.800	3.000	0.00
NZ-C-C-NH	3.625	2.000	180.00
C-C-C-NH	3.625	2.000	180.00
H-C-C-NH	3.625	2.000	180.00

TABLE B.5 – Paramètres du champ de forces pour l'angle dièdre C-N-N-C.

State	v1[kJ mol ⁻¹]	v2	v3[°]
thermal equilibrium	50.242	2.000	180.00
trans → cis ($\lambda = 365$ nm)	163.285	1.000	0.00
cis → trans ($\lambda = 420$ nm)	163.285	1.000	180.00

B.4 Paramètres pour le calix[n]arène-p-sulfonaté

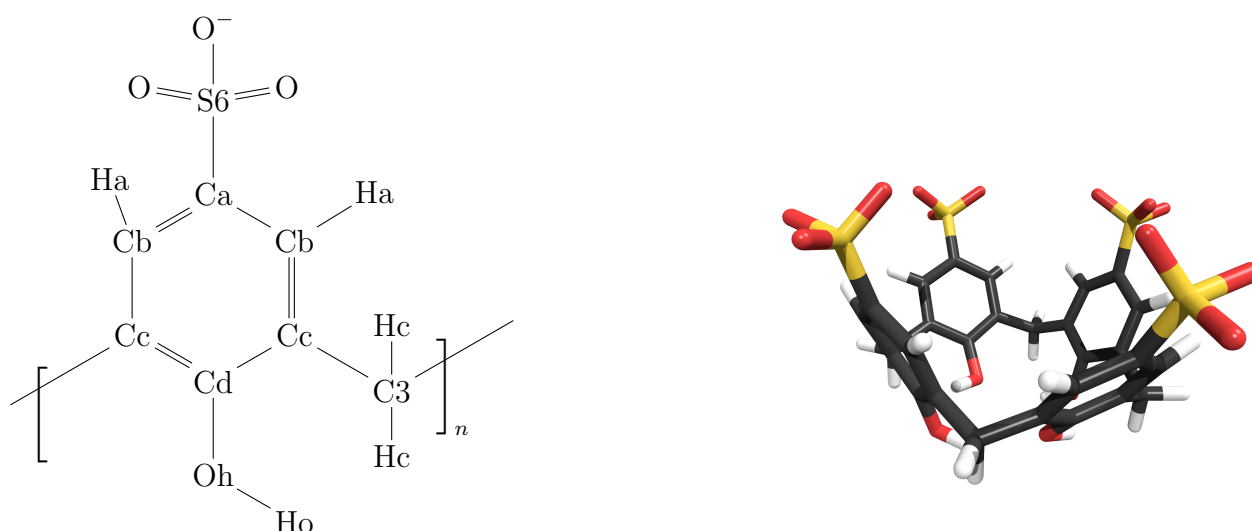


Figure B.3 – a) Type des atomes d'une unité de calixarène-p-sulfonaté. b) 4 unités de calixarène-p-sulfonaté liées pour former le calix[4]arène-p-sulfonaté

Les valeurs de pKa reportées dans la littérature [43, 181–183] indiquent qu'à pH = 2 tous les groupements sulfonates de la couronne supérieure sont déprotonés et qu'à pH = 7, certains groupements OH (nomenclature : OhHo) de la couronne inférieure le sont aussi. Dans nos calculs, nous n'avons pas tenu compte de la déprotonation des groupements OhHo de la couronne inférieure car il a été montré qu'elle n'avait pas d'effet significatif sur le processus d'association dans l'eau [86]. Les paramètres utilisés pour le champ de forces des CnS sont extraits du champ de forces GAFF [101] version 2.1. Ce champ de forces combine les résultats obtenus de plusieurs travaux [184, 185] ou obtenus en calcul ab-initio de géométrie optimisée avec B3LYP/6-31G* level (30,000 molécules). Une représentation d'une unité de p-sulfonatocalix[n]arène ainsi que d'un p-sulfonatocalix[4]arène est donnée sur la figure B.3.

En phase hétérogène, les macrocycles sont greffés sur une surface d'or par l'intermédiaire de liaison S-Au (nomenclature : Sg–Au) comme expliqué dans l'annexe A.1. Les paramètres du champ de forces pour la liaison Morse ont été pris de telle sorte que le potentiel de Morse soit semblable au potentiel harmonique correspondant pour des distances

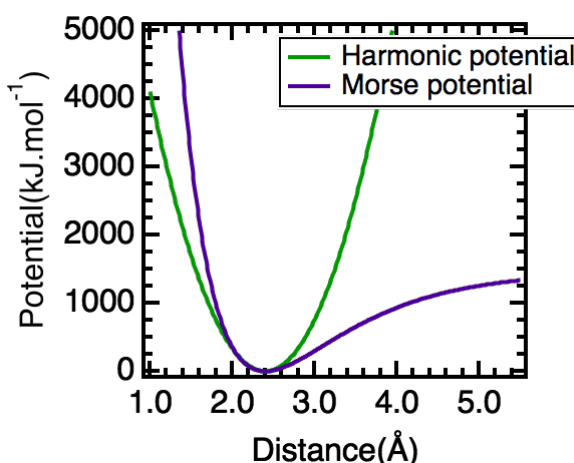


Figure B.4 – Potentiel harmonique et potentiel de morse pour la liaison Au-Sg en fonction de la distance entre Au et Sg

inférieures à la distance d'équilibre. Pour des distances supérieures, il est moins répulsif (voir figure B.4).

Concernant les paramètres relatifs à l'or, ils sont extraits de travaux de Rai *et al.* [165,186].

Les charges partielles des CnS sont calculées en utilisant le logiciel Gaussian et la procédure CHELPG.

Afin de faciliter la lecture du tableau pour les liaisons, les angles et les angles dièdres, les notations suivantes ont été adoptées :

Ca → C ; Cb → C ; Cc → C ; Cd → C ; C3 → Cx ; Ce → Cx ; Cg → Cx

Les paramètres de GAFF sont reportés dans le tableau B.6. Celui relatif au greffage avec le potentiel de Morse (liaison Au-Sg) est donné dans le tableau B.7.

TABLE B.6 – Paramètres du champ de forces pour le calixarène.

Atome	m[g mol ⁻¹]	q[e]	6-12LJ	
			$\sigma[\text{Å}]$	$\epsilon[\text{kJ mol}^{-1}]$
S6	32.060	1.0033	3.5324	1.1824
O	16.000	-0.6285	3.0481	0.6125
Oh	16.000	-0.5372	3.2429	0.3894
Ho	1.008	0.4109	0.5379	0.0197
C3	12.010	-0.2045	3.3977	0.4513
Hc	1.008	0.0700	2.6002	0.0871
Ca	12.010	-0.0145	3.3152	0.4137
Cb	12.010	-0.2324	3.3152	0.4137
Cc	12.010	0.0310	3.3152	0.4137
Cd	12.010	0.1486	3.3152	0.4137
Ha	1.008	0.1641	2.6255	0.0674
Ce	14.026	0.4109	3.9299	0.3915
Cg	14.026	0.0000	3.9299	0.3915
Sg	32.060	0.0000	3.5524	1.0488
Au	196.967	0.0000	2.9337	0.1633
Liaison	r[Å]	k[kJ mol ⁻¹ Å ⁻²]		
C-S6	1.7670	1882.80		
C-Oh	1.3640	3060.97		
C-Ha	1.0860	3313.60		
C-C	1.3980	3169.99		
C-Cx	1.5160	2097.08		
Cx-Hc	1.0970	3147.80		
O-S6	1.4530	5719.42		

Oh–Ho	0.9730		4718.61
Sg–Au	2.4000		4186.80
Cx–Sg	1.8200		4186.80
Cx–Cx	1.5380		1947.03
Cx–Oh	1.4320		2384.47
Angle	θ [°]		k[kJ mol ⁻¹ rad ⁻²]
O–S6–O	120.050		1073.50
C–S6–O	104.090		815.36
C–C–C	120.020		575.83
C–C–Ha	119.880		407.63
C–C–Cx	120.770		549.17
C–C–S6	120.430		534.42
C–C–Oh	119.900		730.27
C–Oh–Ho	108.580		424.64
C–Cx–Hc	110.470		395.91
C–Cx–C	112.240		549.40
Hc–Cx–Hc	107.580		326.24
Au–Sg–Cx	100.000		520.34
Sg–Cx–Cx	114.000		520.34
Sg–Cx–Oh	108.590		679.35
Cx–Cx–Cx	111.510		543.35
Cx–Cx–Oh	107.970		714.32
Cx–Oh–C	117.960		553.52
Torsion	v1[kJ mol ⁻¹]	v2	v3[°]
O–S6–C–C	5.443	2.000	180.00
S6–C–C–C	15.177	2.000	180.00
S6–C–C–Ha	15.177	2.000	180.00
S6–C–C–Ha	4.605	2.000	180.00
C–C–C–C	15.177	2.000	180.00
C–C–C–Ha	15.177	2.000	180.00
C–C–C–Ha	4.605	2.000	180.00
Cx–C–C–Ha	15.177	2.000	180.00
Cx–C–C–Ha	4.605	2.000	180.00
C–C–C–Cx	15.177	2.000	180.00
Hc–Cx–C–C	0.000	2.000	180.00
C–C–C–Oh	15.177	2.000	180.00
C–C–Oh–Ho	3.496	2.000	180.00
Cx–C–C–Oh	15.177	2.000	180.00

C-Cx-C-C	0.000	2.000	180.00
Au-Sg-Cg-Cg	1.394	3.000	0.00
Au-Sg-Cg-Oh	1.394	3.000	0.00
Sg-Cx-Cx-Cx	0.653	3.000	0.00
Sg-Cx-Cx-Oh	0.653	3.000	0.00
Sg-Cx-Oh-C	1.603	3.000	0.00
Cx-Cx-Cx-Cx	0.653	3.000	0.00
Cx-Cx-Cx-Cx	0.544	-3.000	0.00
Cx-Cx-Cx-Cx	1.214	-2.000	180.00
Cx-Cx-Cx-Cx	0.461	1.000	0.00
Cx-Cx-Cx-Oh	0.653	3.000	0.00
Cx-Cx-Oh-C	1.603	3.000	0.00
Cg-Oh-C-C	3.768	2.000	180.00

TABLE B.7 – Paramètres du champ de forces pour la liaison morse entre Au-Sg.

