

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Hassiba Benbouali de Chlef

Faculté des Sciences Exactes et Informatique

Département de Chimie



THÈSE

Présentée pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT 3^{ème} CYCLE EN CHIMIE

Spécialité : Chimie des Matériaux

Par

DJABBOUR SAMIA

Thème :

**Structure et caractérisation d'un nouveau composé organique et
détermination de leurs activités biologiques : étude expérimentale et
modélisation moléculaire**

Soutenue le 09/04/2026, devant le jury composé de :

HEDIDI Madani	MCA	Université de Chlef	Président
BOUKABCHA Nouridine	Professeur	Université de Chlef	Rapporteur
BOUSSEBOUA Omar	MCA	Université de Mascara	Corapporteur
DRISSI Mokhtaria	Professeur	Université de Tiaret	Examineur
DJAFER Abderrahmane	Professeur	Université de Chlef	Examineur
EI HORRI Abdelkader Miloud	MCA	Université de Chlef	Examineur
CHOUAIIH Abdelkader	Professeur	Université de Mostaganem	Invité

2025/2026

Remerciements

*Au terme de cette thèse, je remercie avant tout **Allah**, le Tout-Puissant, pour la force, la patience et la persévérance qu'Il m'a accordées afin de mener à bien ce travail.*

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet de recherche par leur soutien, leur disponibilité et leurs conseils.

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie végétale – Eau – Énergie, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes et Informatique, Université Hassiba Benbouali de Chlef. J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Monsieur le Professeur **BOUKABCHA Nourdine** pour son encadrement scientifique, sa disponibilité et la qualité de ses orientations.*

*Je remercie également Monsieur **BESSEBOUA Omar**, Maître de Conférences Classe « A » à l'Université de Mascara et Co-encadrant de ce travail, pour son accompagnement et ses contributions, notamment dans la partie biologique de cette étude.*

Je remercie vivement nos collaborateurs du Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée (LSOA) de l'Université d'Oran 1 pour leur participation à la synthèse du matériau étudié.

Mes remerciements s'adressent également aux membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer ce travail et pour leurs remarques constructives.

*Enfin, j'exprime ma profonde gratitude à ma famille, en particulier à ma mère, à mon amie **AMINA** et à mes sœurs, pour leur soutien constant, leur amour et leurs encouragements tout au long de ce parcours doctoral.*

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*À ma chère maman, toujours présente à mes côtés, véritable modèle de
persévérance et de dévouement ;*

À mes sœurs, ainsi qu'à mon neveu et ma nièce ;

À mes précieuses amies, AMINA et SOUAD, pour leur soutien indéfectible ;

À toute ma famille, pour leur amour et leurs encouragements ;

À tous mes amis, pour leur présence et leurs mots réconfortants.

Sommaire

Introduction générale.....	1
Références	7
<i>Chapitre I : Généralités sur les hydrazones</i>	10
I.1. Définition des hydrazones	10
I.2. Structure fondamentale.....	11
I.3. Méthodes de synthèse des hydrazones	11
<i>I.3.1. Condensation d'une hydrazine avec un composé carbonylé.....</i>	<i>11</i>
<i>I.3.2. Addition nucléophile sur un sel de diazonium.....</i>	<i>12</i>
<i>I.3.3. Condensation d'un semicarbazide avec un composé carbonylé</i>	<i>13</i>
<i>I.3.4. Condensation d'un carbazate avec un composé carbonylé</i>	<i>13</i>
I.4. Réactivité d'hydrazones	13
<i>I.4.1. La tautomérie</i>	<i>14</i>
<i>I.4.2. Comportement électrophile</i>	<i>15</i>
<i>I.4.3. Comportement nucléophile</i>	<i>15</i>
<i>I.4.4. Réactions d'hydrolyse</i>	<i>16</i>
I.5. Principales activités biologiques des hydrazones.....	16
<i>I.5.1. Activité anticonvulsivant</i>	<i>16</i>
<i>I.5.2. Activité antioxydante</i>	<i>17</i>
<i>I.5.3. Activité antivirale</i>	<i>18</i>
<i>I.5.4. Activité antitumorale</i>	<i>18</i>
I.6. Propriétés Optiques Non Linéaire des Hydrazones.....	19
I.6.1. Structure électronique et conjugaison	19
I.6.2. Polarisation et polarisabilité non linéaire	19
I.6.3. Génération de second harmonique (SHG).....	20
I.6.4. Absorption multiphotonique et optique non linéaire de troisième ordre	20
I.6.5. Effet Kerr optique.....	20
I.6.6. Applications dans la photonique.....	20

Références	21
<i>Chapitre II : Équipements et méthodes d'analyse</i>	23
Introduction	23
II.1 Méthodes d'analyse Expérimentales	23
II.1.1. Diffraction des rayons X (DRX)	23
II.1.2. Spectroscopie vibrationnelle Infra-Rouge (IR)	36
II.1.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	37
II.1.4. Spectroscopie UV-Visible	38
II.2. Modélisation Moléculaire	39
II.2.1. Equation de Schrödinger	40
II.2.2. Les approximations fondamentales	41
II.2.3. Les fonctions de base	43
II.2.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	48
II.2.5. Les orbitales Naturelles de liaison (NBO)	53
Références	55
<i>Chapitre III : Etudes structurale et spectroscopie du composé C₂₃H₂₀N₂O₃.....</i>	59
Introduction	59
III.1. Synthèse de la molécule 2-((2, 4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1, 2-diphényléthanone [DBHDE].....	59
III.2. Données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C	61
III.3. Détermination structurale du composé C₂₃H₂₀N₂O₃ par diffraction des rayons X sur monocristal.....	61
III.3.1. Résolution structurale	61
III.3.2 Affinement structurale.....	66
III.4. Détermination structurale du composé C₂₃H₂₀N₂O₃ par modélisation moléculaire.....	72
III.5. Etude Structurale du composé C₂₃H₂₀N₂O₃	73
III.5.1. Discussion des résultats obtenues	80
III.5.2. Interactions intermoléculaires	84
III.5.3. Analyse de la surface de Hirshfeld et des tracés bidimensionnels des empreintes digitales	85
III.5.4. Analyse du gradient de densité réduite des interactions non covalentes (NCI-RDG) 90	
III.6. Etude spectroscopie du composé C₂₃H₂₀N₂O₃.....	92

III.6.1. Spectroscopie infrarouge (IR)	92
III.6.2. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)	98
III.6.3. Spectroscopie UV-Visible	104
Conclusion	106
Références	107
Chapitre IV : Propriétés électroniques et thermodynamiques du composé C₂₃H₂₀N₂O₃.....	112
Introduction	112
IV.1. Propriétés électroniques	112
IV.1.1. Potentiel électrostatique moléculaire.....	112
IV.1.2. Orbitales moléculaires frontières.....	114
IV.1.3. Étude des paramètres de réactivité chimique, globaux et locaux, du C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ ..	116
IV.1.3.1. Descripteurs de réactivité chimique globale (GCRD)	116
IV.1.3.2. Descripteur de réactivité locale.....	118
IV.1.4. IV.1.4. Analyse des charges atomiques et des orbitales naturelles de liaison (NBO)	121
IV.1.4.1. Étude des charges atomiques selon Mulliken	121
IV.1.4. 2. Analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)	123
IV.2. Propriétés thermodynamiques	126
Conclusion	128
Références	129
Chapitre V : Structure & Activités du composé C₂₃H₂₀N₂O₃.....	132
Introduction	132
V.1 Effet optiques non linéaires.....	132
V.2. Etude de l'activité biologique en utilisant le docking moléculaire	139
V.3. Etude ADME-T In Silico	148
V.4. Dynamique moléculaire	152
V.5. Évaluation de la toxicité du DBHDE chez les rats Wistar	156
V.6. Activité antioxydante : Évaluation de la capacité de piégeage du radical DPPH	160
Conclusion	163
Références	165
Conclusion générale et perspectives	173

Liste des Tableaux

Chapitre III : Etudes structurale et spectroscopique du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

Tableau III.1. Données cristallines, collecte de données et paramètres d'affinement pour DBHDE	63
Tableau III.2. Positions des atomes de la molécule DBHDE et leurs facteurs de température isotrope équivalent	68
Tableau III.3. Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope..	70
Tableau III.4. Coefficients d'agitation thermique anisotrope (\AA) des différents atomes de la molécule DBHDE	70
Tableau III.5. Paramètres géométriques expérimentaux et optimisés de la DBHDE.....	76
Tableau III.6. Liaisons hydrogène potentielles observées.....	84
Tableau III.7. Comparaison des fréquences harmoniques calculées à l'aide de la méthode B3LYP/6-311G (d, p) et des nombres d'ondes expérimentales (FT-IR) (Cm^{-1}) pour le composé BDHDE ...	92
Tableau III.8. Déplacements chimiques expérimentaux et calculés de la RMN ^1H et ^{13}C (ppm) du DBHDE	100
Tableau III.9. Comparaison des transitions électroniques théoriques et expérimentales du DBHDE avec les énergies d'excitation, les forces d'oscillation et les principales contributions.....	104

Chapitre IV : Propriétés électroniques et thermodynamiques du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

Tableau IV.1. Propriétés moléculaires chimiques quantiques calculées pour le $C_{23}H_{20}N_2O_3$	118
Tableau IV.2. Descripteurs de réactivité locale (f_k^+) et (f_k^-) de DBHDE avec les charges atomiques de Mulliken au niveau B3LYP 6-311G (d, p).....	119
Tableau IV.3. Charges de Mulliken de la molécule DBHDE évaluées avec la méthode B3LYP/6-311G (d, p).....	122
Tableau IV.4. Évaluation des interactions donneur-accepteur dans DBHDE à partir de la théorie des perturbations du second ordre appliquée à la matrice de Fock dans la base NBO	124

Tableau IV.5. Propriétés thermodynamiques du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$ obtenues par la méthode B3LYP/6-311G (d, p) 127

Chapitre V : Structure & Activités du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

Tableau V.1. Propriétés ONL calculées pour le DBHDE avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP 138

Tableau V.2. Prédiction PASS pour le spectre d'activité du DBHDE, avec $P_a > P_i$ et $P_a > 0,500$. 141

Tableau V.3. Types de distance et emplacement des interactions intermoléculaires formées par les résidus de la protéine TYROSINE KINASE (PDB ID : 8E4T) et DBHDE 144

Tableau V.4. Score de liaison (kcal/mol) et constante d'inhibition (μM) pour le composé titre en comparaison avec le médicament standard Erlotinib pour le traitement anticancéreux contre le récepteur de la tyrosine kinase (TK) 145

Tableau V.5. Quelques paramètres physicochimiques calculés du DBHDE 150

Tableau V.6. Propriétés pharmacocinétiques et risques de toxicité du DBHDE 150

Tableau V.7. Activité des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) chez les rats traités avec DBHDE comparée aux rats témoins 158

Liste des Figure

Chapitre I : Généralités sur les hydrazones

Figure I.1. Sources naturelles d'hydrazones	10
Figure I.2. Structure générale des hydrazones	11
Figure I.3. La formation de la double condensation	12
Figure I.4. Schéma du mécanisme de formation d'une hydrazone	12
Figure I. 5. Formation d'hydrazones via l'addition de butyllithium sur un α -diazoester	12
Figure I. 6. Schéma de synthèse d'une semicarbazone	13
Figure I. 7. Synthèse de t-butylhydrazone.....	13
Figure I.8. Centres de réactivité des hydrazones.....	14
Figure I.9. Les tautomères d'arylhydrazone.....	14
Figure I.10. Caractère électrophile et nucléophile d'hydrazones.....	15
Figure I.11. Synthèse d'amines chirales.....	15
Figure I.12. N-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle	16
Figure I.13. Hydrolyse de l'hydrazone.....	16
Figure I.14. Structures chimiques des acétylhydrazones et des oxamoylhydrazones	17
Figure I.15. N'-(4-chlorobenzylidène) nicotinohydrazide	17
Figure I.16. Exemple de quelques dérivés d'hydrazone thiophène chalcone	17
Figure I.17. Hydrazone acyclique antivirale	18
Figure I.18. Hydrazone antitumorale et leurs dérivés synthétisés.....	18

Chapitre II : Équipements et méthodes d'analyse

Figure II.1. Trajet des rayons X dans le cristal	24
Figure II.2. Représentation du facteur de structure dans le plan complexe	26
Figure II.3. Variation du facteur de diffusion avec l'angle de diffraction.....	27
Figure II.4 : Diffractomètre automatique à 4-cercles.....	29
Figure II.5. Principe d'un diffractomètre à quatre cercles avec la construction kappa illustrée ...	30
Figure II.6. Microscope optique binoculaire pour le choix du monocristal.....	31
Figure II.7. Schéma de principe de l'analyse par spectroscopie infrarouge	37