$r[\text{Å}]$	$D[\text{kJ mol}^{-1} \text{Å}^{-2}]$	$\alpha[\text{Å}^{-1}]$
2.4000	1465.38	1.0000

B.5 Paramètres pour la β -cyclodextrine

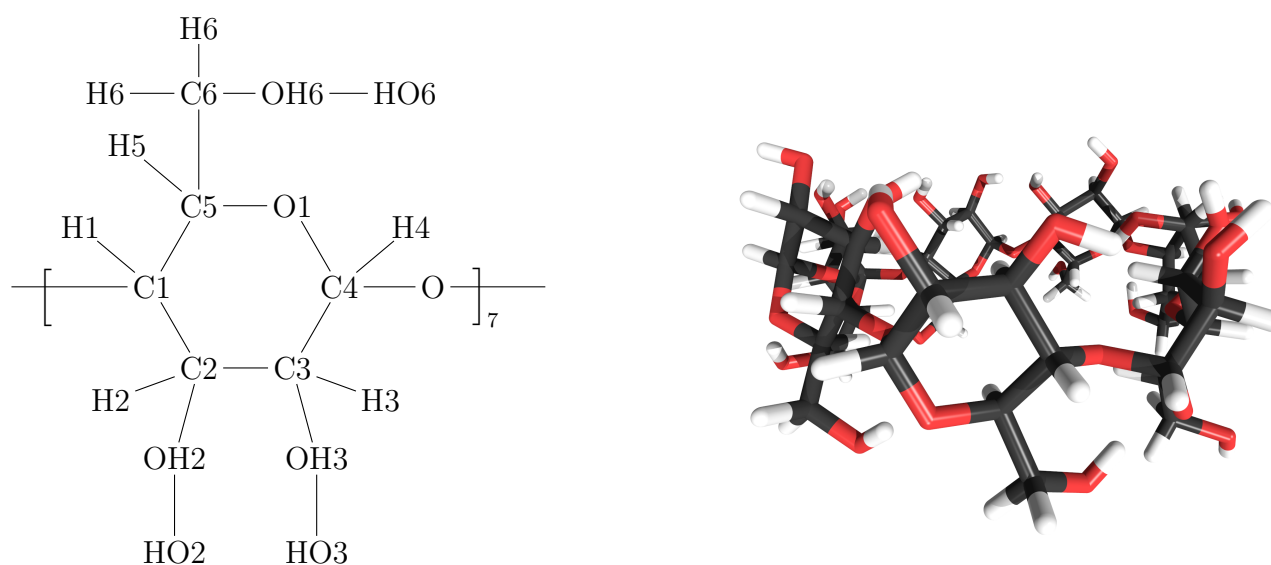


Figure B.5 – a) Type des atomes d'une unité de glucopyranose. b) 7 unités de glucopyranose liées pour former la β -cyclodextrine

Comme pour les CnS, les paramètres du champ de forces de la β -cyclodextrine sont extraits du champ de forces GAFF. En phase hétérogène, les paramètres liés au greffage de l'hôte sur la surface d'or sont extraits des travaux de Rai *et al.* [165]. Les charges partielles des atomes composant la β -Cd ont aussi été calculées *via* le logiciel Gaussian et la procédure CHELPG. Le même protocole de greffage (décrit en annexe B.1) que pour les CnS a été appliqué. Une représentation d'une unité de glucopyranose ainsi qu'une β -cyclodextrine est donnée sur la figure B.5.

Afin de faciliter la lecture du tableau pour les liaisons, les angles et les angles dièdres, les notations suivantes ont été adoptées :

C1 \rightarrow C ; C2 \rightarrow C ; C3 \rightarrow C ; C4 \rightarrow C ; C5 \rightarrow C ; C6 \rightarrow C ; Ce \rightarrow C ; Cg \rightarrow C ;

OH2 \rightarrow OH ; OH3 \rightarrow OH ; OH6 \rightarrow OH ; O1 \rightarrow OS ; O \rightarrow OS ;

H1 \rightarrow H ; H2 \rightarrow H ; H3 \rightarrow H ; H4 \rightarrow H ; H5 \rightarrow H ; H6 \rightarrow H ; HO2 \rightarrow HO ; HO3 \rightarrow HO ;

HO6 \rightarrow HO.

Les paramètres de ce champ de forces sont reportés dans le tableau B.8

TABLE B.8 – Paramètres du champ de forces pour la β -cyclodextrine.

Atome	m[g mol ⁻¹]	q[e]	6-12LJ	
			σ [Å]	ϵ [kJ mol ⁻¹]
C1	12.0100	0.0700	3.3977	0.1078
C2	12.0100	0.6700	3.3977	0.1078

C3	12.0100	0.2330	3.3977	0.1078
C4	12.0100	0.4220	3.3977	0.1078
O1	16.0000	-0.7070	3.1561	0.0721
C5	12.0100	0.3620	3.3977	0.1078
C6	12.0100	0.6330	3.3977	0.1078
OH6	16.0000	-0.8560	3.2429	0.0930
OH2	16.0000	-0.7650	3.2429	0.0930
OH3	16.0000	-0.8100	3.2429	0.0930
O	16.0000	-0.6040	3.1561	0.0721
H1	1.0080	0.0310	2.4220	0.0208
H2	1.0080	-0.0980	2.4220	0.0208
H3	1.0080	0.0660	2.4220	0.0208
H4	1.0080	0.1240	2.2438	0.0208
H5	1.0080	-0.0610	2.4220	0.0208
H6	1.0080	-0.0410	2.4220	0.0208
HO6	1.0080	0.4590	2.2438	0.0047
HO2	1.0080	0.4260	2.4220	0.0047
HO3	1.0080	0.4870	2.4220	0.0047
Ce	14.0260	-0.3970	3.9299	0.3915
Cg	14.0260	0.0000	3.9299	0.3915
Sg	32.0600	0.0000	3.5524	1.0488
Au	196.9670	0.0000	2.9337	0.1633

Liaison	r[Å]	k[kJ mol ⁻¹ Å ⁻²]
C–H	1.097	3147.80
C–OH	1.423	2456.81
C–C	1.538	1947.03
C–H4	1.096	3159.61
C–OS	1.432	2384.47
C–Sg	1.820	4186.80
Sg–Au	2.400	4186.80
OH–HO	0.973	4718.61

Angle	θ[°]	k[kJ mol ⁻¹ rad ⁻²]
H–C–H	108.460	324.91
H–C–OH	110.260	523.68
H–C–OS	109.780	522.32
C–C–C	111.510	522.35
C–C–OS	107.970	714.32
C–C–OH	110.190	708.76

C–C–H4	110.220		391.30
C–C–H	109.560		392.45
H4–C–OS	109.580		522.86
OS–C–OS	108.290		928.57
C–OH–HO	107.260		410.66
C–OS–C	112.480		555.11
Sg–C–C	114.000		520.34
Sg–C–H	109.500		418.28
Au–Sg–C	100.000		520.34
<hr/>			
Torsion	v1[kJ mol ⁻¹]	v2	v3[°]
<hr/>			
	0.156	3.000	0.00
C–C–C–C	0.290	-2.000	180.00
	0.110	1.000	0.00
	0.130	-3.000	0.00
<hr/>			
C–C–C–OH	0.156	3.000	0.00
	0.210	3.000	0.00
<hr/>			
C–C–C–OS	0.156	3.000	0.00
<hr/>			
C–C–C–H	0.156	3.000	0.00
<hr/>			
C–C–C–H4	0.156	3.000	0.00
<hr/>			
C–C–OH–HO	0.000	3.000	0.00
	0.167	3.000	0.00
<hr/>			
	0.156	3.000	0.00
OH–C–C–H	0.000	-3.000	0.00
	0.250	1.000	0.00
<hr/>			
OS–C–C–H	0.156	3.000	0.00
<hr/>			
	0.156	3.000	0.00
OS–C–C–OS	0.000	-3.000	0.00
	0.000	-2.000	180.00
	0.170	1.000	180.00
<hr/>			
	0.156	3.000	0.00
OH–C–C–OS	1.010	-3.000	0.00
	0.000	-2.000	0.00
	0.020	1.000	180.00
<hr/>			
	0.156	3.000	0.00
H–C–C–OS	0.000	-3.000	0.00

	0.250	1.000	0.00
	0.156	3.000	0.00
OH-C-C-OH	0.900	-3.000	0.00
	1.130	2.000	0.00
H-C-C-H	0.156	3.000	0.00
H-C-C-H4	0.156	3.000	0.00
	0.383	3.000	0.00
	0.240	-3.000	0.00
C-C-OS-C	0.160	2.000	0.00
	0.910	-3.000	0.00
	1.000	-2.000	0.00
	0.000	1.000	0.00
	0.383	3.000	0.00
C-OS-C-OS	0.000	-3.000	180.00
	1.240	-2.000	0.00
	0.970	1.000	180.00
C-OS-C-H	0.383	3.000	0.00
	0.337	3.000	0.00
C-OS-C-H4	0.383	3.000	0.00
H-C-OH-HO	0.167	3.000	0.00
	0.113	3.000	0.00
OH-C-C-H4	0.156	3.000	0.00
Sg-C-C-C	0.156	3.000	0.00
Sg-C-C-H	0.156	3.000	0.00
Sg-C-C-OS	0.156	3.000	0.00
Au-Sg-C-H	0.333	3.000	0.00
Au-Sg-C-C	0.333	3.000	0.00

Méthodologie expérimentale

Sommaire

C.1 Protocole expérimental	126
C.1.1 Préparation des solutions	126
C.1.2 Mesures de spectroscopie UV	126
C.2 Détermination des grandeurs d'association à partir des me- sures de spectroscopie UV-visible	126

C.1 Protocole expérimental

C.1.1 Préparation des solutions

La β -Cd (Sigma-Aldrich ; 97%), le C4S (Sigma-Aldrich ; 97%), le C6S (Alfa Aesar ; 97%) et le 4AA (Fluka ; 97%) sont utilisés sans traitement préalable. Le degré d'hydratation des CnS a été mesuré par un titrage de type Karl Fisher (Mettler Toledo DL32). Les solutions sont préparées par pesée avec de l'eau distillée. Le pH des solutions est fixé à 1 en utilisant une solution de HCl (0.1 mol L^{-1}) et 7 grâce à un tampon phosphate. Les concentrations des solutions hôtes varient entre $0.1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ et $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ et celle du 4AA autour de $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

C.1.2 Mesures de spectroscopie UV

Un spectrophotomètre UV-visible (Jasco V650) équipé avec un thermostat Peltier (ETCS-761) a été utilisé pour suivre l'évolution du spectre d'absorption du 4AA en fonction de la concentration en macrocycle dans l'eau. Les mesures ont été faites pour chaque système à quatre températures (5, 15, 25 et 50 °C).

C.2 Détermination des grandeurs d'association à partir des mesures de spectroscopie UV-visible

La constante d'association a été calculée par l'équation de Benesi-Hildebrand en faisant l'hypothèse d'un complexe de stoechiométrie 1 : 1 pour chaque température [65,66,70,187].

$$\frac{[4AA]_0[H]_0}{\Delta E} = \frac{1}{K\Delta\epsilon} + \frac{[H]_0}{\Delta\epsilon} \quad (\text{C.1})$$

où $[4AA]_0$ et $[H]_0$ représentent respectivement les concentrations en 4AA et en molécule hôte. K est la constante d'association. ΔE et $\Delta\epsilon$ correspondent respectivement à la variation d'absorbance et à la variation du coefficient d'absorption. La constante d'association est obtenue par :

$$K^{-1} = \frac{[4AA]_0[H]_0}{\Delta E} \Delta\epsilon - [H]_0 \quad (\text{C.2})$$

A partir de la constante d'association, il est possible de calculer la variation de l'enthalpie libre d'association par l'équation suivante :

$$\Delta_r G^0 = -RT \ln K \quad (\text{C.3})$$

La variation d'enthalpie est calculée à partir de l'équation de Van't Hoff qui suit :

$$\frac{d \ln K}{dT} = \frac{\Delta_r H^0}{RT^2} \quad (\text{C.4})$$

Il est alors possible d'obtenir le terme entropique par :

$$T\Delta_r S^0 = \Delta_r H^0 - \Delta_r G^0 \quad (\text{C.5})$$

Annexe **D**

Calculs de grandeurs structurales et thermodynamiques

Sommaire

D.1	Calcul de l'asphéricité	130
D.2	Coefficient d'inversion α	131
D.3	Grandeurs thermodynamiques	132

D.1 Calcul de l'asphéricité

L'asphéricité [146, 188, 189] est une grandeur géométrique permettant d'avoir une conformation sphérique pour un objet. Elle est calculée via les trois valeurs propres du tenseur du rayon de giration pour chaque molécule¹ et est comprise entre 0 et 1.

$$A = \left\langle \frac{1}{2} \frac{\sum_{i>j} (\lambda_i - \lambda_j)^2}{(\sum_{i=1}^3 \lambda_i)^2} \right\rangle \quad (\text{D.1})$$

De ce fait, une valeur d'asphéricité nulle correspond à une sphère parfaite. A l'inverse, une valeur d'asphéricité de 1 renvoie à un cylindre.

1. Le tenseur du rayon de giration n'est pas rappelé ici. Néanmoins, un lecteur intéressé pourra la retrouver dans le livre de Rapaport [190] page 252.

D.2 Coefficient d'inversion α

Afin de suivre l'orientation que la molécule invitée prend au cours de la simulation, nous définissons le coefficient d'orientation α . Considérons, comme montré sur la figure D.1, deux molécules (une hôte et une invitée) simplifiées. Nous définissons $H(x_H, y_H, z_H)$ comme le centre de masse de la molécule hôte, $G(x_G, y_G, z_G)$ comme le centre de masse de la molécule invitée et $A(x_A, y_A, z_A)$ comme la position de l'atome N4 du 4AA. Prenons, à présent, les distances entre H et G (d_{HG}) et entre H et A (d_{HA}), α est alors défini comme étant le rapport de ces deux distances (équation D.2).

$$\alpha = \frac{d_{HG}}{d_{HA}} \quad (\text{D.2})$$

De cette équation il est possible de concevoir trois cas distincts :

- a) $\alpha < 1$: Dans ce premier cas, d_{HA} est supérieure à d_{HG} . Cela implique que l'atome N4 de la molécule invitée est plus éloigné du centre de masse de la molécule hôte que les cycles benzéniques du 4AA comme illustré sur la figure D.1a.
- b) $\alpha > 1$: Dans le second cas, d_{HG} est supérieure à d_{HA} . De ce fait, l'atome N4 du 4AA est plus proche du centre de masse de la molécule hôte que les cycles benzéniques de la molécule invitée comme illustré sur la figure D.1b.
- c) $\alpha = 1$: Enfin dans le dernier cas, d_{HA} est égale à d_{HG} . Dans cette configuration, l'atome N4 de la molécule invitée se trouve à la même distance de la molécule hôte que les cycles benzéniques. Ce cas ne peut arriver que lorsque la molécule invitée se trouve suffisamment loin de la molécule hôte. En effet, au delà d'une certaine distance il n'y a plus d'orientation claire pour la molécule invitée comme illustré sur la figure D.1c.

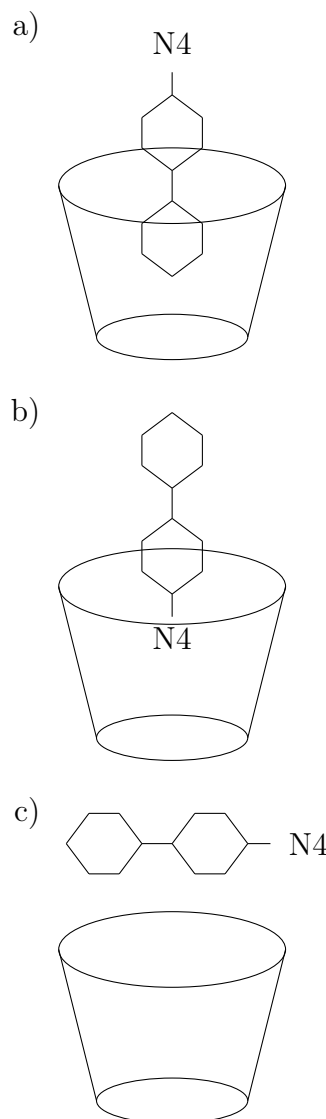


Figure D.1 – Représentation schématique de l'orientation du 4AA quand a) $\alpha < 1$, b) $\alpha > 1$ et c) $\alpha = 1$

D.3 Grandeurs thermodynamiques

Les propriétés thermodynamiques ($\Delta_r G^0$, $\Delta_r H^0$ et $T\Delta_r S^0$) peuvent être calculées à partir de la constante d'association K_a . L'expression de K_a [156] a été définie par Prue et al en 1969 pour deux molécules sphériques de la manière suivante :

$$K_a = \int_0^{d_l} \pi N_a r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh \quad (\text{D.3})$$

où N_a correspond à la constante d'Avogadro, k_B correspond à la constante de Boltzmann et $A(h)$ correspond au profil du PMF.

Le rayon moyen du cylindre dans lequel la molécule invitée peut évoluer librement pour ses mouvements dans le plan lorsqu'elle est associée dans la cavité de l'hôte est noté r_{cyl} . Ce rayon moyen est calculé pour chaque pas h de la coordonnée de réaction. Lorsque la molécule invitée est en dehors de la cavité, nous considérons que r_{cyl} est constant et prend sa valeur la plus haute (i.e celle qu'il a lorsque la molécule invitée est placée au niveau du grand anneau). Filippini *et al*, ainsi que Auletta *et al* [191], ont montré que dans la cas de la β -Cd, r_{cyl} peut être considéré comme constant (égal à 2 Å) sans changement significatif des grandeurs d'association. C'est donc le choix que nous avons également fait.

Le paramètre d_l , présent dans les différentes intégrales, définit la limite supérieure d'intégration en terme de distance de séparation. Ce paramètre n'est pas facile à définir, surtout dans la cas où l'on s'éloigne du cadre théorique donné par Prue [156] (i.e les deux molécules sont sphériques) et que l'on traite plusieurs types d'associations différentes. Afin d'être le plus juste possible, nous avons fait le choix de représenter les grandeurs thermodynamiques sous la forme de courbes en fonction de ce paramètre d_l .

Enfin les propriétés thermodynamiques que sont l'enthalpie libre, l'enthalpie et l'entropie peuvent être calculées à partir de la constante d'association à l'aide des expressions suivantes :

$$\Delta_r G^0 = -k_B T \ln K_a = -k_B T \ln \int_0^{d_l} \pi N_a r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh \quad (\text{D.4})$$

$$\Delta_r H^0 = k_B T^2 \frac{d \ln K_a}{dT} = \frac{\int_0^{d_l} A(h) r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh}{\int_0^{d_l} r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh} \quad (\text{D.5})$$

$$\begin{aligned}
T\Delta_r S^0 &= \Delta_r H^0 - \Delta_r G^0 \\
&= k_B T^2 \frac{d \ln K_a}{dT} + k_B T \ln K_a \\
&= \frac{\int_0^d A(h) r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh}{\int_0^d r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh} + k_B T \ln \int_0^d \pi N_a r_{cyl} \exp\left(\frac{-A(h)}{k_B T}\right) dh \quad (D.6)
\end{aligned}$$

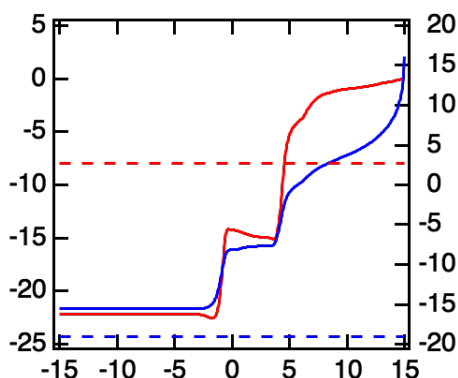


Figure D.2 – Évolution de l'enthalpie (courbe rouge) et de l'enthalpie libre (courbe bleue) en fonction du paramètre d_l pour l'association (β -Cd, 4AA) à pH = 7. Les droites rouge et bleue correspondent respectivement aux valeurs expérimentales pour l'enthalpie et l'enthalpie libre.