Figure II.8. Principe de fonctionnement d'un spectromètre RMN	38
Figure II.9. Principe de Spectroscopie UV-Visible	39
Figure II.10. Les orbitales de type Slater (STO).....	44
Figure II.11. Les orbitales de type Gaussienne (GTO)	45
Figure II.12. STO vs GTO	46
Figure II.13. L'orbitale 1S du carbone (STO-3G).....	47
Chapitre III : Etudes structurale et spectroscopique du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$	
Figure III.1. (a) : Synthèse du composé DBHDE (rendement : 90 %), (b) : Mécanisme de réaction	60
Figure III.2. Présentation du groupe d'espace $P2_1/c$ dans un système cristallin monoclinique ...	63
Figure III.3. Pics de densité de notre molécule DBHDE.....	65
Figure III.4. La structure de la molécule DBHDE après résolution	66
Figure III.5. Structure finale de la molécule DBHDE après l'affinement	72
Figure III.6. Structure optimisée de la molécule DBHDE.....	73
Figure III.7. Structures expérimentales et théoriques du DBHDE	75
Figure III.8. Représentation des valeurs des distances interatomiques de DBHDE obtenus par (a) DRX et (b) DFT/B3LYP/6-311G (d, p).....	81
Figure III.9. Représentation des valeurs des angles de valence de la molécule DBHDE obtenus par (a) (DRX) et (b) DFT/B3LYP/6-311G (d, p)	82
Figure III.10. Graphiques de corrélation des paramètres géométriques calculés et expérimentaux de la DBHDE	83
Figure III.11. Superposition des deux structures : obtenue par diffraction des rayons X (structure bleu) et optimisée par la méthode DFT/B3LYP (structure rouge)	84
Figure III.12. Représentation des interactions intermoléculaires dans le cristal de DBHDE.....	85
Figure III.13. Analyse de la surface de Hirshfeld du composé DBHDE avec d_i , d_e , d_{norm} , l'indice de forme, la courbure et le fragment de patch.....	87
Figure III.14. Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld de DBHDE tracée sur d_{norm}	88
Figure III.15. L'empreinte 2D montre la contribution globale à la zone HS totale et les pourcentages individuels des divers contacts intermoléculaires de la molécule DBHDE	89
Figure III.16. (a) Diagrammes de dispersion 2D-RDG, (b) Surface d'isosurface 3D décrivant les interactions non covalentes du composé DBHDE.....	91
Figure III.17. Comparaison des spectres IR expérimental et calculé pour le composé DBHDE..	98

Figure III.18. Spectres RMN théoriques (a) ^1H et (b) ^{13}C du DBHDE	103
Figure III.19. Graphiques de corrélation de la RMN- ^1H et de la RMN- ^{13}C calculées et expérimentales du DBHDE	103
Figure III.20. Spectres UV-Vis théoriques et expérimentaux pour DBHDE	105
Chapitre IV : Propriétés électroniques et thermodynamiques du composé $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	
Figure IV.1. Carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) calculée avec la fonctionnelle B3LYP/6-311G (d, p)	114
Figure IV.2. Orbitales moléculaires frontières pour DBHDE obtenues par la méthode B3LYP.	115
Figure IV.3. Diagramme de la densité totale d'états électroniques (TDOS) de la molécule DBHDE	116
Figure IV.4. Distribution des charges atomiques de Mulliken du DBHDE	123
Figure IV.5. Graphique montrant la variation des fonctions thermodynamiques en fonction de la température (K)	127
Chapitre V : Structure & Activités du composé $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	
Figure V.1. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D ; (a) ligand DBHDE - récepteur tyrosine kinase (TK) et (b) ligand Erlotinib - récepteur tyrosine kinase (TK).....	146
Figure V.2. Mode de liaison détaillé en 3D du DBHDE et de l'Erlotinib dans le récepteur de la tyrosine kinase (TK) [PDB ID :8E4T] (a) Position optimale du DBHDE dans le site catalytique actif de la protéine cible (b) Position optimale de l'Erlotinib dans le même site catalytique actif	147
Figure V.3. Diagramme BOILED-Egg de DBHDE	150
Figure V.4. Tracés RMSD pour le complexe DBHDE-8E4T	153
Figure V.5. Graphiques RMSF pour la protéine 8E4T	155
Figure V.6. Fraction des interactions protéine-ligand.....	156
Figure V.7. Taux de cholestérol sanguin dans les lots de rats traités avec le DBHDE 100mg et 300mg par rapport au lot de contrôle. (Traités vs contrôle : $p < 0,001$).....	157
Figure V.8. Effet du DBHDE sur la créatinine chez les rats Wistar. (Traités vs contrôle : $p < 0,04$).....	159
Figure V.9. Courbes <i>dose-réponse</i> du : DBHDE, BHT et acide L-ascorbique	162

Liste des abréviations

DBHDE	2-((2, 4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1, 2-diphényléthanone
TK	Tyrosine Kinase
ALAT	Alanine Aminotransferase
ASAT	Aspartate Aminotransferase
TC	Total Cholesterol
SD	Standard Deviation
DPPH	Diphenyl Picryl-Hydrazyl
BHT	Butylated hydroxytoluene
RSA	Radical scarving activity
IC₅₀	Inhibition Concentration 50
BBB	Blood-Brain Barrier
GI	Gastrointestinal
PGP	P-glycoprotein
CNS	Central Nervous System
PS	Skin Permeability
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CIF	Crystallographic Information File
B3LYP	Becke 3 Paramètres Lee Yang Parr
CAM-B3LYP	Coulomb-Attenuating Method – Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr
DFT	Density Functional Theory
CCD	Charges Coupled Device
DRX	Diffraction des Rayons X
GTO	Gaussian Type Orbital
STO	Slater Type Orbital
FMO	Frontier Molecular Orbital
TDOS	Total Density of States
MEP	Molecular Electrostatic Potential
GGA	Generalized Gradient Approximation
LDA	Local Density Approximation

SCF	Self Consistent Field
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
HF	Hartree Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
GCRD	Global Chemical Reactivity Descriptors
ICT	Intramolecular Charge Transfer
IR	Infrarouge
PED	Potential Energy Distribution
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TMS	Tetramethylsilane
MAE	Mean absolute errors
GIAO	Gauge Independent Atomic Orbital
NCI-RDG	Non-Covalent Interaction - Reduced Density Gradient
TD-DFT	Time Dependent - Density Functional Theory
NBO	Natural Bond Orbitals
NAO	Natural Atomic Orbitals
ONL	Optique Non Linéaire
UV- Vis	Ultraviolet-Visible
FP	Finger Print
HS	Hirshfeld Surface
RMSD	Root Mean Square Deviation
RMSF	Root Mean Square Fluctuation
MDS	Molecular Dynamics Simulations
PDB	Protein Data Base
PASS	Prediction of Activity Spectra for Substances

Introduction générale

Introduction générale

Les dérivés d'hydrazone sont considérés comme parmi les molécules les plus importantes en chimie organique et suscitent un intérêt croissant auprès des chercheurs en raison de leurs propriétés physiologiques, de leurs capacités de coordination, ainsi que de leur applicabilité dans le domaine de la complexométrie [1]. En 2007, les activités biologiques des dérivés d'hydrazone ont été examinées pour la première fois. *Rollas et al.* ont identifié soixante et onze dérivés d'hydrazone présentant des activités pharmacologiques, notamment anticonvulsivante, antidépresseur (2,4-dinitrophénylhydrazine – $C_6H_6N_4O_4$), analgésique, antituberculeuse (Isoniazide – $C_6H_7N_3O$), anti-inflammatoire (Phénylhydrazines – $PhNHNH_2$), antiplaquettaire, antipaludique, antimicrobienne (Hydrazones de salicyaldéhyde – $C_7H_8N_2O$), antimycobactérienne, et antitumorale [2]. Ces composés ont également été impliqués dans le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs [3], anti-VIH (Thiosemicarbazone – $H_2NCNHN=CR_2$) [4-5], vasodilatateurs (Hydralazine – $C_8H_8N_4$) [6], anti-Alzheimer [7], ainsi que dans la protection contre la corrosion [8-9]. *Omidi et al.* ont passé en revue les dérivés d'hydrazone présentant différentes activités biologiques à base de curcumine naturelle [10]. D'autres études rapportent des activités biologiques significatives liées à la complexation des hydrazones avec les métaux, l'hydrazone étant utilisée comme ligand important [11]. Les composés contenant une fonction hydrazone présentent des activités biologiques intéressantes, incluant des agents anticancéreux et des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la formation de tumeurs [12-14]. La présence des groupes fonctionnels N–N et C=N dans la structure des hydrazones est responsable de leur forte activité thérapeutique [15]. La méthode la plus courante pour préparer des composés hydrazoniques consiste à chauffer des hydrazines appropriées avec différents aldéhydes ou cétones dans divers solvants organiques tels que l'éthanol ou le méthanol [16].

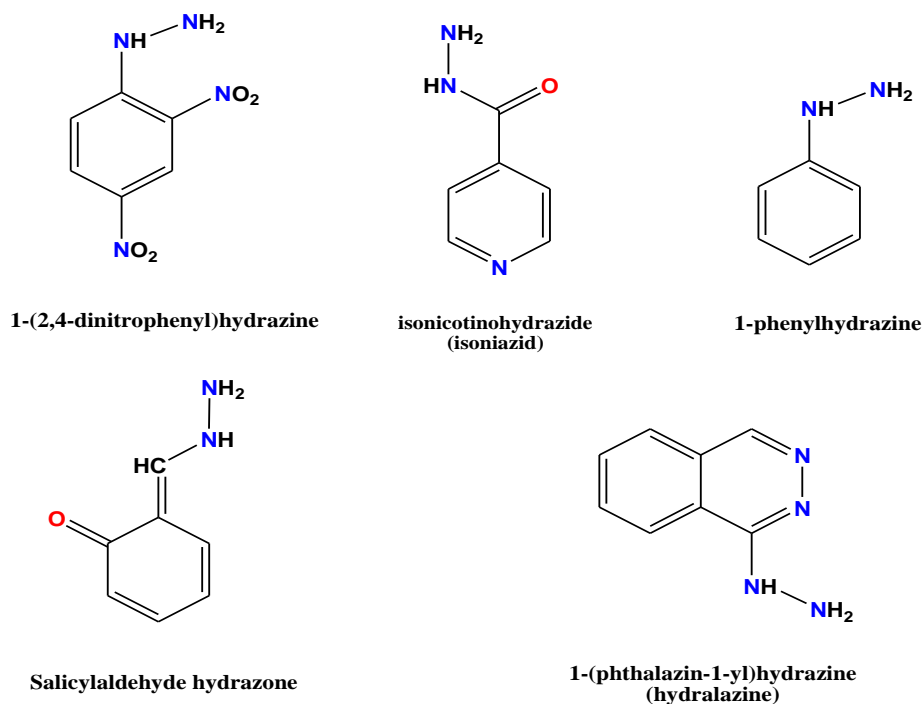


Schéma 1 : Structures chimiques de certains médicaments à base d’hydrazone.

Les propriétés optiques non linéaires des molécules organiques peuvent être amplifiées par l’incorporation de systèmes conjugués ou l’ajout de groupes donneurs et accepteurs d’électrons. Les groupes donneurs, tels que les amines, présentent généralement un caractère **p** marqué, avec des paires d’électrons disponibles dans des orbitales **p**, tandis que les groupes accepteurs présentent souvent un caractère **s** plus prononcé. Des substituants donneurs et accepteurs puissants en configuration para peuvent accroître de manière significative la non-linéarité optique d’une molécule. Par exemple, *Dulcic et al. (1978)* ont rapporté une non-linéarité accrue dans des benzènes para-disubstitués avec des groupes donneurs et accepteurs plus forts. De plus, la longueur du système conjugué influence la polarisabilité d’ordre deux des molécules organiques, comme l’ont démontré *Huijts et al. (1989)* dans leurs études sur des molécules conjuguées.

Cette étude s’intéresse au composé 2-[(2,4-diméthoxybenzylidène) hydrazono-1,2-diphényléthanone] (DBHDE), une molécule présentant un fort potentiel en raison de sa structure favorable au transfert de charge intramoléculaire (ICT) et de ses propriétés prometteuses en optique non linéaire (NLO).

Une investigation a été réalisée afin d'examiner la structure moléculaire d'une hydrazone récemment développée, le DBHDE, et d'évaluer la relation entre sa configuration moléculaire et ses propriétés physico-chimiques. Pour cela, une première étape essentielle consiste à optimiser la géométrie de la molécule en comparant les résultats expérimentaux aux données théoriques. Une analyse approfondie permettra ainsi de mieux comprendre l'influence de la structure moléculaire sur les propriétés NLO du composé, tout en explorant ses éventuelles applications dans le domaine biologique.

Les études théoriques ont été menées à l'aide du logiciel Gaussian 16 [17], en association avec l'interface graphique GaussView (**version 6.0.16**) [18]. Les calculs ont été réalisés dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant les fonctionnelles hybrides B3LYP [19] et CAM-B3LYP, conjointement avec la base 6-311G (d, p). Cette stratégie de calcul permet d'assurer un compromis adéquat entre la qualité des résultats obtenus et le temps de calcul requis, notamment lors de l'optimisation géométrique de la molécule étudiée.

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse largement utilisée pour l'étude des structures cristallines. Elle est fondée sur la diffusion des rayons X par le réseau périodique du cristal, produisant des motifs de diffraction caractéristiques de l'organisation atomique. L'exploitation des diagrammes obtenus, basée sur la loi de Bragg ($n\lambda = 2d \sin \theta$), permet de déterminer les paramètres de maille, d'estimer la taille des cristallites et d'identifier la phase cristalline ainsi que la pureté du composé analysé.

L'analyse des expériences de diffraction conduit à la détermination du facteur de structure à partir des intensités enregistrées. Néanmoins, ces informations nécessitent un traitement préalable incluant plusieurs corrections avant de pouvoir être exploitées de manière fiable. Dans ce cadre, le logiciel **WinGX** a été employé, puisqu'il intègre l'ensemble des outils requis pour le traitement et la résolution des problématiques courantes en cristallographie.

L'élucidation des structures tridimensionnelles s'effectue généralement selon deux phases complémentaires : la détermination initiale du modèle structural, suivie de son optimisation. La première étape consiste à établir une solution structurale sans information préalable sur l'arrangement atomique, tandis que la seconde repose sur l'ajustement progressif des paramètres atomiques afin d'accroître la fiabilité et la précision du modèle final.

Par ailleurs, la modélisation moléculaire représente un ensemble de méthodes computationnelles dédiées à la description et à l'étude des propriétés structurales et dynamiques des systèmes moléculaires. Cette approche fait appel à divers cadres théoriques, notamment la chimie quantique, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire, sélectionnés en fonction des dimensions du système et du niveau de détail requis.

De manière plus spécifique, cette démarche s'appuie sur les principes de la chimie quantique, lesquels permettent de décrire le comportement électronique des systèmes moléculaires à travers l'équation de Schrödinger. L'utilisation de la théorie de la fonctionnelle de la densité offre un cadre efficace pour traiter ce formalisme et accéder à diverses propriétés moléculaires, telles que les niveaux énergétiques, la distribution électronique ainsi que les paramètres liés à la réactivité chimique du composé étudié.

L'ensemble des travaux menés dans le cadre de cette thèse est structuré en cinq chapitres complémentaires, chacun contribuant à une meilleure compréhension des propriétés structurales et fonctionnelles du DBHDE.

Le premier chapitre de cette thèse est consacré à une analyse bibliographique des composés de type hydrazone. Il présente les principales voies de synthèse rapportées dans la littérature, leur comportement réactionnel, ainsi que les activités biologiques majeures associées à cette famille de composés, sans oublier leurs propriétés optiques non linéaires.

Le deuxième chapitre est dédié à la présentation des outils expérimentaux et des approches analytiques employés au cours de ce travail doctoral. Il s'articule autour de deux parties distinctes. La première est consacrée à l'étude structurale d'un composé à l'état monocristallin par diffraction des rayons X, en détaillant les différentes étapes mises en œuvre dans cette technique. Elle inclut également une description des méthodes spectroscopiques complémentaires utilisées, telles que la spectroscopie infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone (^1H et ^{13}C RMN), ainsi que la spectroscopie UV-Visible.

La seconde partie de ce chapitre traite des fondements théoriques de la modélisation moléculaire, basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en exposant les concepts clés nécessaires à la compréhension des calculs réalisés.

Le troisième chapitre traite en premier lieu de la synthèse du composé 2-(2,4-diméthoxybenzylidène)hydrazono-1,2-diphényléthanone (DBHDE), suivie de l'élucidation de sa structure cristalline à l'aide de la diffraction des rayons X sur monocristal, en détaillant les différentes phases de résolution et d'optimisation des données expérimentales recueillies. Parallèlement, une étude structurale théorique sera conduite au moyen de la DFT, avec l'appui du logiciel Gaussian16 pour les calculs quantiques. Une comparaison approfondie entre les données expérimentales et théoriques sera ensuite réalisée, en mettant l'accent sur les interactions interatomiques et sur l'analyse des paramètres géométriques (distances interatomiques, angles de valence et de torsion).

En complément, l'analyse de la surface de Hirshfeld a permis de mettre en évidence les interactions intermoléculaires présentes dans le réseau cristallin. Les contributions relatives des différents contacts non-liés ont été visualisées à l'aide de diagrammes d'empreintes digitales bidimensionnels. L'étude NCI-RDG a permis de mettre en évidence diverses interactions non covalentes, incluant les liaisons hydrogène, les interactions de type van der Waals, ainsi que les effets stériques au sein du système étudié. Par ailleurs, une analyse spectroscopique comparative, incluant les spectres IR, RMN (^1H et ^{13}C) et UV-Visible, sera réalisée afin de confronter les données expérimentales aux prédictions théoriques, et d'évaluer la cohérence globale des résultats obtenus.

Dans le quatrième chapitre, la première section sera dédiée à l'exploration des propriétés électroniques du composé. Cette investigation s'appuiera sur l'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), des descripteurs de réactivité chimique à l'échelle locale et globale, des charges de Mulliken, ainsi que des orbitales naturelles de liaison (NBO). L'ensemble de ces paramètres contribuera à une meilleure compréhension du comportement électronique de la molécule et à l'identification de ses sites réactifs.

La deuxième partie du chapitre portera sur l'exploration des propriétés thermodynamiques du composé $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, fournissant des informations essentielles sur sa stabilité, son enthalpie, son entropie et sa capacité calorifique, telles que prédites par les calculs de chimie quantique.

Ce dernier chapitre est consacré à l'étude des applications potentielles du composé dans deux domaines clés. Dans un premier temps, ses propriétés d'optique non linéaire (ONL) sont examinées afin d'évaluer son aptitude à des applications optoélectroniques. Dans un second temps, son activité biologique est évaluée à l'aide d'un ensemble d'approches complémentaires, incluant le docking moléculaire, les simulations de dynamique moléculaire, les prédictions *in silico* des propriétés ADME-T, ainsi que des analyses biochimiques réalisées *in vivo* chez le rat Wistar, afin de déterminer son potentiel inhibiteur de la tyrosine kinase. Par ailleurs, son activité antioxydante est étudiée à travers le test de piégeage du radical DPPH.

La thèse se conclura par une synthèse générale des résultats obtenus, accompagnée des perspectives et des pistes de recherches futures.

Références

- [1] H. Kargar, M. Fallah-Mehrjardi, M. Ashfaq, K. S. Munawar, M. N. Tahir, Cis-dioxomolybdenum (VI) complex bearing tridentate ONO isonicotinoyl hydrazone Schiff base: Synthesis, characterization, crystal structure, and catalytic activity investigation for the oxidation of sulfides, *J. Mol. Struct.* 1294 (2023) 136458. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136458>.
- [2] S. Rollas, Ş. Güniz Küçükgülzel, Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules*, 12(8) (2007), 1910–1939. <https://doi.org/10.3390/12081910>.
- [3] E. N. Nfor, A. Husian, F. Majoumo-Mbe, I. N. Njah, O. E. Offiong, S. A. Bourne, Synthesis, crystal structure and antifungal activity of a Ni (II) complex of a new hydrazone derived from the antihypertensive drug hydralazine hydrochloride, *Polyhedron*, 63 (2013), 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.07.028>.
- [4] P. Vicini, M. Incerti, P. La Colla, R. Loddo, Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones, *Euro. J. Med. Chem.* 44(4) (2009) 1801-1807. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.05.030>.
- [5] S. Sarkar, A.A. Siddiqui, S. J. Saha, R. De, S. Mazumder, C. Banerjee, M. S. Iqbal, S. Nag, S. Adhikari, U. Bandyopadhyay, Antimalarial Activity of Small-Molecule Benzothiazole Hydrazones, *Antimicrob. Agents Chemother.* 60(7) (2016) 4217-4228. <https://doi.org/10.1128/AAC.01575-15>.
- [6] A. Baier, A. Kokel, W. Horton, E. Gizińska, G. Pandey, R. Szyszka, B. Török, M. Török, Organofluorine Hydrazone Derivatives as Multifunctional Anti-Alzheimer's Agents with CK2 Inhibitory and Antioxidant Features, *Chem Med Chem.* 16(12) (2021) 1927-1932. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100047>.
- [7] S. Parlar, G. Sayara, A.H. Tarikogullaria, S. S. Karadağlı, V. Alptuzuna, E. Erciyasa, U. Holzgrabe, Synthesis, bioactivity and molecular modeling studies on potential anti-Alzheimer piperidinehydrazide-hydrazones, *Bioorganic Chemistry.* (87) (2019) 888-900. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.051>.
- [8] K. Benbouguerra, S. Chafaa, N. Chafai, M. Mehri, O. Moumeni, A. Hellal, Synthesis, spectroscopic characterization and a comparative study of the corrosion inhibitive efficiency of an α -aminophosphonate and Schiff base derivatives: Experimental and theoretical investigations, *J. Mol. Struct.* 1157 (2018) 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.049>.

- [9] O. M. A. Khamaysa, I. Selatnia, H. Lgaz, A. Sid, H. S. Lee, H. Zeghache, M. Benahmed, I. H. Ali, P. Mosset, Hydrazone-based green corrosion inhibitors for API grade carbon steel in HCl: Insights from electrochemical, XPS, and computational studies, *Journal of Colloid and Surface A*, 626 (2021), 127047. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127047>.
- [10] S. Omidi, A. Kakanejadifard, A review on biological activities of Schiff base, hydrazone, and oxime derivatives of curcumin, *RSC Adv.* 10 (2020) 30186-30202. <https://doi.org/10.1039/D0RA05720G>.
- [11] M. Shakdofa, M. Shtaiwi, N. Morsy, T. Abdel-rassel, *ChemInform Abstract: Metal Complexes of Hydrazones and Their Biological, Analytical and Catalytic Applications: A Review, Main Group Chemistry.* 13 (2014) 187-218. <https://doi.org/10.3233/MGC-140133>.
- [12] M. A. Shah, A. Uddin, M. R. Shah, I. Ali, R. Ullah, P. A. Hannan, H. Hussain, Synthesis and characterization of novel hydrazone derivatives of isonicotinic hydrazide and their evaluation for antibacterial and cytotoxic potential, *Molecules*, 27 (2022), 6770. <https://doi.org/10.3390/molecules27196770>.
- [13] K. Anichina, M. Argyria, R. Tzoneva, V. Uzunova, A. Mavrova, D. Vuchev, G. Popova-Daskalova, F. Fratev, M. Guncheva, D. Yancheva, 1H-benzimidazole-2-yl hydrazones as tubulin-targeting agents: Synthesis, structural characterization, anthelmintic activity and antiproliferative activity against MCF-7 breast carcinoma cells and molecular docking studies, *Chemico-Biological Interactions.* 345(2021) 109540. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109540>.
- [14] S. Şenkardeş, I. Han, M. Gurboga, O. Bingol Ozakpinar, Ş. G. Küçükgülzel, Synthesis and anticancer activity of novel hydrazone linkage-based aryl sulfonate derivatives as apoptosis inducers, *Medicinal Chemistry Research.* 31(2022) 368–379. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02837-z>.
- [15] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, spectral analysis, anti-corrosive activity and theoretical study of an aromatic hydrazone derivative, *J. Mol. Struct.* 1181(2019) 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.12.073>.
- [16] L. Adjissi, N. Chafai, K. Benbouguerra, I. Kirouani, A. Hellal, H. Layaida, M. Elkolli, C. Bensouici, S. Chafaa, Synthesis, characterization, DFT, antioxidant, antibacterial, pharmacokinetics, and inhibition of SARS-CoV-2 main protease of some heterocyclic hydrazones, *J. Mol. Struct.* 1270 (2022) 134005. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134005>.

- [17] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, H. Nakatsuji, Gaussian 16, Inc., Wallingford, CT. 3 (2016).
- [18] R. Dennington, T. A. Keith, J. M. Millam, GaussView 6.0. 16, Semichem Inc, Shawnee Mission, KS, USA. (2016) 143-150.
- [19] R. H. Hertwig, W. Koch, On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP? Chem. Phys. Lett. 268 (1997) 345-351. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00207-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00207-8).

Chapitre I

Généralités sur les hydrazones

I.1. Définition des hydrazones

Les hydrazones constituent une classe de composés organiques azotés essentiels, intervenant comme intermédiaires clés dans de nombreux domaines de la chimie [1]. Leur formule générale s'exprime par $R_1R_2C=N-NHR_3$ [2]. Ces composés participent à de nombreuses réactions en chimie organique, notamment dans la synthèse d'hétérocycles et dans la modification de groupes fonctionnels [3]. Ils peuvent également se rencontrer dans la nature. Deux illustrations en sont présentées dans la **Figure I.1** :

La gyromitrine (methylformylhydrazone de l'acétaldéhyde) est une toxine carcinogène présente dans plusieurs espèces du genre *Gyromitra*. Ce composé, produit par le champignon toxique appelé fausse morille, est instable et se décompose facilement en monométhylhydrazine. [4].

Certains alcaloïdes, composés organiques d'origine naturelle principalement issus de plantes et contenant des atomes d'azote, présentent un groupe fonctionnel hydrazone. Des exemples de ces molécules ont été isolés à partir d'éponges marines. [5].



Fausse morille

Eponge marine

Figure I.1. Sources naturelles d'hydrazones.

I.2. Structure fondamentale

Les hydrazones constituent une catégorie de composés organiques caractérisés par un squelette général de la forme : $(R_1R_2C=N-NH-R_3)$.

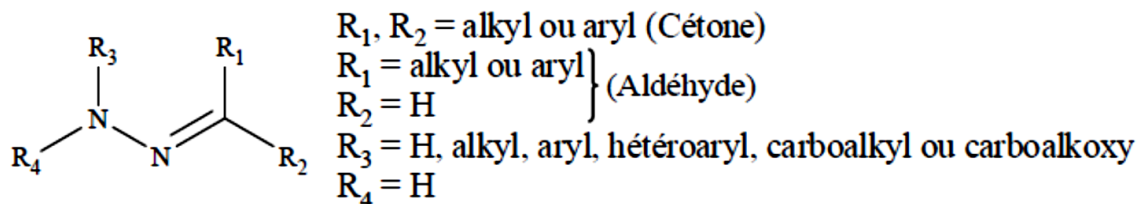


Figure I.2. Structure générale des hydrazones.

I.3. Méthodes de synthèse des hydrazones

I.3.1. Condensation d'une hydrazine avec un composé carbonylé

La méthode la plus courante pour synthétiser les hydrazones repose sur une réaction de condensation entre une hydrazine et un dérivé carbonylé, généralement un aldéhyde ou une cétone [6]. Lorsqu'une hydrazine non substituée est employée, elle peut interagir deux fois avec le groupement carbonyle, conduisant ainsi à un produit issu d'une double condensation (Figure I.3). En revanche, l'utilisation d'hydrazines N-monosubstituées ou N, N-disubstituées permet d'éviter cette réaction secondaire et facilite l'obtention sélective des hydrazones visées [7]. Le mécanisme réactionnel correspondant est représenté dans la Figure I.4.