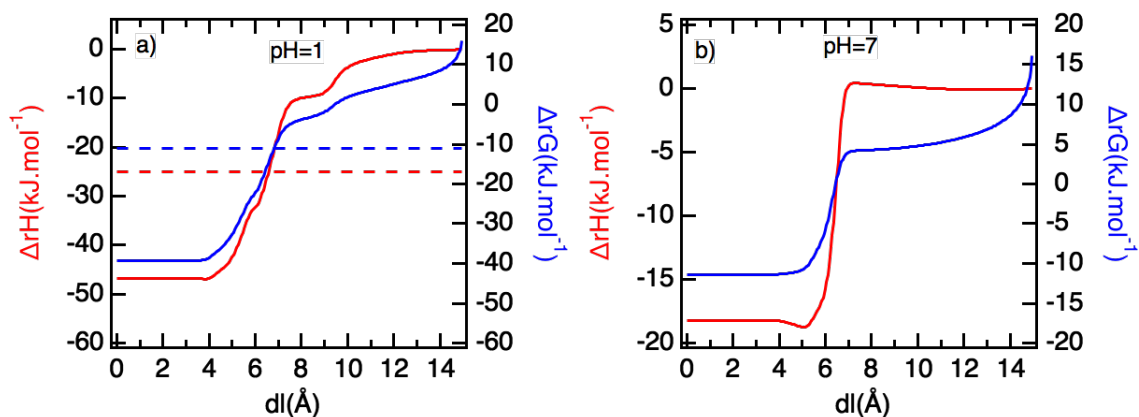


Figure D.3 – Évolution de l'enthalpie (courbe rouge) et de l'enthalpie libre (courbe bleue) en fonction du paramètre d_l pour l'association (C4S, 4AA) à a) pH = 1 et b) pH = 7. Les droites rouge et bleue correspondent respectivement aux valeurs expérimentales pour l'enthalpie et l'enthalpie libre.

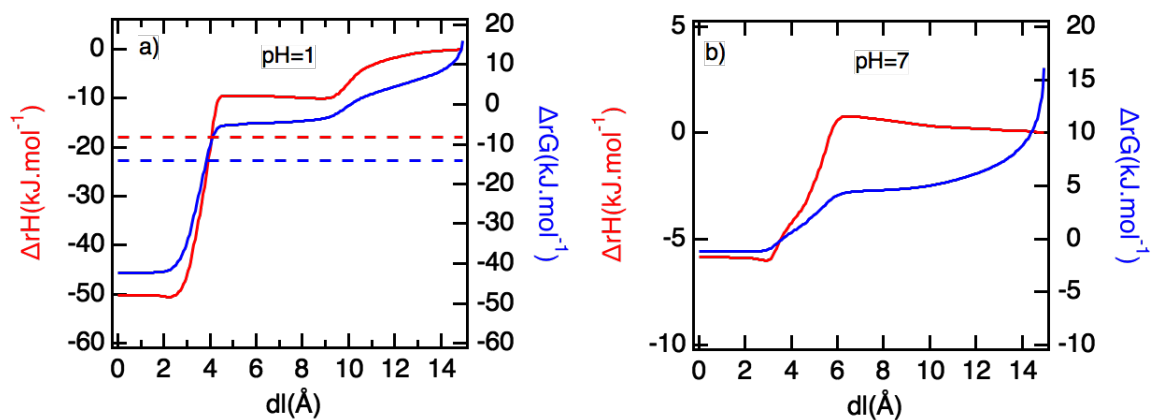


Figure D.4 – Évolution de l'enthalpie (courbe rouge) et de l'enthalpie libre (courbe bleue) en fonction du paramètre d_l pour l'association (C6S, 4AA) à a) pH = 1 et b) pH= 7. Les droites rouge et bleue correspondent respectivement aux valeurs expérimentales pour l'enthalpie et l'enthalpie libre.

Bibliographie

- [1] Jean-Marie Lehn. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supramolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Edit.*, pages 89–112, 2018.
- [2] Donald J. Cram. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Edit.*, 27(8) :1009–1020, 1988.
- [3] Charles J. Pedersen. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angew. Chem. Int. Edit.*, 27(8) :1021–1027, 1988.
- [4] E. Weber and H. P. Josel. A proposal for the classification and nomenclature of host-guest-type compounds. *J. Inclusion Phenom.*, 1(1) :79–85, March 1983.
- [5] K. M. Kirkland. Optimization of chiral selectivity on cellulose-based high-performance liquid chromatographic columns using aprotic mobile-phase modifiers. *J. Chromatogr. A*, 718(1) :9–26, December 1995.
- [6] Mikhail V. Rekharsky and Yoshihisa Inoue. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem. Rev.*, 98(5) :1875–1918, July 1998.
- [7] Rong Guo, Ran Wang, Juanjuan Yin, Tifeng Jiao, Haiming Huang, Xinmei Zhao, Lexin Zhang, Qing Li, Jingxin Zhou, and Qiuming Peng. Fabrication and Highly Efficient Dye Removal Characterization of Beta-Cyclodextrin-Based Composite Polymer Fibers by Electrospinning. *Nanomaterials*, 9(1) :127, January 2019.
- [8] Kazunari Akiyoshi, Atsushi Ueminami, Satoshi Kurumada, and Yuta Nomura. Self-Association of Cholesteryl-Bearing Poly(l-lysine) in Water and Control of Its Secondary Structure by Host-Guest Interaction with Cyclodextrin. *Macromolecules*, 33(18) :6752–6756, September 2000.
- [9] Xiaohu Luo, Chenggang Ci, Ji Li, Kaidong Lin, Shuo Du, Huixia Zhang, Xiangbo Li, Y. Frank Cheng, Jiechao Zang, and Yali Liu. 4-aminoazobenzene modified natural glucomannan as a green eco-friendly inhibitor for the mild steel in 0.5 M HCl solution. *Corr. Sci.*, 151 :132–142, May 2019.
- [10] József Szejtli. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chem. Rev.*, 98(5) :1743–1754, July 1998.

- [11] J. Vicens and V. Bohmer. *Calixarenes : a versatile class of macrocyclic compounds*. Number v. 3 in Topics in inclusion science. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht ; Boston, 1991.
- [12] Young Ho Ko, Eunju Kim, Ilha Hwang, and Kimoon Kim. Supramolecular assemblies built with host-stabilized charge-transfer interactions. *Chem. Commun.*, 0(13) :1305–1315, 2007.
- [13] Lina Yuan, Ruibing Wang, and Donal H. Macartney. Binding Modes of Cucurbit[6]uril and Cucurbit[7]uril with a Tetracationic Bis(viologen) Guest. *J. Org. Chem.*, 72(12) :4539–4542, June 2007.
- [14] César Márquez, Robert R. Hudgins, and Werner M. Nau. Mechanism of Host-Guest Complexation by Cucurbituril. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(18) :5806–5816, May 2004.
- [15] M. L. Bender and M. Komiyama. *Cyclodextrin Chemistry*. Reactivity and Structure : Concepts in Organic Chemistry. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1978.
- [16] J. Szejtli. *Cyclodextrin Technology*. Springer Science & Business Media, August 1988. Google-Books-ID : Lh63qhMUkhQC.
- [17] Jack M. Harrowfield, Mauro Mocerino, Brendan J. Peachey, Brian W. Skelton, and Allan H. White. Rare-earth-metal solvent extraction with calixarene phosphates. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 0(8) :1687–1699, 1996.
- [18] A Pocchini and R Ungaro. *Calixarenes and Related Hosts*. Comprehensive Supramolecular Chemistry. Voegtle F., Oxford, elsevier science edition, 1996.
- [19] Abderrazzak Douhal. Ultrafast Guest Dynamics in Cyclodextrin Nanocavities. *Chem. Rev.*, 104(4) :1955–1976, April 2004.
- [20] Dong-Sheng Guo, Kui Wang, and Yu Liu. Selective binding behaviors of p-sulfonatocalixarenes in aqueous solution. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 62(1) :1–21, October 2008.
- [21] Bo-wen Liu, Hang Zhou, Si-tong Zhou, and Jin-ying Yuan. Macromolecules based on recognition between cyclodextrin and guest molecules : Synthesis, properties and functions. *Eur. Polym. J.*, 65 :63–81, April 2015.
- [22] Giuseppina Raffaini and Fabio Ganazzoli. Hydration and flexibility of α -, β -, γ - and δ -cyclodextrin : A molecular dynamics study. *Chem. Phys.*, 333(2) :128–134, March 2007.
- [23] Katrin Gessler, Isabel Usón, Takeshi Takaha, Norbert Krauss, Steven M. Smith, Shigetaka Okada, George M. Sheldrick, and Wolfram Saenger. V-Amylose at atomic resolution : X-ray structure of a cycloamylose with 26 glucose residues (cyclomaltohexaicosaoase). *PNAS*, 96(8) :4246–4251, April 1999.
- [24] Gaëlle Filippini. *Simulation moléculaire de monocouches auto-assemblées sur l'or*. PhD thesis, Clermont-Ferrand, 2013.

- [25] Mamata Singh, Rohit Sharma, and U. C Banerjee. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnol. Adv.*, 20(5) :341–359, December 2002.
- [26] Zhengwei Liu, Faming Wang, Jinsong Ren, and Xiaogang Qu. A series of MOF/Ce-based nanozymes with dual enzyme-like activity disrupting biofilms and hindering recolonization of bacteria. *Biomaterials*, 208 :21–31, July 2019.
- [27] G. Astray, J. C. Mejuto, J. Morales, R. Rial-Otero, and J. Simal-Gándara. Factors controlling flavors binding constants to cyclodextrins and their applications in foods. *Food Res. Int.*, 43(4) :1212–1218, May 2010.
- [28] H.J. Buschmann and S. Eckhard. Applications of cyclodextrins in cosmetic products : A review. *J. Cosmet. Sci.*, (53) :185–191, 2002.
- [29] Allan R. Hedges. Industrial Applications of Cyclodextrins. *Chem. Rev.*, 98(5) :2035–2044, July 1998.
- [30] Dong-Sheng Guo and Yu Liu. Supramolecular Chemistry of p-Sulfonatocalix[n]arenes and Its Biological Applications. *Acc. Chem. Res.*, 47(7) :1925–1934, July 2014.
- [31] Alois Zinke and Erich Ziegler. Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 77(3-4) :264–272, 1944.
- [32] C. David Gutsche and Ramamurthi Muthukrishnan. Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols. *J. Org. Chem.*, 43(25) :4905–4906, December 1978.
- [33] C David Gutsche. *Calixarenes : An Introduction*. Monographs in Supramolecular Chemistry. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2 edition, 2008.
- [34] C. David Gutsche and Lorenz J. Bauer. Calixarenes. 13. The conformational properties of calix[4]arenes, calix[6]arenes, calix[8]arenes, and oxacalixarenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 107(21) :6052–6059, October 1985.
- [35] Marie Clément. *Calixarènes pour la synthèse radiolytique de nanoparticules métalliques*. thesis, Paris Saclay, November 2017.
- [36] E. Da Silva, A. N. Lazar, and A. W. Coleman. Biopharmaceutical applications of calixarenes. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.*, 14(1) :3–20, January 2004.
- [37] Bahram Mokhtari and Kobra Pourabdollah. Applications of calixarene nano-baskets in pharmacology. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 73(1) :1–15, August 2012.
- [38] Roger Lamartine, Masuhiro Tsukada, Donna Wilson, and Akira Shirata. Antimicrobial activity of calixarenes. *Comptes Rendus Chimie*, 5(3) :163–169, March 2002.
- [39] Satish Balasaheb Nimse and Taisun Kim. Biological applications of functionalized calixarenes. *Chem. Soc. Rev.*, 42(1) :366–386, 2013.