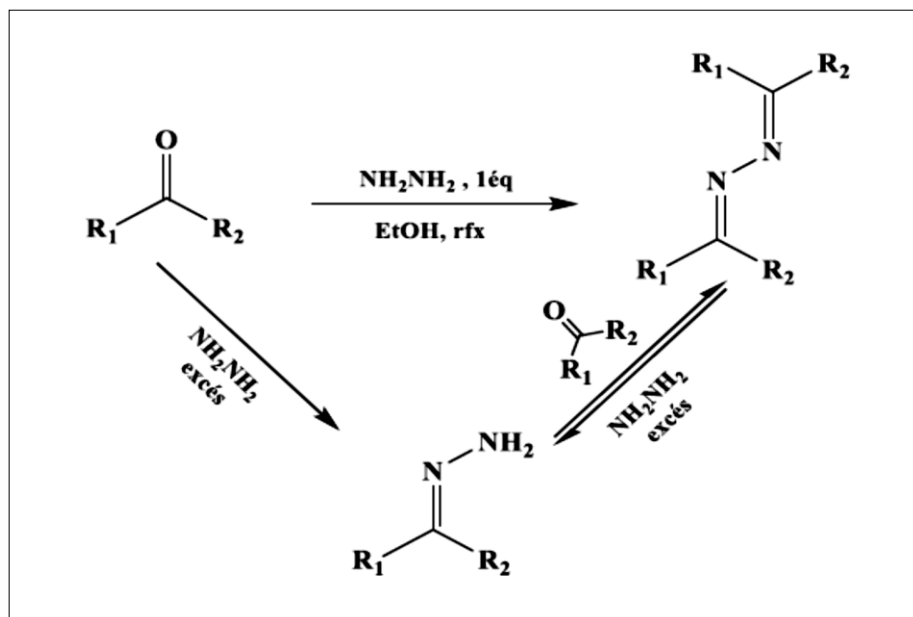


Figure I.3. La formation de la double condensation.

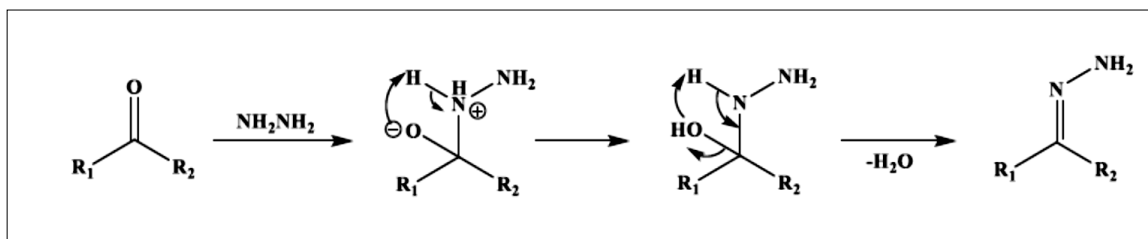
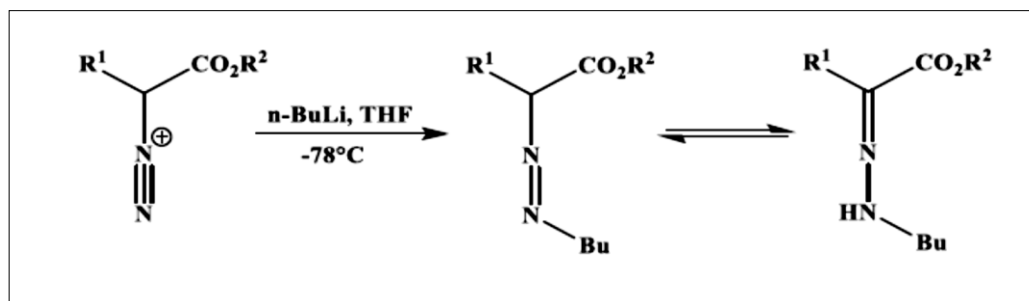


Figure I.4. Schéma du mécanisme de formation d'une hydrazone.

I.3.2. Addition nucléophile sur un sel de diazonium

En 1973, Takamura et son équipe ont rapporté qu'un α -diazooester pouvait, en présence d'une base, donner naissance à une alkylhydrazone. Dans ce processus, le butyllithium joue le rôle de nucléophile et s'additionne directement sur le groupement diazo [7].

Figure I.5. Formation d'hydrazones via l'addition de butyllithium sur un α -diazooester.

I.3.3. Condensation d'un semicarbazide avec un composé carbonylé

La synthèse des semicarbazones s'opère généralement par la réaction d'un semicarbazide avec un dérivé carbonylé, comme un aldéhyde ou une cétone, en utilisant l'acétate de sodium comme catalyseur [8].

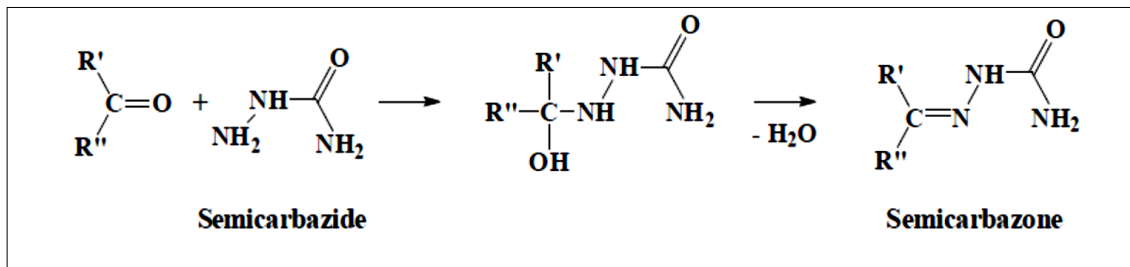


Figure I. 6. Schéma de synthèse d'une semicarbazone.

I.3.4. Condensation d'un carbazate avec un composé carbonylé

La formation de ce type de composé implique d'abord la préparation d'un carbazate ou d'un semicarbazide, suivie d'une condensation avec un aldéhyde ou une cétone [9].

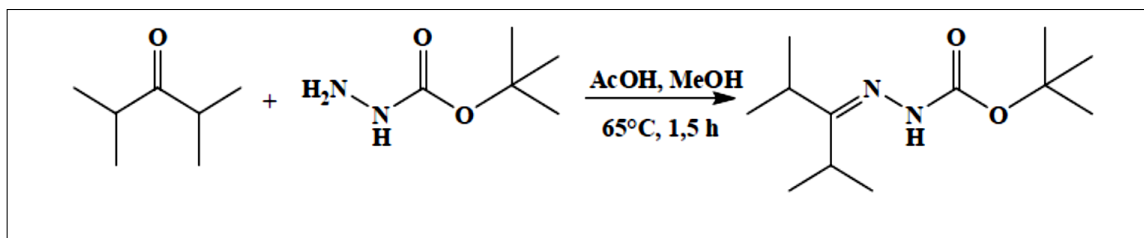


Figure I. 7. Synthèse de t-butylhydrazone.

I.4. Réactivité d'hydrazones

Les hydrazones se caractérisent par la présence de deux atomes d'azote reliés de manière différente, dont l'un est engagé dans une double liaison $\text{C}=\text{N}$ conjuguée avec la paire d'électrons libres de l'azote terminal. Ces éléments structuraux déterminent en grande partie leurs propriétés chimiques et physiques. Les deux atomes d'azote présentent un caractère nucléophile, mais celui de type amino se révèle généralement plus réactif. Quant au carbone du groupe hydrazone, il peut se comporter aussi bien comme un électrophile que comme un nucléophile [10].

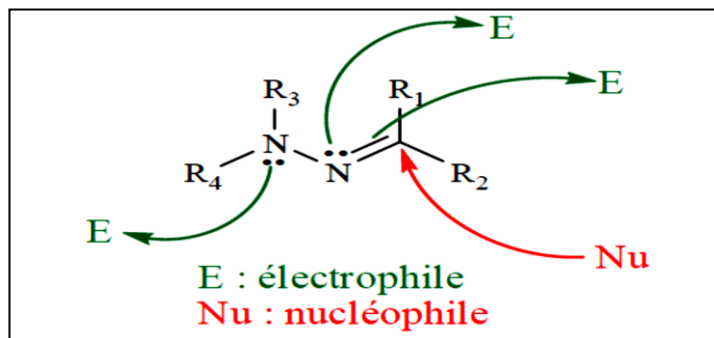


Figure I.8. Centres de réactivité des hydrazones.

I.4.1. La tautomérie

Le phénomène de tautomérie **azo/hydrazone** a été mis en évidence pour la première fois en **1884** par **Zincke et ses collaborateurs**. Leur étude portait sur la condensation du chlorure de phényldiazonium avec l' α -naphthol, réaction qui a conduit à l'obtention de deux tautomères distincts, l'un jaune et l'autre orange. Afin d'élucider la structure du second tautomère (de couleur orange), ils l'ont préparé indépendamment par condensation de dérivés de la phénylhydrazine avec la 1,4-naphthoquinone (**Figure I.9**) [11].

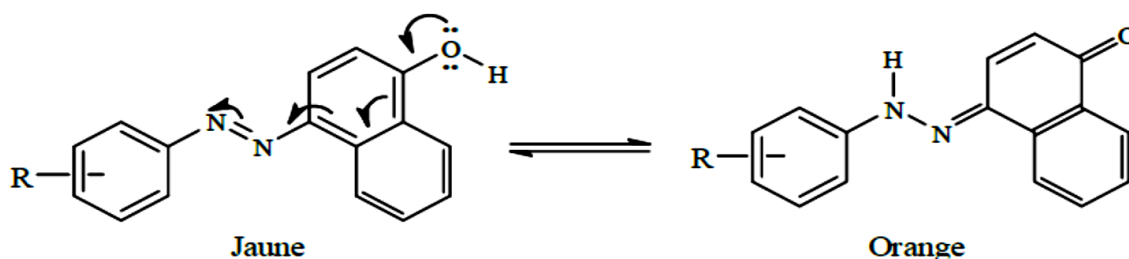


Figure I.9. Les tautomères d'arylhydrazone.

La présence du motif $>C=N-NR_1R_2$ dans la structure des hydrazones confère au carbone azométhine (ou carbo-imine) une double réactivité. En effet, ce dernier possède un caractère électrophile, lié à la polarisation de la double liaison $C=N$, et un caractère nucléophile, attribué à la conjugaison avec le doublet libre de l'atome d'azote terminal, comme illustré dans la **Figure I.10** [12]. Cette dualité de comportement ouvre la voie à un large éventail de réactions, aussi bien de nature électrophile que nucléophile.

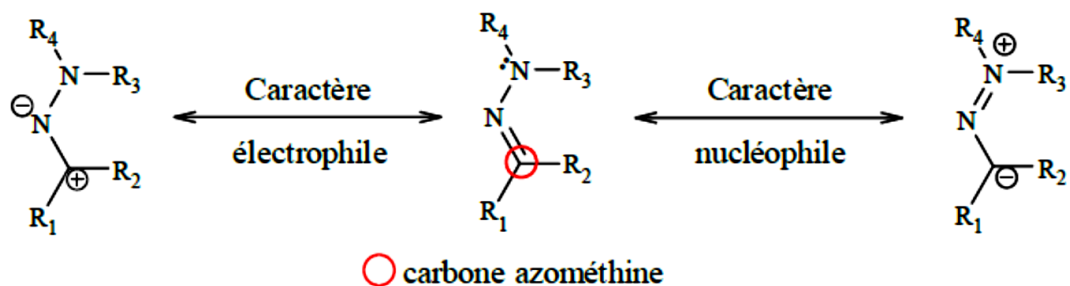


Figure I.10. Caractère électrophile et nucléophile d'hydrazones.

I.4.2. Comportement électrophile

La réactivité électrophile des hydrazones est la plus étudiée et la mieux documentée. Parmi les applications récentes les plus notables, on trouve l'utilisation d'hydrazones chirales N, N-dialkylées, connues sous les appellations SAMP et RAMP, dérivées respectivement de la (S)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine et de son énantiomère (R). Ces composés subissent des additions stéréosélectives avec divers réactifs organométalliques. Par la suite, le clivage réducteur de la liaison N–N conduit à des amines fonctionnalisées, obtenues avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité (Figure I.11) [13].

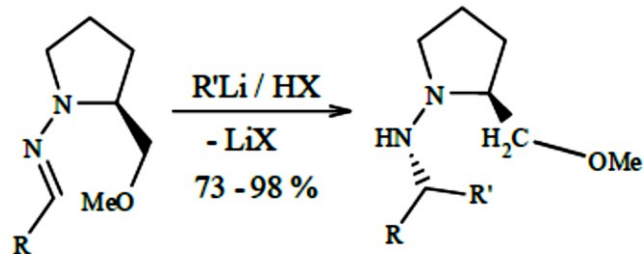


Figure I.11. Synthèse d'amines chirales.

I.4.3. Comportement nucléophile

Les hydrazones N-monosubstituées présentent une réactivité marquée vis-à-vis de différents électrophiles au niveau de leur atome d'azote terminal, dont le proton est aisément substituable. Parmi les réactions caractéristiques, on peut citer la N-acylation, qui s'effectue simplement par l'action d'anhydrides d'acides ou de chlorures d'acyle [14].

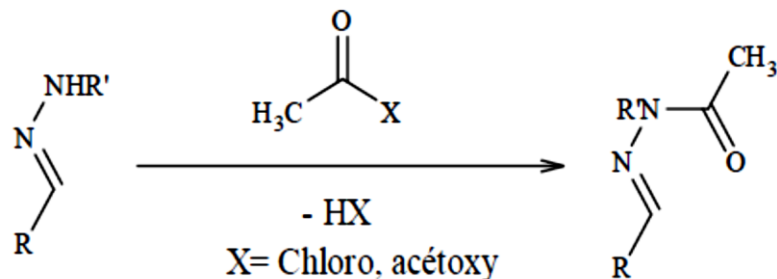


Figure I.12. N-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle.