- [40] J. W. Cornforth, P. D'arcy Hart, G. A. Nicholls, R. J. W. Rees, and J. A. Stock. Antituberculous Effects of Certain Surface-Active Polyoxyethylene Ethers. *Brit. J. Pharm. Chemoth.*, 10(1) :73–86, 1955.
- [41] Yu Liu, Bao-Hang Han, and Yun-Ti Chen. Inclusion Complexation of Acridine Red Dye by Calixarenesulfonates and Cyclodextrins : Opposite Fluorescent Behavior. *J. Org. Chem.*, 65(19) :6227–6230, September 2000.
- [42] Seiji Shinkai, Seiichi Mori, Takayuki Tsubaki, Takaaki Sone, and Osamu Manabe. New water-soluble host molecules derived from calix[6]arene. *Tetrahedron Lett.*, 25(46) :5315–5318, January 1984.
- [43] Giuseppe Arena, Rosario Cali, Gaetano Giuseppe Lombardo, Enrico Rizzarelli, Domenico Sciotto, Rocco Ungaro, and Alessandro Casnati. Water soluble calix[4]arenes. A thermodynamic investigation of proton complex formation. *Supramol. Chem.*, 1(1) :19–24, August 1992.
- [44] Isao Yoshida, Nobuhiro Yamamoto, Fumio Sagara, Keihei Ueno, Daido Ishii, and Seiji Shinkai. Calix[4]arene-5,11,17,23-tetrasulfonate as an Analytical Reagent for Cerium(III) Ion. *Chem. Lett.*, 20(12) :2105–2108, December 1991.
- [45] Yu Liu, Chun-Ju Li, Dong-Sheng Guo, Zhong-Huai Pan, and Zhe Li. A Comparative Study of Complexation of β -Cyclodextrin, Calix[4]arenesulfonate and Cucurbit[7]uril with Dye Guests : Fluorescence Behavior and Binding Ability. *Supramol. Chem.*, 19(7) :517–523, October 2007.
- [46] Dong-Sheng Guo, Vanya D. Uzunova, Khaleel I. Assaf, Alexandra I. Lazar, Yu Liu, and Werner M. Nau. Inclusion of neutral guests by water-soluble macrocyclic hosts – a comparative thermodynamic investigation with cyclodextrins, calixarenes and cucurbiturils. *Supramol. Chem.*, 28(5-6) :384–395, June 2016.
- [47] Nicolas Delorme. *Elaboration de surfaces à mouillabilité photo-contrôlable*. thesis, Le Mans, January 2004.
- [48] Rodolphe Deloncle. *DENDRIMERES PHOSPHORES A MOTIFS AZOBENZENE : VERS DES NANOMATERIAUX PHOTOADAPTATIFS*. Chimie macromoléculaire et supramoléculaire, Université Toulouse, 2007.
- [49] G. S. Hartley. The Cis -form of Azobenzene. *Nature*, 140(3537) :281, August 1937.
- [50] D. D. Perrin. *Dissociation constants of organic bases in aqueous solution*. Butterworths, London, 1965.
- [51] Eric Wei-Guang Diao. A New Trans-to-Cis Photoisomerization Mechanism of Azobenzene on the S1(n, π^*) Surface. *J. Phys. Chem. A*, 108(6) :950–956, February 2004.
- [52] Nicholas J. Dunn, William H. Humphries, Adam R. Offenbacher, Travis L. King, and Jeffrey A. Gray. pH-Dependent cis \rightarrow trans Isomerization Rates for Azobenzene Dyes in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. A*, 113(47) :13144–13151, November 2009.

- [53] Yapei Wang, Ning Ma, Zhiqiang Wang, and Xi Zhang. Photocontrolled Reversible Supramolecular Assemblies of an Azobenzene-Containing Surfactant with α -Cyclodextrin. *Angew. Chem-Ger edit*, 119(16) :2881–2884, April 2007.
- [54] J. Griffiths. Photochemistry of azobenzene and its derivatives. *Chem. Soc. Rev.*, 1(4) :481–493, January 1972.
- [55] Hiroyasu Yamaguchi, Yuichiro Kobayashi, Ryosuke Kobayashi, Yoshinori Takashima, Akihito Hashidzume, and Akira Harada. Photoswitchable gel assembly based on molecular recognition. *Nat. Commun.*, 3 :603, January 2012.
- [56] Olaf Nachtigall, Christian Kördel, Leonhard H. Urner, and Rainer Haag. Photoresponsive Switches at Surfaces Based on Supramolecular Functionalization with Azobenzene–Oligoglycerol Conjugates. *Angew Chem-Int edit*, 53(36) :9669–9673, September 2014.
- [57] Jie Deng, Xinyue Liu, Wenbin Shi, Chong Cheng, Chao He, and Changsheng Zhao. Light-Triggered Switching of Reversible and Alterable Biofunctionality via β -Cyclodextrin/Azobenzene-Based Host–Guest Interaction. *ACS Macro Lett.*, 3(11) :1130–1133, November 2014.
- [58] Debabrata Patra, Hua Zhang, Samudra Sengupta, and Ayusman Sen. Dual Stimuli-Responsive, Rechargeable Micropumps via “Host–Guest” Interactions. *ACS Nano*, 7(9) :7674–7679, September 2013.
- [59] C. R. Mendonça, A. Dhanabalan, D. T. Balogh, L. Misoguti, D. S. dos Santos, M. A. Pereira-da Silva, J. A. Giacometti, S. C. Zilio, and O. N. Oliveira. Optically Induced Birefringence and Surface Relief Gratings in Composite Langmuir-Blodgett (LB) Films of Poly[4'-[[2-(methacryloyloxy)ethyl]ethylamino]-2-chloro-4-nitroazobenzene] (HPDR13) and Cadmium Stearate. *Macromolecules*, 32(5) :1493–1499, March 1999.
- [60] Rafal Klajn, Paul J. Wesson, Kyle J. M. Bishop, and Bartosz A. Grzybowski. Writing Self-Erasing Images using Metastable Nanoparticle “Inks”. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 48(38) :7035–7039, 2009.
- [61] Svetlana Serak, Nelson Tabiryan, Rafael Vergara, Timothy J. White, Richard A. Vaia, and Timothy J. Bunning. Liquid crystalline polymer cantilever oscillators fueled by light. *Soft Matter*, 6(4) :779–783, 2010.
- [62] Fritz Vögtle, Dirk Udelhofen, Sarah Abramson, and Benzion Fuchs. Photoresponsive lower-rim azobenzene substituted and bridged calix[4]arenes. *J. Photoch. Photobio. A*, 131(1) :41–48, February 2000.
- [63] Paul A. Bonvallet, Max R. Mullen, Paul J. Evans, Kristen L. Stoltz, and Erica N. Story. Improved functionality and control in the isomerization of a calix[4]arene-capped azobenzene. *Tetrahedron Lett.*, 52(10) :1117–1120, March 2011.

- [64] G. Venkatesh, A. Antony Muthu Prabhu, and N. Rajendiran. Azonium-Ammonium Tautomerism and Inclusion Complexation of 1-(2,4-diamino phenylazo) Naphthalene and 4-aminoazobenzene. *J. Fluoresc.*, 21(4) :1485–1497, July 2011.
- [65] Ana M. Sanchez and Rita H. de Rossi. Effect of β -Cyclodextrin on the Thermal Cis-Trans Isomerization of Azobenzenes. *J. Org. Chem.*, 61(10) :3446–3451, January 1996.
- [66] Yoshimi Sueishi, Masamichi Kasahara, Munenori Inoue, and Kazuyoshi Matsueda. Effects of Substituent and Solvent on Inclusion Complexation of β -Cyclodextrins with Azobenzene Derivatives. *J. Incl. Phenom. Macro.*, 46(1) :71–75, June 2003.
- [67] Yu Liu, Yan-Li Zhao, Yong Chen, and Dong-Sheng Guo. Assembly behavior of inclusion complexes of β -cyclodextrin with 4-hydroxyazobenzene and 4-aminoazobenzene. *Org. Biomol. Chem.*, 3(4) :584–591, 2005.
- [68] Lingxing Zhang, Huan Zhang, Fei Gao, Huiying Peng, Yonghong Ruan, Yuanze Xu, and Wengui Weng. Host–guest interaction between fluoro-substituted azobenzene derivative and cyclodextrins. *RSC Adv.*, 5(16) :12007–12014, January 2015.
- [69] Pietro. Bortolus and Sandra. Monti. cis .dblharw. trans Photoisomerization of azobenzene-cyclodextrin inclusion complexes. *J. Phys. Chem.*, 91(19) :5046–5050, September 1987.
- [70] Jing Wu and Lyle Isaacs. Cucurbit[7]uril Complexation Drives Thermal trans–cis-Azobenzene Isomerization and Enables Colorimetric Amine Detection. *Chem-Eur J.*, 15(43) :11675–11680, November 2009.
- [71] Pengbo Wang, Eric H Hill, and Xi Zhang. Interfacial Supramolecular Chemistry for Stimuli-Responsive Functional Surfaces. *Prog. Chem.*, 24(1) :1–7, 2012.
- [72] Hui Yang, Bin Yuan, Xi Zhang, and Oren A. Scherman. Supramolecular Chemistry at Interfaces : Host–Guest Interactions for Fabricating Multifunctional Biointerfaces. *Acc. Chem. Res.*, 47(7) :2106–2115, July 2014.
- [73] Maria T. Rojas, Rainer Koeniger, J. Fraser Stoddart, and Angel E. Kaifer. Supported Monolayers Containing Preformed Binding Sites. Synthesis and Interfacial Binding Properties of a Thiolated β -Cyclodextrin Derivative. *J. Am. Chem. Soc.*, 117(1) :336–343, January 1995.
- [74] Verónica Jiménez, Julio Belmar, and Joel B. Alderete. Determination of the Association Constant of 6-Thiopurine and Chitosan Grafted β -Cyclodextrin. *J. Incl. Phenom.*, 47(1) :71–75, October 2003.
- [75] Yasuhiro Domi, Yusuke Yoshinaga, Katsuaki Shimazu, and Marc D. Porter. Characterization and Optimization of Mixed Thiol-Derivatized β -Cyclodextrin/Pentanethiol Monolayers with High-Density Guest-Accessible Cavities. *Langmuir*, 25(14) :8094–8100, July 2009.

- [76] Hiromi Kitano, Yoshiko Taira, and Hiroyuki Yamamoto. Inclusion of Phthalate Esters by a Self-Assembled Monolayer of Thiolated Cyclodextrin on a Gold Electrode. *Anal. Chem.*, 72(13) :2976–2980, July 2000.
- [77] Hiromi Kitano and Yoshiko Taira. Inclusion of Bisphenols by a Self-Assembled Monolayer of Thiolated Cyclodextrin on a Gold Electrode. *Langmuir*, 18(15) :5835–5840, July 2002.
- [78] Jirasak Wong-ekkabut and Mikko Karttunen. The good, the bad and the user in soft matter simulations. *BBA-Biomembranes*, 1858(10) :2529–2538, October 2016.
- [79] Chris Bielow, Stephan Aiche, Sandro Andreotti, and Knut Reinert. MSSimulator : Simulation of Mass Spectrometry Data. *J. Proteome Res.*, 10(7) :2922–2929, July 2011.
- [80] Willem P. van Hoorn and William L. Jorgensen. Selective Anion Complexation by a Calix[4]pyrrole Investigated by Monte Carlo Simulations. *J. Org. Chem.*, 64(20) :7439–7444, October 1999.
- [81] R. U. Lemieux, L. T. J. Delbaere, H. Beierbeck, and U. Spohr. *Involvement of Water in Host–Guest Interactions*, pages 231–248. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [82] Ángel Piñeiro, Xavier Banquy, Silvia Pérez-Casas, Edgar Tovar, Abel García, Alessandra Villa, Alfredo Amigo, Alan E. Mark, and Miguel Costas. On the Characterization of Host-Guest Complexes : Surface Tension, Calorimetry, and Molecular Dynamics of Cyclodextrins with a Non-ionic Surfactant. *J. Phys. Chem. B*, 111(17) :4383–4392, May 2007.
- [83] A. Ghoufi, L. Pison, J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, C. Bonal, and P. Malfreyt. Computational and Experimental Investigations of Supramolecular Assemblies of p-Sulfonatocalix[4]arene Organized by Weak Forces. *J. Phys. Chem. B*, 111(39) :11478–11485, October 2007.
- [84] Gaëlle Filippini, Florent Goujon, Christine Bonal, and Patrice Malfreyt. Host-Guest Complexation in the Ferrocenyl Alkanethiols-Thio β -Cyclodextrin Mixed Self-Assembled Monolayers. *J. Phys. Chem. C*, 118(6) :3102–3109, February 2014.
- [85] Yanmin Yu, Christophe Chipot, Wensheng Cai, and Xueguang Shao. Molecular Dynamics Study of the Inclusion of Cholesterol into Cyclodextrins. *J. Phys. Chem. B*, 110(12) :6372–6378, March 2006.
- [86] A. Ghoufi, C. Bonal, J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, and P. Malfreyt. Structures and Energetics of Complexes of the p-Sulfonatocalix[4]arene with Ammonium, Alkylammonium, and Tetraalkylammonium Cations in Water Using Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B*, 108(16) :5095–5104, April 2004.
- [87] Gaëlle Filippini, Christine Bonal, and Patrice Malfreyt. Why is the association of supramolecular assemblies different under homogeneous and heterogeneous conditions? *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 14(29) :10122–10124, July 2012.

- [88] Michael Griebel, Stephan Knapek, and Gerhard Zumbusch. *Numerical Simulation in Molecular Dynamics : Numerics, Algorithms, Parallelization, Applications*. Texts in Computational Science and Engineering. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007.
- [89] Michael P. Allen and Dominic J. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids : Second Edition*. Oxford University Press, August 2017. Google-Books-ID : WFExDwAA-QBAJ.
- [90] John G. Kirkwood. Statistical Mechanics of Fluid Mixtures. *J. Chem. Phys.*, 3(5) :300–313, May 1935.
- [91] Ludovic Garnier, Julien Devémy, Christine Bonal, and Patrice Malfreyt. Calculations of potential of mean force : application to ion-pairs and host-guest systems. *Mol. Phys.*, March 2018.
- [92] Loup Verlet. Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. *Phys. Rev.*, 159(1) :98–103, July 1967.
- [93] William C. Swope, Hans C. Andersen, Peter H. Berens, and Kent R. Wilson. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules : Application to small water clusters. *J. Chem. Phys.*, 76(1) :637–649, January 1982.
- [94] M. Tuckerman, B. J. Berne, and G. J. Martyna. Reversible multiple time scale molecular dynamics. *J. Chem. Phys.*, 97(3) :1990–2001, August 1992.
- [95] C. W. Gear. The numerical integration of ordinary differential equations of various orders. Technical Report 7126, Argonne National Laboratory, 1966.
- [96] C. William Gear. *Numerical Initial Value Problems in Ordinary Differential Equations*. Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, USA, 1971.
- [97] C. W. Gear. Algorithm 407 : DIFSUB for Solution of Ordinary Differential Equations [D2]. *Commun. ACM*, 14(3) :185–190, March 1971.
- [98] R. W. Hockney and J. W. Eastwood. *Computer Simulation Using Particles*. CRC Press, January 1988.
- [99] Tom Darden, Darrin York, and Lee Pedersen. Particle mesh Ewald : An Nlog(N) method for Ewald sums in large systems. *J. Chem. Phys.*, 98(12) :10089–10092, June 1993.
- [100] Darrin M. York, Tom A. Darden, and Lee G. Pedersen. The effect of long-range electrostatic interactions in simulations of macromolecular crystals : A comparison of the Ewald and truncated list methods. *J. Chem. Phys.*, 99(10) :8345–8348, November 1993.
- [101] Junmei Wang, Romain M. Wolf, James W. Caldwell, Peter A. Kollman, and David A. Case. Development and testing of a general amber force field. *J. Comput. Chem.*, 25(9) :1157–1174, July 2004.

- [102] David A. Pearlman, David A. Case, James W. Caldwell, Wilson S. Ross, Thomas E. Cheatham, Steve DeBolt, David Ferguson, George Seibel, and Peter Kollman. AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules. *Comput. Phys. Commun.*, 91(1) :1–41, September 1995.
- [103] H. A. Lorentz. Ueber die Anwendung des Satzes vom Virial in der kinetischen Theorie der Gase. *Ann. Phys. Berlin*, 248(1) :127–136, 1881.
- [104] Robert J. Good and Christopher J. Hope. New Combining Rule for Intermolecular Distances in Intermolecular Potential Functions. *J. Chem. Phys.*, 53(2) :540–543, July 1970.
- [105] H. Sun. COMPASS : An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds. *J. Phys. Chem. B*, 102(38) :7338–7364, September 1998.
- [106] E. L. Pollock and Jim Glosli. Comments on P3m, FMM, and the Ewald method for large periodic Coulombic systems. *Comput. Phys. Commun.*, 95(2) :93–110, June 1996.
- [107] William L. Jorgensen and C. Ravimohan. Monte Carlo simulation of differences in free energies of hydration. *J. Chem. Phys.*, 83(6) :3050–3054, September 1985.
- [108] J. Kathleen Buckner and William L. Jorgensen. Energetics and Hydration of the Constituent Ion Pairs of Tetramethylammonium Chloride. *J. Am. Chem. Soc.*, 111 :2507–2516, 1989.
- [109] T. P. Straatsma and H. J. C. Berendsen. Free energy of ionic hydration : Analysis of a thermodynamic integration technique to evaluate free energy differences by molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.*, 89(9) :5876–5886, November 1988.
- [110] David A. Pearlman. Determining the contributions of constraints in free energy calculations : Development, characterization, and recommendations. *J. Chem. Phys.*, 98(11) :8946–8957, June 1993.
- [111] Glenn M. Torrie and John P. Valleau. Monte Carlo free energy estimates using non-Boltzmann sampling : Application to the sub-critical Lennard-Jones fluid. *Chem. Phys. Lett.*, 28(4) :578–581, October 1974.
- [112] G. M. Torrie and J. P. Valleau. Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation : Umbrella sampling. *J. Comput. Phys.*, 23(2) :187–199, February 1977.
- [113] Shankar Kumar, John M. Rosenberg, Djamel Bouzida, Robert H. Swendsen, and Peter A. Kollman. THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method. *J. Comput. Chem.*, 13(8) :1011–1021, October 1992.