I.4.4. Réactions d'hydrolyse

Les hydrazones présentent une sensibilité marquée vis-à-vis de l'hydrolyse. En particulier, les alkylhydrazones se révèlent être de 10^2 à 10^3 fois plus réactives que les oximes correspondantes face à ce type de transformation [15].

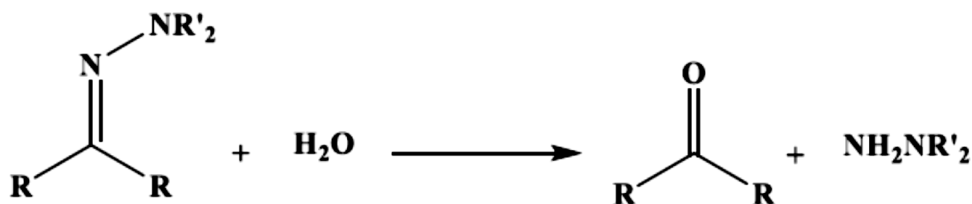


Figure I.13. Hydrolyse de l'hydrazone.

I.5. Principales activités biologiques des hydrazones

I.5.1. Activité anticonvulsivante

L'épilepsie est un trouble neurologique fréquent, regroupant divers syndromes caractérisés par une activité électrique spontanée, intermittente et anormale au niveau cérébral. La pharmacothérapie de cette pathologie a connu une évolution notable au cours des dernières décennies. Malgré l'introduction de plusieurs agents antiépileptiques innovants au cours des vingt dernières années, les modèles animaux les plus utilisés pour l'évaluation de l'activité anticonvulsivante demeurent le test à électrochoc maximal (MES) et le test au pentylènetétrazole par voie sous-cutanée (scPTZ).

Les études biologiques ont montré que, de manière générale, les acétylhydrazones présentent une activité protectrice marquée contre les crises convulsives, tandis que les oxamoylhydrazones se révèlent nettement moins actives (**Figure I.14**) [16].

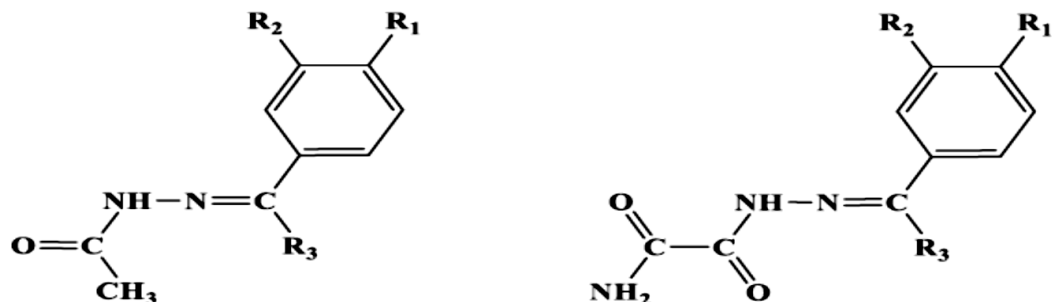


Figure I.14. Structures chimiques des acétylhydrazones et des oxamoylhydrazones.

De plus, le composé N'-(4-chlorobenzylidène) nicotinohydrazide s'est révélé être l'analogue le plus actif, avec une dose efficace (ED₅₀) de 16,1 mg/kg (Figure I.15) [17].

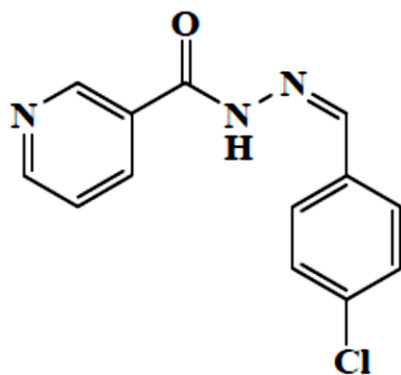


Figure I.15. N'-(4-chlorobenzylidène) nicotinohydrazide.

I.5.2. Activité antioxydante

Anjoo Kamboj et collaborateurs ont synthétisé de nouveaux dérivés d'hydrazone à partir de chalcones thiophéniques. L'évaluation de leur activité antioxydante a montré que la présence de groupes nitro et méthoxy renforçait de manière significative cette activité [17].

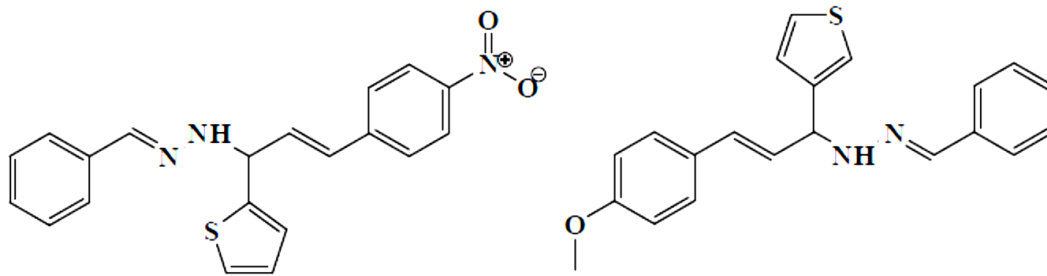


Figure I.16. Exemple de quelques dérivés d'hydrazone thiophène chalcone.

I.5.3. Activité antivirale

La plupart des antiviraux actuellement disponibles ciblent principalement le VIH, les virus des hépatites B et C, ainsi que les virus grippaux A et B. Le développement de médicaments antiviraux sûrs et efficaces demeure complexe, car les virus exploitent les cellules de l'hôte pour leur réplication, rendant difficile l'identification de cibles thérapeutiques sans affecter les cellules saines. De plus, la variabilité génétique des virus constitue un obstacle majeur à la mise au point de vaccins et de traitements antiviraux. Dans ce contexte, *El-Sabbagh et Rady* ont évalué un dérivé d'hydrazone acyclique, lequel a montré une activité cytotoxique in vitro contre la lignée cellulaire d'hépatome [17].

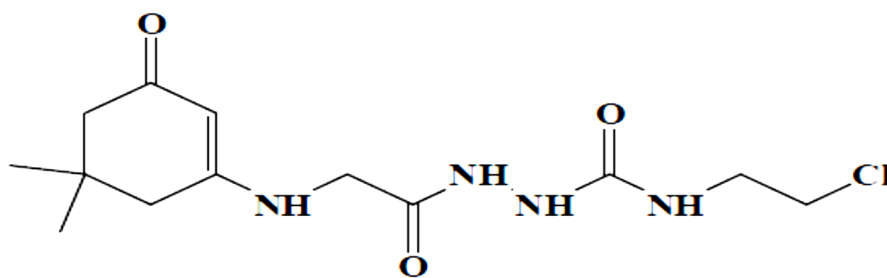


Figure I.17. Hydrazone acyclique antivirale.

I.5.4. Activité antitumorale

La résistance aux médicaments constitue un défi majeur dans le traitement du cancer. Afin de contourner ce problème, *Tamer Nasr et ses collaborateurs* ont synthétisé seize dérivés de coumarines portant des groupements hydrazide-hydrazone, puis évalué leur efficacité contre un carcinome pancréatique résistant aux médicaments. Les résultats ont montré que ces composés figuraient parmi les agents antitumoraux les plus actifs dans ce modèle, suggérant leur potentiel en tant que candidats prometteurs pour le développement de nouveaux anticancéreux capables de surmonter la résistance médicamenteuse [18].

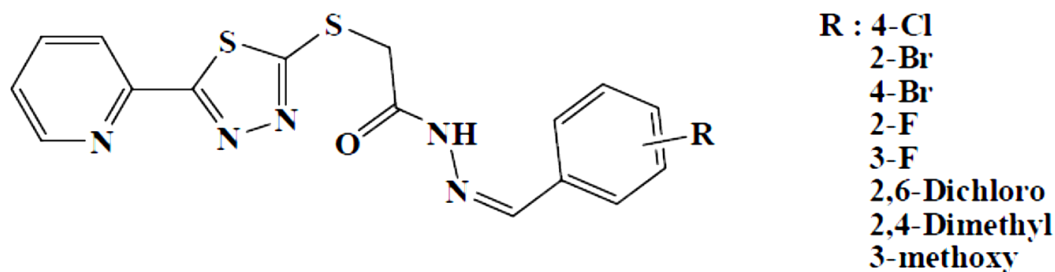


Figure I.18. Hydrazone antitumorale et leurs dérivés synthétisés.

I.6. Propriétés optiques non linéaires des hydrazones

Les hydrazones, issues de la condensation entre une hydrazine et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone), présentent des propriétés optiques non linéaires (NLO) remarquables, attribuées à leur architecture moléculaire particulière. Ces caractéristiques les rendent attractives pour diverses applications en photonique, en optique non linéaire et dans le développement de dispositifs optoélectroniques. Les principaux aspects de leurs comportements optiques sont résumés ci-dessous :

I.6.1. Structure électronique et conjugaison

Les hydrazones possèdent généralement un système π -conjugué étendu, qui favorise des transitions électroniques spécifiques. Cette délocalisation électronique accroît leur polarisabilité moléculaire, condition essentielle pour des phénomènes optiques non linéaires tels que la génération de second harmonique (SHG) et l'effet Kerr optique [19-20].

I.6.2. Polarisation et polarisabilité non linéaire

Dotées de moments dipolaires significatifs, les hydrazones réagissent fortement lorsqu'elles sont soumises à des champs électromagnétiques intenses, induisant une réponse non linéaire. Elles manifestent ainsi des effets de second et troisième ordre, traduits par la génération de second harmonique, la modulation de l'indice optique ou encore l'absorption multiphotonique [21].

I.6.3. Génération de second harmonique (SHG)

Dans les hydrazones asymétriques, la dissymétrie moléculaire et la répartition déséquilibrée des charges électroniques favorisent une réponse de second ordre, rendant possible la génération de second harmonique. Cette propriété est cruciale pour les lasers non linéaires et les multiplicateurs de fréquence optique.

I.6.4. Absorption multiphotonique et optique non linéaire de troisième ordre

Certaines hydrazones présentent des phénomènes de troisième ordre, tels que l'absorption à deux photons (TPA) et l'effet Kerr, exploités notamment en microfabrication laser et en imagerie multiphotonique. Ces comportements dépendent de la longueur du système conjugué et de la nature des substituants électroniques fixés sur la structure hydrazonique [20].

I.6.5. Effet Kerr optique

L'effet Kerr optique, illustrant une non-linéarité d'ordre trois, se caractérise par une modulation de l'indice de réfraction proportionnelle à l'intensité du rayonnement lumineux incident. Ce phénomène confère aux hydrazones un intérêt notable dans le développement des commutateurs optiques ainsi que des modulateurs de phase [21].

I.6.6. Applications en photonique

Grâce à leurs propriétés NLO, les hydrazones trouvent des applications dans divers dispositifs photoniques, tels que les amplificateurs optiques, les modulateurs de lumière, ou encore dans les technologies émergentes comme le stockage optique de l'information et les réseaux de communication optique [22]. Leur réponse rapide aux champs lumineux intenses les rend également prometteurs pour les lasers pulsés et les systèmes de compression d'impulsions.

Références

- [1] D. K. Kölmel et E. T. Kool, Oximes and Hydrazones in Bioconjugation: Mechanism and Catalysis, *Chem. Rev.* 17 (15) (2017) 10358-10376. [https://doi.org/ 10.1021/acs.chemrev.7b00090](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00090).
- [2] G. Verma et al., A review exploring biological activities of hydrazones, *J. Pharm. Bioallied Sci.* 6 (2) (2014) 69. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170>.
- [3] B. Lakshmi et al., Synthesis, spectral characterization and in vitro microbiological evaluation of novel glyoxal, biacetyl and benzil bis-hydrazone macrocyclic Schiff bases and their Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes, *Polyhedron.* 30 (9) (2011) 1507-1515. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.03.016>.
- [4] D. Michelot, [Poisoning by *Geromitra esculenta*], *J. Toxicol. Clin. Exp.* 9 (2) (1989) 83-99.
- [5] H. Shimogawa, S. Kuribayashi, T. Teruya, K. Suenaga, et H. Kigoshi, Cinachyramine, the novel alkaloid possessing a hydrazone and two aminals from *Cinachyrella* sp, *Tetrahedron Lett.* 47 (9) (2006) 1409-1411. [https://doi.org/ 10.1016/j.tetlet.2005.12.087](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.12.087).
- [6] C. Ronsseray, Des isonitriles aux hydrazones : Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles .2011. <https://pastel.hal.science/pastel-00664985/>.
- [7] C. Ronsseray, Des isonitriles aux hydrazones : Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles. 2011. <https://pastel.hal.science/pastel-00664985/>.
- [8] M. S. More et al., Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review, *Mater. Today Chem.* 14 (2019) 100195. [https://doi.org/ 10.1016/j.mtchem.2019.100195](https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2019.100195).
- [9] K. Garland, W. Gan, C. Depatie-Sicard, et A. M. Beauchemin, A Practical Approach to Semicarbazone and Hydrazone Derivatives via Imino-isocyanates, *Org. Lett.* 15(16) (2013) 4074-4077. [https://doi.org/ 10.1021/ol4016089](https://doi.org/10.1021/ol4016089).
- [10] N. P. Belskaya, W. Dehaen, et V. A. Bakulev, Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions, *Arkivoc.* 2010 (1) (2010) 275-332. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0011.108>.
- [11] P. F. Gordon et P. Gregory, *Organic Chemistry in Colour*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [12] E. H. Krenske et al., Origins of Stereoselectivity in the α -Alkylation of Chiral Hydrazones, *J. Org. Chem.* 75 (24) (2010) 8578-8584. <https://doi.org/10.1021/jo1019877>.

- [13] J. Lassaletta, R. Fernández, E. Martín-Zamora, et C. Pareja, Stereospecific addition of formaldehyde dialkylhydrazones to sugar aldehydes. Synthesis of cyanohydrins and α -hydroxy aldehydes, *Tetrahedron Lett.* 37 (32) (1996) 5787-5790. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01226-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01226-9).
- [14] H. E. Khadem, Z. M. El-Shafei, et M. M. Mohammed-Ali, The Action of Acetic Anhydride on Osazones and Hydrazones, *J. Org. Chem.* 29 (6) (1964) 1565-1567. <https://doi.org/10.1021/jo01029a070>.
- [15] J. Kalia et R. T. Raines, Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47(39) (2008) 7523-7526. <https://doi.org/10.1002/anie.200802651>.
- [16] S. Rollas et Ş. Güniz Küçükgülzel, Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules.* 12 (8) (2007) 1910-1939. <https://doi.org/10.3390/12081910>.
- [17] N. Singh, R. Ranjana, et M. Kumari, A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives, *Int. J. Pharm. Clin. Res.* 8 (3) (2016).
- [18] S. N. Pandeya, H. Manjula, et P. N. Singh, Antidepressant activity of some phenylacetic acid hydrazones and 2-chlorophenyl semicarbazones, *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 44 (4) (2000) 509-510.
- [19] A. Mishra, M. K. R. Fischer, et P. Bäuerle, Metal-Free Organic Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells: From Structure: Property Relationships to Design Rules. *Angew Chem Int Ed.* 48 (14) (2009) 2474-2499. <https://doi.org/10.1002/anie.200804709>.
- [20] H. S. Nalwa et S. Miyata, *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers.* CRC Press (2020).
- [21] Boyd, R. W. *Nonlinear Optics,* Academic Press, Phys. Rev. (1992).
- [22] P. N. Prasad, *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers.* (1991). <https://www.ee.t.u-tokyo.ac.jp/~syama/NL/CNTnonlinear/019503016.PDF>.

Chapitre II

Équipements et méthodes

d'analyse

Introduction

Dans ce chapitre, l'attention sera portée sur les outils essentiels à la compréhension des molécules : les techniques d'analyse (DRX, FT-IR, RMN, UV-Visible) ainsi que la modélisation moléculaire. Les approches structurales et spectroscopiques permettent d'obtenir des informations précises concernant les structures cristallines et la position des atomes, tandis que la modélisation moléculaire a pour objectif principal de décrire le comportement et les interactions à l'échelle atomique. L'association de ces deux approches offre une vision approfondie des systèmes étudiés et contribue à enrichir nos connaissances en chimie organique.

II.1. Méthodes d'analyse expérimentales

II.1.1. Diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X représente une méthode essentielle pour accéder aux informations structurales des matériaux moléculaires, en permettant l'étude de la répartition électronique au sein du cristal. Elle s'applique à une grande variété de systèmes, allant des minéraux et sels inorganiques aux molécules organiques, organométalliques et protéines, dont la taille peut varier de quelques atomes à plusieurs milliers. Comme toute méthode expérimentale, elle repose sur certaines propriétés physiques de la matière, ce qui impose des conditions spécifiques d'utilisation et définit en même temps ses limites d'application.

Dans le cas particulier de la diffraction des rayons X par un monocristal, il s'agit d'un phénomène d'interaction entre les particules et la matière. L'échantillon est soumis à un faisceau de rayons X qui entre en interaction avec la distribution électronique du matériau.

II.1.1.1. Interaction des rayons X avec la matière

II.1.1.1.1. Intensité diffractée

Lorsqu'un cristal est soumis à un rayonnement X, il ne diffuse pas le faisceau de manière continue, mais uniquement selon des directions bien définies. Ce comportement de diffraction résulte directement de l'organisation régulière des atomes au sein du réseau cristallin.

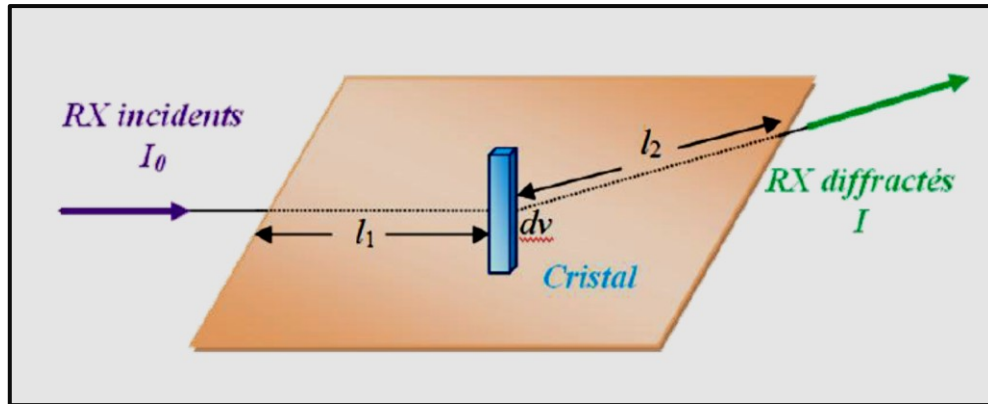


Figure II.1. Trajet des rayons X dans le cristal.

Lorsque les rayons X interagissent avec la matière, les nœuds du réseau cristallin se comportent comme des sources cohérentes. Les ondes diffusées s'additionnent alors de manière constructive, produisant des pics de diffraction dans des directions spécifiques.

L'intensité I_{hkl} de ces pics dépend de l'angle de diffraction θ (appelé angle de Bragg). Cette intensité, également nommée intensité intégrée, est directement liée au module du facteur de structure F_{hkl} . Ainsi, dans une expérience de diffraction des rayons X, la relation suivante est obtenue :

$$\frac{I_{hkl}}{I_0} = \lambda^3 r_0^2 \frac{V}{V_c} \frac{1}{\omega} [L] \times [P] \times [A] \times [T] \times [E] \times |F_{hkl}|^2 \quad \text{II.1}$$

Où : I_0 : intensité du faisceau incident.

λ : longueur d'onde.

r_0 : rayon classique de l'électron.

V_c : volume de la maille élémentaire.

V : volume de l'échantillon diffractant.

ω : vitesse de balayage angulaire (rotation du cristal autour de l'axe ω).

[P] : facteur de polarisation.

[A] : facteur tenant compte des effets d'absorption.

[E] : facteur d'extinction.

[T] : facteur de Debye-Waller lié aux vibrations thermiques des atomes.

[L] : facteur de Lorentz, de nature géométrique, qui dépend de la méthode de mesure de l'intensité intégrée.

Dans le cas d'un solide monoatomique, et en supposant que les vibrations atomiques soient isotropes, le facteur de *Debye-Waller* s'écrit :

$$T = e^{-\frac{B \sin^2 \theta}{\lambda^2}} \quad \text{II.2}$$

Avec $B = 8\pi^2 \langle U^2 \rangle$, $\langle U^2 \rangle$ représentant le déplacement quadratique moyen des atomes à la température considérée.

En pratique, l'équation précédente peut être simplifiée en prenant [A] et [E] égaux à l'unité, ce qui est valable pour de petits cristaux ou pour les cristaux mosaïques formés de cristallites légèrement désorientés [1].

La densité électronique $\rho(r)$ en un point r du cristal peut alors être calculée à partir des facteurs de structure F_{hkl} . Elle correspond à la transformée de Fourier inverse du facteur de structure et décrit l'organisation cristalline. Ses maxima coïncident avec les positions atomiques.

II.1.1.1.2. Facteur de structure

Le facteur de structure représente l'un des concepts essentiels dans les théories de la diffraction. Il est défini comme la somme des contributions atomiques, chacune étant pondérée par un déphasage φ_j , directement lié à la position de l'atome j dans la maille cristalline :

$$F = \sum_{j=1}^N f_j \exp(i\varphi_j) \quad \text{II.3}$$

N : nombre d'atomes dans la maille ;

f_j : facteur de diffusion de l'atome j ;

φ_j : déphasage correspondant, exprimé par :

$$\varphi_j = 2\pi(h \cdot x_j + k \cdot y_j + l \cdot z_j) \quad \text{II.4}$$

Ainsi, le facteur de structure s'écrit :

$$F(hkl) = \sum_j f_j \cdot \exp i2\pi(h \cdot x_j + k \cdot y_j + l \cdot z_j) \quad \text{II.5}$$

Autrement dit, F_{hkl} peut être interprété comme la somme vectorielle des facteurs de diffusion atomiques f_j associés à chaque atome de la maille cristalline [2] **Figure II.2**.

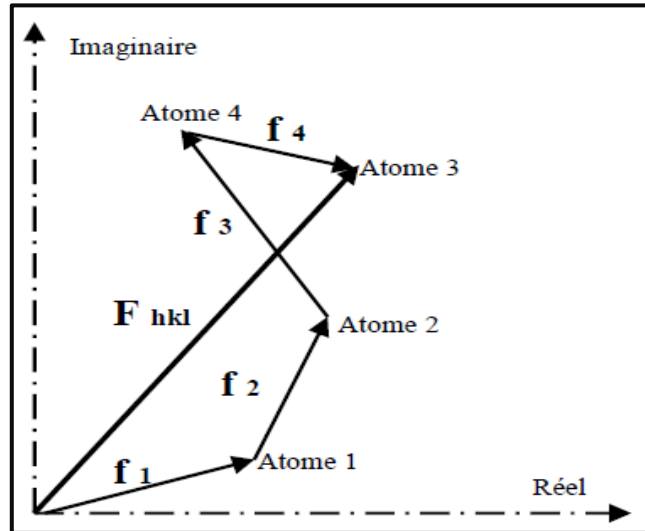


Figure II.2. Représentation du facteur de structure dans le plan complexe.

II.1.1.1.3. Facteur de diffusion atomique

Le facteur de diffusion associé à un atome j (noté f_j), correspond à la somme des amplitudes diffusées par l'ensemble de ses électrons. Sa valeur dépend à la fois de la température et de l'angle de diffraction θ .

Si l'on prend comme référence l'amplitude diffusée par un seul électron, et en notant Z le nombre total d'électrons de l'atome, on constate que f_j n'atteint sa valeur maximale égale à Z que lorsque l'angle de diffraction vérifie $2\theta=0$.

Dans la pratique, les valeurs de f_j sont disponibles dans les tables internationales de cristallographie, en fonction du rapport $\sin \theta / \lambda$, où λ représente la longueur d'onde du rayonnement X utilisé.

La **Figure II.3** illustre que la contribution des électrons de l'atome j à la diffraction décroît progressivement à mesure que l'angle θ augmente.

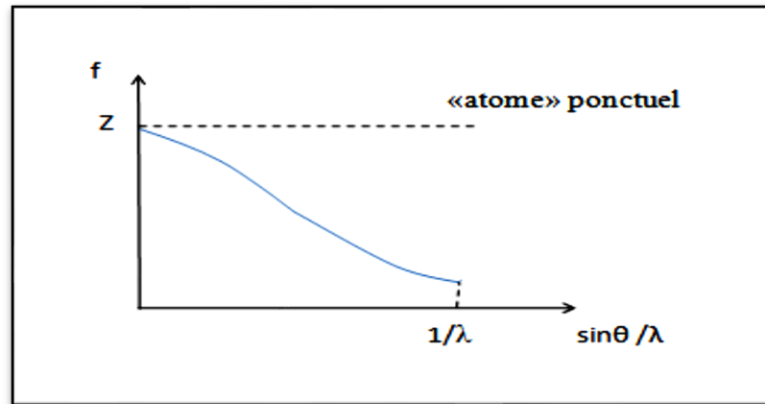


Figure II.3. Variation du facteur de diffusion avec l'angle de diffraction.

II.1.1.2. Corrections apportées aux intensités mesurées

Avant leur utilisation dans les étapes de résolution et d'affinement structural, les intensités brutes des réflexions doivent être corrigées. À ce stade, plusieurs ajustements sont généralement réalisés : la correction de Lorentz (L), qui tient compte de la géométrie du dispositif de collecte des données, et la correction de polarisation (P), destinée à considérer le fait qu'un faisceau de rayons X initialement non polarisé peut acquérir une polarisation partielle lors de la réflexion.

Une correction liée à l'absorption est également souvent nécessaire, en particulier dans le cas des structures inorganiques. Enfin, d'autres ajustements peuvent être appliqués, comme la correction d'extinction, dépendant des caractéristiques propres de l'échantillon.

II.1.1.3. Enregistrement des données de diffraction des rayons X

II.1.1.3. 1. Diffractomètre

La collecte des données de diffraction est effectuée à l'aide d'un diffractomètre automatique **Philips Enraf Nonius II** à quatre cercles, équipé d'un détecteur bidimensionnel de type CCD (**Figure II.4**). L'appareil comprend un générateur à tube scellé (3 kW, foyer fin, anticathode en molybdène, $\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$), un goniomètre à quatre cercles Nonius Kappa CCD, un monochromateur en graphite ainsi qu'un système de détection CCD. De plus, un dispositif de refroidissement par flux d'azote liquide (Cryostream) permet l'acquisition de données aussi bien à basse qu'à haute température.

L'enregistrement des intensités diffractées repose sur plusieurs composants essentiels :

- **Production des rayons X**

Un tube à anticathode de molybdène produit le faisceau de rayons X, lequel est ensuite monochromatisé par une lame de graphite puis collimaté. La section du faisceau, de l'ordre du mm^2 , constitue un facteur limitant, puisque le cristal analysé doit être entièrement irradié par ce faisceau.

- **Détecteur**

Les rayons X diffractés sont mesurés par un compteur à scintillations monté sur un axe vertical correspondant à l'angle θ .