- [114] Marc Souaille and Benoit Roux. Extension to the weighted histogram analysis method : combining umbrella sampling with free energy calculations. *Comput. Phys. Commun.*, 135(1) :40–57, March 2001.
- [115] Laura J. Kingsley, Juan Esquivel-Rodríguez, Ying Yang, Daisuke Kihara, and Markus A. Lill. Ranking protein–protein docking results using steered molecular dynamics and potential of mean force calculations. *J. Comput. Chem.*, 37(20) :1861–1865, July 2016.
- [116] Yuzhen Niu, Danfeng Shi, Lanlan Li, Jingyun Guo, Huanxiang Liu, and Xiaojun Yao. Revealing inhibition difference between PFI-2 enantiomers against SETD7 by molecular dynamics simulations, binding free energy calculations and unbinding pathway analysis. *Sci Rep*, 7 :46547, April 2017.
- [117] Liao Y. Chen. Thermodynamic Integration in 3n Dimensions without Biases or Alchemy for Protein Interactions. *bioRxiv*, page 150870, June 2017.
- [118] Mauro Lapelosa. Conformational dynamics and free energy of BHRF1 binding to Bim BH3. *Biophys. Chem.*, 232 :22–28, January 2018.
- [119] A. Ghoufi, C. Bonal, J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, and P. Malfreyt. Gibbs Free Energy Perturbation Calculations : An Application to the Binding of Alkylammonium Cations by a Water-Soluble Calixarene. *J. Phys. Chem. B*, 108(31) :11744–11752, August 2004.
- [120] Aziz Ghoufi and Patrice Malfreyt. Calculation of the absolute thermodynamic properties of association of host-guest systems from the intermolecular potential of mean force. *J. Chem. Phys.*, 125(22) :224503, December 2006.
- [121] Aziz Ghoufi and Patrice Malfreyt. Entropy and enthalpy calculations from perturbation and integration thermodynamics methods using molecular dynamics simulations : applications to the calculation of hydration and association thermodynamic properties. *Mol. Phys.*, 104(18) :2929–2943, September 2006.
- [122] Aziz Ghoufi, Pierre Archirel, Jean-Pierre Morel, Nicole Morel-Desrosiers, Anne Boutin, and Patrice Malfreyt. Methodology for the calculation of the potential of mean force for a cation-pi complex in water. *ChemPhysChem*, 8(11) :1648–1656, August 2007.
- [123] Gaëlle Filippini, Florent Goujon, Christine Bonal, and Patrice Malfreyt. Energetic Competition Effects on Thermodynamic Properties of Association between β -CD and Fc Group : A Potential of Mean Force Approach. *J. Phys. Chem. C*, 116(42) :22350–22358, October 2012.
- [124] G. Filippini, C. Bonal, and P. Malfreyt. How does the dehydration change the host–guest association under homogeneous and heterogeneous conditions? *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16(18) :8667–8674, April 2014.

- [125] Hiroyuki Shinto, Shintaro Morisada, Minoru Miyahara, and Ko Higashitani. A Reexamination of Mean Force Potentials for the Methane Pair and the Constituent Ion Pairs of NaCl in Water. *J. Chem. Eng. Jpn.*, 36(1) :57–65, 2003.
- [126] Daniel Trzesniak, Anna-Pitschna E. Kunz, and Wilfred F. van Gunsteren. A Comparison of Methods to Compute the Potential of Mean Force. *ChemPhysChem*, 8(1) :162–169, January 2007.
- [127] Eric Darve, David Rodríguez-Gómez, and Andrew Pohorille. Adaptive biasing force method for scalar and vector free energy calculations. *J. Chem. Phys.*, 128(14) :144120, April 2008.
- [128] C. Haydock, J. C. Sharp, and F. G. Prendergast. Tryptophan-47 rotational isomerization in variant-3 scorpion neurotoxin. A combination thermodynamic perturbation and umbrella sampling study. *Biophys. J.*, 57(6) :1269–1279, June 1990.
- [129] Thomas B. Woolf and Benoit Roux. Conformational Flexibility of o-Phosphorylcholine and o-Phosphorylethanolamine : A Molecular Dynamics Study of Solvation Effects. *J. Am. Chem. Soc.*, 116(13) :5916–5926, June 1994.
- [130] Eric Darve and Andrew Pohorille. Calculating free energies using average force. *J. Chem. Phys.*, 115(20) :9169–9183, November 2001.
- [131] H. Docherty, A. Galindo, C. Vega, and E. Sanz. A potential model for methane in water describing correctly the solubility of the gas and the properties of the methane hydrate. *J. Chem. Phys.*, 125(7) :074510, August 2006.
- [132] M. M. Conde and C. Vega. Determining the three-phase coexistence line in methane hydrates using computer simulations. *J. Chem. Phys.*, 133(6) :064507, August 2010.
- [133] S. Swaminathan, S. W. Harrison, and David L. Beveridge. Monte Carlo Studies on the Structure of a Dilute Aqueous Solution of Methane. *J. Am. Chem. Soc.*, 100(18) :5705–5715, August 1978.
- [134] William L. Jorgensen, J. Kathleen Buckner, Stephane Boudon, and Julian Tirado-Rives. Efficient computation of absolute free energies of binding by computer simulations. Application to the methane dimer in water. *J. Chem. Phys.*, 89(6) :3742–3746, September 1988.
- [135] Vilia Ann Payne, Nobuyuki Matubayasi, Lynne Reed Murphy, and Ronald M. Levy. Monte Carlo Study of the Effect of Pressure on Hydrophobic Association. *J. Phys. Chem. B*, 101(11) :2054–2060, March 1997.
- [136] William S. Young and Charles L. Brooks III. A reexamination of the hydrophobic effect : Exploring the role of the solvent model in computing the methane–methane potential of mean force. *J. Chem. Phys.*, 106(22) :9265–9269, June 1997.
- [137] Seishi Shimizu and Hue Sun Chan. Temperature dependence of hydrophobic interactions : A mean force perspective, effects of water density, and nonadditivity of thermodynamic signatures. *J. Chem. Phys.*, 113(11) :4683–4700, September 2000.

- [138] Phillip L. Geissler, Christoph Dellago, and David Chandler. Kinetic Pathways of Ion Pair Dissociation in Water. *J. Phys. Chem. B*, 103(18) :3706–3710, May 1999.
- [139] Max Berkowitz, Omar A. Karim, J. Andrew McCammon, and Peter J. Rossky. Sodium chloride ion pair interaction in water : computer simulation. *Chem. Phys. Lett.*, 105(6) :577–580, April 1984.
- [140] J. Van Eerden, W. J. Briels, S. Harkema, and D. Feil. Potential of mean force by thermodynamic integration : Molecular-dynamics simulation of decomplexation. *Chem. Phys. Lett.*, 164(4) :370–376, January 1989.
- [141] Alan C. Belch, Max Berkowitz, and J. A. McCammon. Solvation structure of a sodium chloride ion pair in water. *J. Am. Chem. Soc.*, 108(8) :1755–1761, 1986.
- [142] Christine Bonal, Yaël Israëli, Jean-Pierre Morel, and Nicole Morel-Desrosiers. Binding of inorganic and organic cations by p -sulfonatocalix[4]arene in water : a thermodynamic study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 0(7) :1075–1078, 2001.
- [143] Natalie Kahwajy, Alireza Nematollahi, Ryung Rae Kim, W. Bret Church, and Nial J. Wheate. Comparative macrocycle binding of the anticancer drug phenanthriplatin by cucurbit[n]urils, β -cyclodextrin and para-sulfonatocalix[4]arene : a 1h NMR and molecular modelling study. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 87(3) :251–258, April 2017.
- [144] Yu Liu, Bao-Hang Han, and Yun-Ti Chen. Molecular Recognition and Complexation Thermodynamics of Dye Guest Molecules by Modified Cyclodextrins and Calixarenesulfonates. *J. Phys. Chem. B*, 106(18) :4678–4687, May 2002.
- [145] Natalia L. Pacioni, Valeria N. Sueldo Ocelllo, Márcio Lazzarotto, and Alicia V. Veglia. Spectrofluorimetric determination of benzoimidazolic pesticides : Effect of p-sulfonatocalix[6]arene and cyclodextrins. *Anal. Chim. Acta*, 624(1) :133–140, August 2008.
- [146] A. Mendes, C. Bonal, N. Morel-Desrosiers, J. P. Morel, and P. Malfreyt. Molecular Dynamics Simulations of p-Sulfonatocalix[4]arene Complexes with Inorganic and Organic Cations in Water : A Structural and Thermodynamic Study. *J. Phys. Chem. B*, 106(17) :4516–4524, May 2002.
- [147] José A. Gámez, Axel Koslowski, and Walter Thiel. Enhanced E \rightarrow Z photoisomerisation in 2-aminoazobenzene. *RSC Adv.*, 4(4) :1886–1889, December 2013.
- [148] Xiaoyan Zheng, Dong Wang, Zhigang Shuai, and Xi Zhang. Molecular Dynamics Simulations of the Supramolecular Assembly between an Azobenzene-Containing Surfactant and α -Cyclodextrin : Role of Photoisomerization. *J. Phys. Chem. B*, 116(2) :823–832, January 2012.
- [149] Hendrik Heinz, R. A. Vaia, H. Koerner, and B. L. Farmer. Photoisomerization of Azobenzene Grafted to Layered Silicates : Simulation and Experimental Challenges. *Chem. Mater.*, 20(20) :6444–6456, October 2008.