- **Le goniomètre à 4 cercles**

Le cristal est fixé sur une tête goniométrique, puis centré à l'aide d'une lunette munie d'un micromètre. Le goniomètre permet quatre mouvements de rotation autour d'un même centre : trois rotations (ω, χ, ϕ) pour ajuster l'orientation du cristal, et une rotation (2θ) liée au détecteur (**Figure II.5**). Ces mouvements assurent la mise en position des plans réticulaires, quelle que soit leur orientation, afin de respecter la condition de Bragg :

$$n \cdot \lambda = 2d \sin\theta \qquad \text{II.6}$$

La conception de haute précision du dispositif garantit que les quatre axes de rotation convergent dans une sphère de diamètre inférieur à $10 \mu\text{m}$. Une fois le cristal positionné et aligné avec le faisceau incident, un balayage angulaire est effectué sur les plages définies par l'utilisateur pour ω, χ et ϕ .

- **Système de collecte des données**

L'acquisition est pilotée par un ordinateur Microvax II, doté de logiciels spécialisés qui assurent à la fois le contrôle des rotations et le stockage des données sur disque dur.

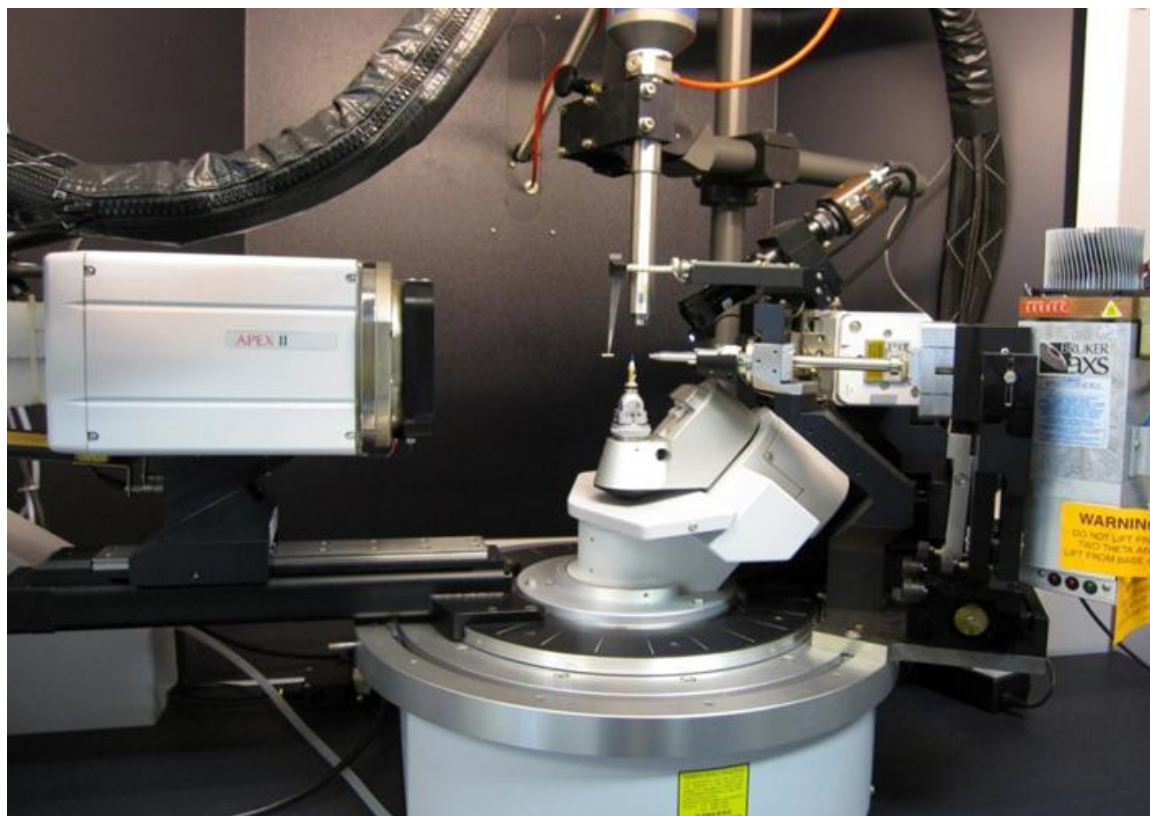


Figure II.4 : Diffractomètre automatique à 4-cercles.

Le diffractomètre peut tourner autour de quatre axes ;

- (1) ω autour de l'axe de la tête du goniomètre.
- (2) ϕ autour de l'axe vertical
- (3) χ autour de l'axe kappa, qui forment un angle variable par rapport à l'axe vertical ω .
- (4) 2θ , le détecteur peut être tourné autour d'une verticale d'un angle de 2θ .

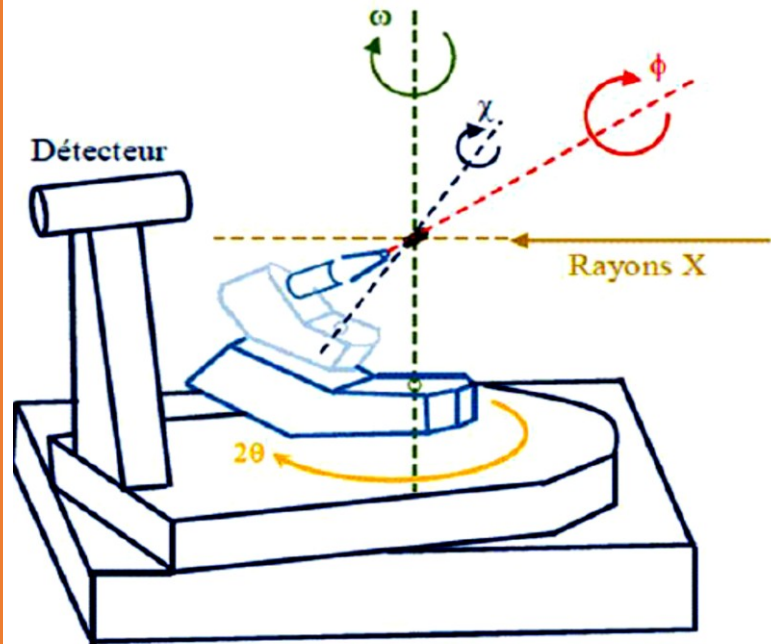


Figure II.5. Principe d'un diffractomètre à quatre cercles avec la construction kappa illustrée.

II.1.1.3. 2. Choix du monocristal

L'élaboration de nouveaux matériaux exige souvent une étude approfondie de l'état solide, dans laquelle la radiocristallographie joue un rôle essentiel pour la détermination de la structure atomique. Une telle analyse ne peut cependant être réalisée avec précision qu'à partir d'échantillons monocristallins. Avant d'entreprendre la résolution structurale, il est donc nécessaire de vérifier si le composé cristallise sous forme de monocristal et si celui-ci présente une taille adéquate : il doit être assez grand pour fournir des intensités diffractées mesurables avec fiabilité, mais pas trop volumineux afin de limiter les effets d'absorption. Le choix du cristal se fait ainsi en fonction de ses dimensions et de sa morphologie, qui doivent être régulières. La **Figure II.6** illustre le microscope utilisé pour la sélection du monocristal.



Figure II.6. Microscope optique binoculaire pour le choix du monocristal.

II.1.1.3.3. Stockage des résultats de la collection de données

L'étude du monocristal est réalisée à l'aide d'un diffractomètre automatique à quatre cercles, piloté par le logiciel **Enraf-Nonius CAD-4 Express**. Ce logiciel permet le centrage du cristal, la détermination et l'affinement de la maille cristalline, ainsi que la mesure automatique des intensités diffractées. Les données obtenues sont ensuite enregistrées dans un fichier **CAD4.DAT**, contenant les paramètres cristallographiques essentiels.

II.1.1.4. La théorie de la résolution structurale

L'objectif de cette investigation est de déterminer les positions atomiques dans la maille cristalline. Le repérage de ces atomes conduit à la reconstitution de l'architecture moléculaire, permettant ainsi d'accéder aux longueurs de liaisons et aux angles qu'elles forment. Cette analyse, qui vise à décrire la structure de la matière à l'échelle atomique, est connue sous le nom de résolution structurale [2].

L'expérience de diffraction des rayons X fournit des réflexions dont l'amplitude $I_{hkl} = (|F_{hkl}|^2)$ est reliée à la fonction de densité électronique par la relation [3]:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{v} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad \text{II.7}$$

Où v est le volume de la maille élémentaire.

Le facteur de structure F_{hkl} est une grandeur complexe. En désignant par φ_{hkl} sa phase, la densité électronique peut s'écrire :

$$\rho(xyz) = \frac{1}{v} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{hkl}| e^{[\varphi_{hkl} - 2\pi i(hx + ky + lz)]} \quad \text{II.8}$$

Cependant, l'expérience ne fournit que les modules des facteurs de structure, sans information sur leurs phases. L'impossibilité de déterminer directement ces phases rend le calcul de la densité électronique insoluble à partir des seules données expérimentales. Ce problème, appelé *problème de la phase*, constitue un défi majeur en cristallographie. Pour y remédier, diverses méthodes de calcul des phases ont été développées. Elles sont aujourd'hui largement automatisées, au point que de nombreux programmes fonctionnent comme de véritables « boîtes noires » : les données brutes sont introduites d'un côté et une structure partiellement résolue apparaît de l'autre [4-5].

Dans le cas des monocristaux organiques, la méthode la plus couramment employée pour résoudre la structure est celle des méthodes directes.

❖ Les méthodes directes

Les méthodes directes offrent une bonne approximation des phases des facteurs de structure. Également qualifiées des méthodes mathématiques, elles reposent sur des calculs statistiques et probabilistes. La détermination des phases permet ensuite de calculer la densité électronique et de localiser les positions atomiques. Ces méthodes reposent sur quelques hypothèses fondamentales :

- ✚ La densité électronique est positive en tout point de l'espace ;
- ✚ Les atomes constituent des entités distinctes ;
- ✚ La densité électronique présente des maxima marqués aux positions atomiques ;
- ✚ Les amplitudes des facteurs de structure contiennent indirectement des informations sur leurs phases.

Elles exploitent notamment les grandeurs **U** et **E**, directement reliées aux facteurs de structure :

$$U(hkl) = \frac{F_{hkl}}{\sum_j^n f_j} \quad \text{II.9}$$

$$|E(hkl)|^2 = \frac{F_{hkl}}{\sum_j^n f_j} \quad \text{II.10}$$

U : est le facteur de structure unitaire,

E : le facteur de structure normalisé,

n : le nombre d'atomes dans la maille,

f_j : le facteur de diffusion de l'atome j ,

Ces méthodes permettent de localiser les atomes principaux de la structure. Les atomes restants sont identifiés par la synthèse de Fourier par différence itérative, calculée selon la relation suivante :

$$\rho_{obs} - \rho_{cal} = \frac{1}{v} \sum_h \sum_k \sum_l [|F_{obs}| - |F_{cal}| e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}] \quad \text{II.11}$$

où :

- ρ_{cal} représente la densité électronique calculée à partir des positions atomiques déjà déterminées (facteurs de structure calculés F_{cal}).
- ρ_{obs} : est la densité électronique déduite des facteurs de structure observés (F_{obs}).

II.1.1.5. Théorie de l'affinement structural

L'affinement d'une structure cristallographique repose sur la méthode des moindres carrés, utilisée pour ajuster un modèle théorique aux observations expérimentales. Dans ce contexte, on se trouve face à un système comportant p inconnues et n équations, avec $n > p$. Selon le principe de Legendre, la meilleure solution est celle qui minimise la somme des carrés des écarts :

$$S = \sum_i \omega_i [|F_o|_i - K |F_c|_i]^2 \quad \text{II.12}$$

Où :

ω_i est le poids associé à la réflexion i ,

F_o et F_c représentent respectivement les facteurs de structure observés et calculés,

K est un facteur d'échelle permettant d'ajuster F_o et F_c ,

En pratique, la pondération est souvent définie par $\frac{1}{\sigma^2(F)}$ où $\sigma(F)$ désigne l'erreur associée à la mesure de $|F|$. Ainsi, plus l'incertitude est faible, plus la réflexion correspondante est valorisée dans l'affinement.

Lorsque l'on mesure n facteurs de structure F_i qui dépendent de p paramètres (x_j, y_j, z_j, \dots), le facteur de structure peut être exprimé comme une combinaison linéaire de ces paramètres, chaque intensité mesurée étant entachée d'une erreur e_i [6]. On obtient alors un système d'équations du type :

$$\left. \begin{aligned} F_1 + e_1 &= a_1 \cdot x + b_1 \cdot y + c_1 \cdot z + \dots \\ F_i + e_i &= a_i \cdot x + b_i \cdot y + c_i \cdot z + \dots \\ F_n + e_n &= a_n \cdot x + b_n \cdot y + c_n \cdot z + \dots \end{aligned} \right\} \quad \text{II.13}$$

Selon la méthode des moindres carrés, les meilleures valeurs de x , y , z , ... sont celles qui minimisent la fonction :

$$\sum_{i=1}^N e_i^2 = \sum_{i=1}^N (a_i x + b_i y + c_i z - F_i)^2 \quad \text{II.14}$$

La minimisation conduit au système d'équations normales :

$$\frac{\partial \sum_1^N e_i^2}{\partial x} = \frac{\partial \sum_1^N e_i^2}{\partial y} = \frac{\partial \sum_1^N e_i^2}{\partial z} = \dots = 0 \quad \text{II.15}$$

Développons : $\sum_1^N e_i^2$

$$\sum_1^N e_i^2 = \sum_1^N (a_i^2 x^2 + 2a_i b_i x y + a_i c_i z + \dots - 2a_i F_i + \dots) \quad \text{II.16}$$

Par conséquent :

$$\frac{\partial \sum_1^N e_i^2}{\partial x} = \sum_1^N (2e_i^2 x^2 + 2a_i b_i y + 2a_i c_i z + \dots - 2a_i F_i - \dots + \dots) = 0 \quad \text{II.17}$$

$$= (\sum_1^N a_i^2) \cdot x + (\sum_1^N a_i b_i) \cdot y + (\sum_1^N a_i c_i) \cdot z \quad \text{II.18}$$

$$= \sum_1^N a_i F_i \quad \text{II.19}$$

Le même calcul est effectué pour développer les équations similaires pour les autres variables,

y et z .