- [150] Martin McCullagh, Ignacio Franco, Mark A. Ratner, and George C. Schatz. DNA-Based Optomechanical Molecular Motor. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(10) :3452–3459, March 2011.
- [151] D. J Barbiric, R. H de Rossi, and E. A Castro. Inclusion complexes of 1 :2 stoichiometry between azobenzenes and cyclodextrins : a molecular mechanics study. *J. Mol. Struc-THEOCHEM*, 537(1) :235–243, March 2001.
- [152] Ludovic Garnier, Sabine Sarraute, Yael Israël, Christine Bonal, and Patrice Malfoy. Associations of Water-Soluble Macrocyclic Hosts with 4-Aminoazobenzene : Impact of pH. *J. Phys. Chem. B*, November 2018.
- [153] Yong Chen, Ying-Ming Zhang, and Yu Liu. Molecular Selective Binding and Nanofabrication of Cucurbituril/Cyclodextrin Pairs. *Isr. J. Chem.*, 51(5-6) :515–524, 2011.
- [154] Wenle Tao and Mónica Barra. Thermodynamic study of p -sulfonated calixarene complexes in aqueous solution. *J. Chem. Soc. Perk. T. 2*, 0(9) :1957–1960, 1998.
- [155] Ewa Wagner-Wysiecka, Natalia Łukasik, Jan F. Biernat, and Elżbieta Luboch. Azo group(s) in selected macrocyclic compounds. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 90(3) :189–257, April 2018.
- [156] J. E. Prue. Ion pairs and complexes : Free energies, enthalpies, and entropies. *J. Chem. Educ.*, 46(1) :12, January 1969.
- [157] Doron Burshtain and Daniel Mandler. The effect of surface attachment on ligand binding : studying the association of Mg 2+ , Ca 2+ and Sr 2+ by 1-thioglycerol and 1,4-dithiothreitol monolayers. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 8(1) :158–164, 2006.
- [158] Giuseppe Arena, Alessandro Casnati, Annalinda Contino, Gaetano G. Lombardo, Domenico Sciotto, and Rocco Ungaro. Water-Soluble Calixarene Hosts that Specifically Recognize the Trimethylammonium Group or the Benzene Ring of Aromatic Ammonium Cations : A Combined 1h NMR, Calorimetric, and Molecular Mechanics Investigation. *Chem. Eur. J.*, 5(2) :738–744, 1999.
- [159] José Mario Martínez and Leandro Martínez. Packing optimization for automated generation of complex system’s initial configurations for molecular dynamics and docking. *J. Comput. Chem.*, 24(7) :819–825, 2003.
- [160] L. Martínez, R. Andrade, E. G. Birgin, and J. M. Martínez. PACKMOL : A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *J. Comput. Chem.*, 30(13) :2157–2164, 2009.
- [161] K. Momma and F. Izumi. VESTA : a three-dimensional visualization system for electronic and structural analysis. *J. Appl. Cryst.*, 41(3) :653–658, June 2008.
- [162] K. Momma and F. Izumi. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *J. Appl. Cryst.*, 44(6) :1272–1276, December 2011.

- [163] Robert T. Downs and Michelle Hall-Wallace. The American Mineralogist crystal structure database. *Am. Mineral.*, 88(1) :247–250, January 2003.
- [164] In-Kook Suh, H. Ohta, and Y. Waseda. High-temperature thermal expansion of six metallic elements measured by dilatation method and X-ray diffraction. *J. Mater. Sci.*, 23(2) :757–760, February 1988.
- [165] Beena Rai, Sathish P., Chetan P. Malhotra, Pradip, and K. G. Ayappa. Molecular Dynamic Simulations of Self-Assembled Alkylthiolate Monolayers on an Au(111) Surface. *Langmuir*, 20(8) :3138–3144, April 2004.
- [166] Hyun Jung Kim, Min Hee Lee, Lucia Mutihac, Jacques Vicens, and Jong Seung Kim. Host–guest sensing by calixarenes on the surfaces. *Chem. Soc. Rev.*, 41(3) :1173–1190, January 2012.
- [167] Steve Plimpton. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. *J. Comput. Phys.*, 117(1) :1–19, March 1995.
- [168] Jean-Paul Ryckaert, Giovanni Ciccotti, and Herman J. C Berendsen. Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints : molecular dynamics of n-alkanes. *J. Comput. Phys.*, 23(3) :327–341, March 1977.
- [169] M. Parrinello and A. Rahman. Polymorphic transitions in single crystals : A new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.*, 52(12) :7182–7190, December 1981.
- [170] Glenn J. Martyna, Douglas J. Tobias, and Michael L. Klein. Constant pressure molecular dynamics algorithms. *J. Chem. Phys.*, 101(5) :4177–4189, September 1994.
- [171] Wataru Shinoda, Motoyuki Shiga, and Masuhiro Mikami. Rapid estimation of elastic constants by molecular dynamics simulation under constant stress. *Phys. Rev. B*, 69(13) :134103, April 2004.
- [172] Mark E. Tuckerman, José Alejandre, Roberto López-Rendón, Andrea L. Jochim, and Glenn J. Martyna. A Liouville-operator derived measure-preserving integrator for molecular dynamics simulations in the isothermal–isobaric ensemble. *J. Phys. A : Math. Gen.*, 39(19) :5629–5651, April 2006.
- [173] T. Schneider and E. Stoll. Molecular-dynamics study of a three-dimensional one-component model for distortive phase transitions. 1978.
- [174] B. Dünweg and W. Paul. Brownian dynamics simulations without Gaussian random numbers. 1991.
- [175] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, and J. R. Haak. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J. Chem. Phys.*, 81(8) :3684–3690, October 1984.

- [176] F. Goujon, C. Bonal, B. Limoges, and P. Malfreyt. Molecular simulations of grafted metal-chelating monolayers : methodology, structure and energy. *Mol. Phys.*, 106(11) :1397–1411, June 2008.
- [177] In-Chul Yeh and Max L. Berkowitz. Ewald summation for systems with slab geometry. *J. Chem. Phys.*, 111(7) :3155–3162, August 1999.
- [178] J. L. F. Abascal and C. Vega. A general purpose model for the condensed phases of water : TIP4p/2005. *J. Chem. Phys.*, 123(23) :234505, December 2005.
- [179] William L. Jorgensen, Jeffry D. Madura, and Carol J. Swenson. Optimized intermolecular potential functions for liquid hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.*, 106(22) :6638–6646, October 1984.
- [180] A. Antony Muthu Prabhu, G. Venkatesh, R. K. Sankaranarayanan, S. Siva, and N. Rajendiran. Azonium-ammonium tautomerism and inclusion complexation of 4-amino-2', 3-dimethylazobenzene. *J. Fluoresc*, April 2010.
- [181] J.P. Scharff, M. Mahjoubi, and R. Perrin. Synthesis and Acid-Base Properties of Calix4, Calix6 and Calix8arene p-Sulfonic Acids. 15 :883, 1991.
- [182] Isao Yoshida, Nobuhiro Yamamoto, Fumio Sagara, Daido Ishii, Keihei Ueno, and Seiji Shinkai. Re-evaluation of the Acid Dissociation Constants of the Hydroxyl Groups in Tetrasodium 25,26,27,28-Tetrahydroxycalix[4]arene-5,11,17,23-tetrasulfonate. *BCSJ*, 65(4) :1012–1015, April 1992.
- [183] Masashi Nishida, Daido Ishii, Isao Yoshida, and Seiji Shinkai. Molecular Association of Water-Soluble Calixarenes with Several Stilbene Dyes and Its Application to the Facile Determination of Cationic Surfactant Concentrations. *BCSJ*, 70(9) :2131–2140, September 1997.
- [184] Marlin D. Harmony, Victor W. Laurie, Robert L. Kuczkowski, R. H. Schwendeman, D. A. Ramsay, Frank J. Lovas, Walter J. Lafferty, and Arthur G. Maki. Molecular structures of gas-phase polyatomic molecules determined by spectroscopic methods. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 8(3) :619–722, July 1979.
- [185] Frank H. Allen, Olga Kennard, David G. Watson, Lee Brammer, A. Guy Orpen, and Robin Taylor. Tables of Bond Lengths determined by X-ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds. (12) :S1–S19, January 1987.
- [186] Alexander J. Pertsin and Michael Grunze. Low-Energy Structures of a Monolayer of Octadecanethiol Self-Assembled on Au(111). *Langmuir*, 10(10) :3668–3674, October 1994.
- [187] H. A. Benesi and J. H. Hildebrand. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.*, 71(8) :2703–2707, August 1949.

- [188] Joseph Rudnick and George Gaspari. The Shapes of Random Walks. *Science*, 237(4813) :384–389, July 1987.
- [189] S. J. Sciutto. Study of the shape of random walks. *J. Phys. A : Math. Gen.*, 27(21) :7015, 1994.
- [190] D. C. Rapaport. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. Cambridge University Press, April 2004. Google-Books-ID : iqDJ2hjqBMEC.
- [191] Tommaso Auletta, Menno R. de Jong, Alart Mulder, Frank C. J. M. van Veggel, Jurriaan Huskens, David N. Reinhoudt, Shan Zou, Szczepan Zapotoczny, Holger Schönherr, G. Julius Vancso, and Laurens Kuipers. β -Cyclodextrin Host-Guest Complexes Probed under Thermodynamic Equilibrium : Thermodynamics and AFM Force Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(5) :1577–1584, February 2004.

Simulation moléculaire de l'association dans des édifices supramoléculaires en milieu homogène et hétérogène

La fonctionnalisation de surface permet d'immobiliser des récepteurs moléculaires sur des surfaces et de former alors des complexes d'inclusion par chimie supramoléculaire ce qui permet diverses applications. Le but du présent travail était d'étudier le processus d'association entre une molécule invitée, un dérivé de type azobenzène, et différentes molécules hôtes lorsque ces dernières sont greffées sur une surface d'or. Ces études ont été menées par la simulation numérique de type dynamique moléculaire. En phase homogène, ces simulations ont permis une caractérisation structurale au niveau microscopique de ces systèmes. En couplant les simulations à des calculs de PMF, les propriétés thermodynamiques d'association en phase homogène ont été calculées et comparées aux grandeurs expérimentales. L'immobilisation de l'hôte sur une surface apporte une modification de la structure de l'hôte. Cette modification a été étudiée en fonction de la longueur des chaînes de greffage et aussi du nombre de points d'ancrage. Les grandeurs d'association en phase hétérogène ont également été obtenues grâce aux PMF. Elles ont été interprétées à l'aide d'une caractérisation structurale et énergétique des processus mis en jeu. La comparaison des résultats structuraux et thermodynamiques obtenus en phase homogène et hétérogène a révélé un impact significatif du greffage sur les processus d'association.

Molecular simulation of the association of supramolecular assemblies in homogeneous and heterogeneous media

Surface functionalization allows molecular receptors to be immobilized on surfaces and to form inclusion complexes by supramolecular chemistry, which is needed for various applications. The purpose of the present work was the study of association process between a guest molecule, a azobenzene derivative, and different host molecules when these hosts are grafted onto a gold surface. These studies were performed using numerical simulation and more precisely molecular dynamics. In homogeneous medium, these simulations allowed a structural characterization at the microscopic level of these systems. By coupling the simulations to PMF calculations, the thermodynamic properties of homogeneous phase association were calculated and compared to the experimental one. The immobilization of the host on a surface brings a modification of the host structure. This modification was studied according to the length of the grafting chains and also the number of anchoring points. For the association in heterogeneous phase, the thermodynamic properties were also obtained using PMF. They were interpreted using a structural and energetic characterization of the processes involved. The comparison of structural and thermodynamic results obtained in a homogeneous and heterogeneous phase revealed a significant impact of grafting on the association processes.