Nous obtenons p équations linéaires à p inconnues dont la résolution conduit aux paramètres recherchés. Cette méthode ne peut pas être appliquée directement au facteur de structure puisque F_{hkl} n'est pas une fonction linéaire des coordonnées x_j , y_j , z_j des atomes. Par contre F_{hkl} peut être développé en série de *Taylor*. Pour chacune des variables, une relation linéaire est obtenue entre F_{hkl} et les écarts entre les positions calculées et les positions réelles[6].

Au cours de l'affinement, il est indispensable de vérifier que :

- Les distances interatomiques et les angles de liaison sont cohérents avec les règles de la stéréochimie, les ellipsoïdes d'agitation thermique ont des volumes compatibles avec ceux des atomes voisins.
- L'évolution de l'affinement est suivie à l'aide de facteurs de fiabilité ($R_1, \omega R_1$) et du facteur de qualité GooF (Goodness of Fit).

➤ Facteurs de fiabilité

L'affinement cherche à minimiser la fonction :

$$\sum \omega (|F_{obs}| - |F_{cal}|)^2 \quad \text{II.20}$$

Avec :

F_{obs} : facteur de structure observé,

F_{cal} : facteur de structure calculé,

ω : pondération associée.[7].

Les indices de fiabilité sont définis comme suit :

$$R = \left\{ \frac{\sum (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{\sum |F_{obs}|^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{II.21}$$

$$R_{\omega} = \left\{ \frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{\sum \omega |F_{obs}|^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{II.22}$$

Plus ces valeurs sont proches de zéro, plus l'ajustement entre modèle et expérience est satisfaisant.

➤ L'estimation du facteur de variance de GooF

Pour évaluer la pertinence de la pondération et la qualité globale de l'affinement, on utilise le facteur de variance GooF, défini par :

$$S = \left\{ \frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{n-p} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{II.23}$$

Où n est le nombre de réflexions et p le nombre de paramètres affinés.

Une valeur de S proche de 1 indique un affinement de bonne qualité.

II.1.2. Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge constitue une technique d'analyse essentielle permettant d'identifier la nature des liaisons chimiques présentes dans une molécule [8]. Certaines vibrations, appelées *fréquences de groupe*, sont en effet caractéristiques de la présence de groupements fonctionnels spécifiques. La mécanique vibratoire permet de prédire ces fréquences à partir des constantes de force associées aux différentes liaisons [9]. Ainsi, la spectroscopie IR représente un outil puissant de caractérisation, offrant des informations précises sur l'identité des groupements moléculaires, leur conformation et leurs éventuelles interactions [10].

Dans cette méthode, l'échantillon est exposé à un rayonnement électromagnétique correspondant au domaine de l'infrarouge moyen ($2,5 \mu\text{m} < \lambda < 50 \mu\text{m}$). Le champ électrique de l'onde incidente interagit avec le moment dipolaire des entités moléculaires. Lorsque la fréquence du rayonnement coïncide avec celle d'un mode vibratoire propre, une absorption d'énergie se produit, entraînant la mise en vibration des liaisons concernées. La position des bandes d'absorption dépend ainsi de la nature de la liaison, de la masse des atomes impliqués et de l'environnement chimique local.

Dans le cadre de ce travail, les spectres IR ont été enregistrés entre 4000 et 400 cm^{-1} à l'aide d'un spectromètre JASCO FT/IR-4210. Les mesures ont été effectuées en préparant les échantillons sous forme de pastilles de bromure de potassium (KBr).

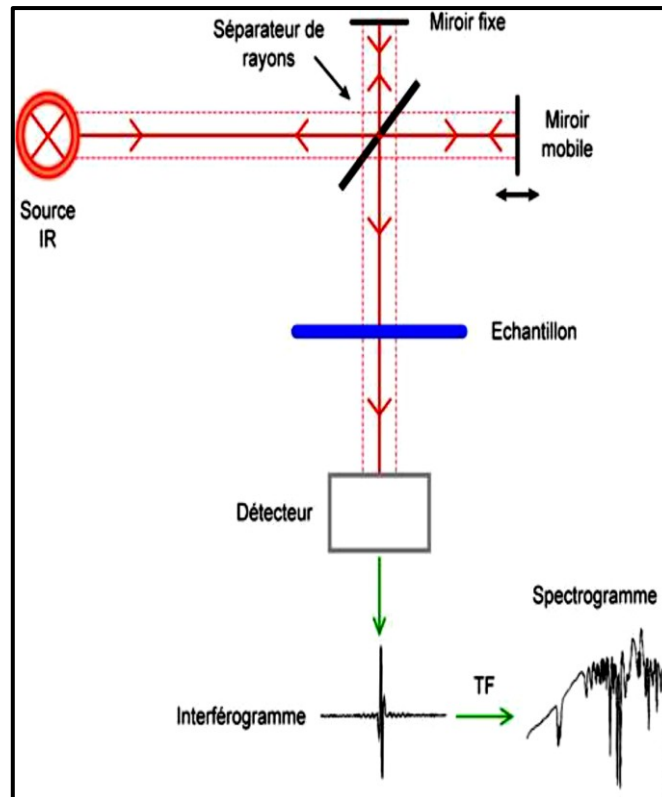


Figure II.7. Schéma de principe de l'analyse par spectroscopie infrarouge.

II.1.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La spectroscopie RMN repose sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques, notamment l'hydrogène (^1H) et le carbone (^{13}C). Ces noyaux possèdent un spin nucléaire qui se comporte comme un petit aimant, leur conférant un moment magnétique nucléaire. Lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique externe, plusieurs orientations deviennent possibles, correspondant à des niveaux d'énergie distincts : l'état parallèle au champ (faible énergie) et l'état antiparallèle (énergie plus élevée).

L'écart énergétique ΔE entre ces niveaux est proportionnel à l'intensité du champ appliqué. Une transition entre les deux états peut être induite par un rayonnement électromagnétique de fréquence ν , selon la relation $\Delta E = h\nu$.

Sous l'effet du champ externe, les électrons circulent autour des noyaux et génèrent un champ magnétique local. Celui-ci peut renforcer le champ appliqué (*déblindage ou unshielding*) ou au contraire le contre balancer (*blindage ou shielding*). Le déplacement des signaux RMN dépend donc fortement de

l'environnement électronique des noyaux, de la structure moléculaire et de la présence éventuelle d'électrons π ou non liants.

Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm), par rapport à un standard de référence. Le tétraméthylsilane (TMS) est couramment utilisé en raison de son inertie chimique et de sa symétrie moléculaire. Son spectre se limite à un unique signal net à 0 ppm, ce qui permet de calibrer facilement l'échelle chimique et de situer les autres signaux du spectre.

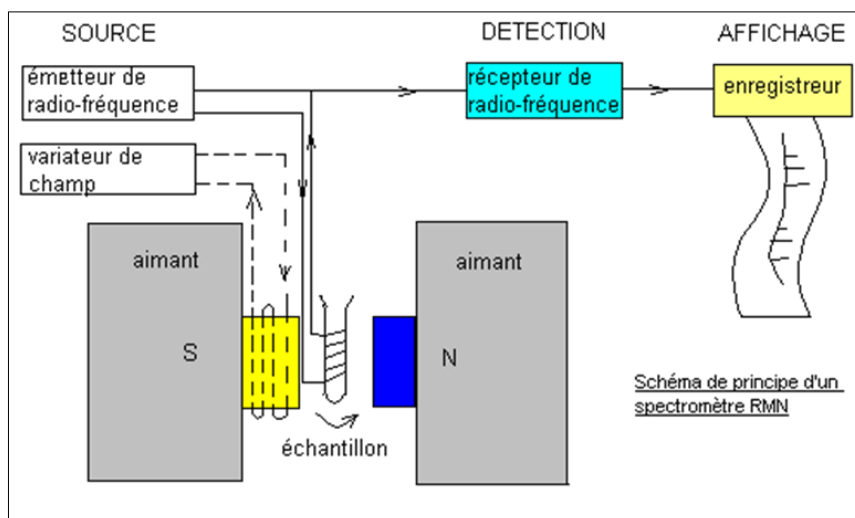


Figure II.8. Principe de fonctionnement d'un spectromètre RMN.

II.1.4. Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie d'absorption UV-Visible est une technique couramment utilisée en laboratoire, reposant sur la capacité des molécules à absorber des radiations lumineuses de longueurs d'onde spécifiques. La région spectrale explorée s'étend généralement de 200 à 800 nm. Cette méthode est particulièrement adaptée à l'étude des structures électroniques des composés insaturés ainsi qu'à l'évaluation de l'étendue de leur conjugaison. Le spectrophotomètre UV-Visible permet ainsi de déterminer l'absorbance d'une solution homogène, soit à une longueur d'onde précise, soit sur une plage spectrale définie.

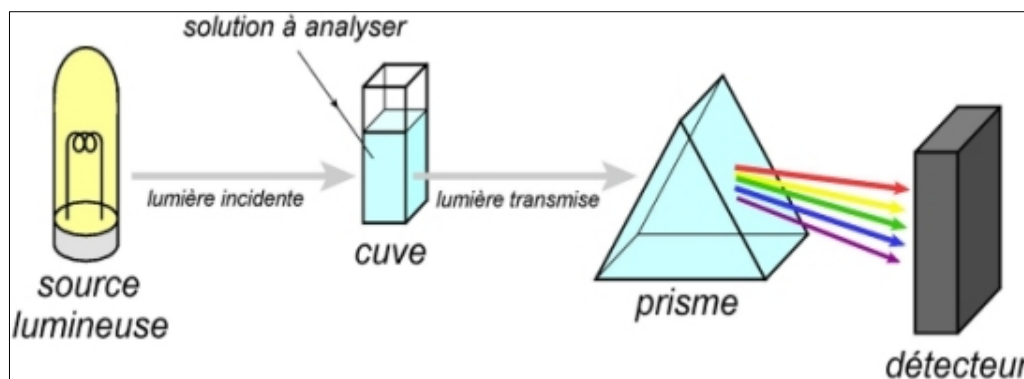


Figure II.9. Principe de Spectroscopie UV-Visible.

Lors de l'absorption d'un quantum d'énergie, des électrons effectuent une transition depuis une orbitale moléculaire liante vers une orbitale moléculaire antiliante vide. Ce processus génère un spectre électronique, dans lequel chaque bande d'absorption, observée dans le domaine UV-Visible, se caractérise par sa longueur d'onde maximale (λ_{\max} , en nm) et par son intensité, représentée par le coefficient d'extinction molaire (ϵ_{\max}).

II.2. Modélisation moléculaire

La conception et la mise au point de nouveaux composés chimiques s'accompagnent fréquemment d'études de modélisation moléculaire. Cette approche consiste à représenter et à manipuler les propriétés, les structures et les réactions chimiques sous forme de modèles en deux ou trois dimensions. Elle repose sur l'utilisation de méthodes de calcul théoriques telles que la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire, ainsi que la mécanique quantique *ab initio* ou semi-empirique qui permettent à la fois d'optimiser la géométrie moléculaire et d'évaluer diverses propriétés physico-chimiques. Associée aux représentations graphiques des stéréochimies, la modélisation moléculaire constitue un outil puissant pour interpréter les phénomènes physico-chimiques, proposer de nouvelles expériences et analyser les résultats avec un regard complémentaire aux approches expérimentales classiques.

D'un point de vue théorique, deux grandes familles de méthodes sont employées. Les méthodes de mécanique moléculaire servent essentiellement à optimiser la géométrie des molécules sans prendre en compte la distribution électronique. Les méthodes dites quantiques, quant à elles, intègrent explicitement les électrons du système et se déclinent en différentes approches : les méthodes semi-empiriques, les

calculs ab initio de type Hartree–Fock (HF) et post-HF, ainsi que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

II.2.1. Equation de Schrödinger

La chimie quantique repose sur l'application de méthodes fondées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. Celle-ci s'exprime sous la forme :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{II.24}$$

Où \hat{H} désigne l'hamiltonien non relativiste, E l'énergie totale et Ψ la fonction d'onde du système. La résolution de cette équation permet, en principe, d'accéder à l'ensemble des propriétés du système étudié.

Dans le cas d'un système composé de n électrons et de N noyaux, l'hamiltonien écrit dans le repère du centre de masse est donné par [11] :

$$H = T_n + T_e + V(\vec{r}, \vec{R}) \quad \text{II.25}$$

Où T_n et T_e correspondent respectivement aux énergies cinétiques des noyaux et des électrons, et

$V(\vec{r}, \vec{R})$ représente le potentiel électrostatique, dépendant des positions électroniques \vec{r} et nucléaires \vec{R} .

Le potentiel peut être décomposé en trois contributions principales :

$$V = V_{ee} + V_{en} + V_{nn} \quad \text{II.26}$$

Qui décrivent respectivement les interactions électron–électron, électron–noyau et noyau–noyau.

L'expression détaillée de l'hamiltonien est la suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{k=1}^n \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kA}} + \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \sum_{k \neq l}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \sum_{B \neq A}^N \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} \quad \text{II.27}$$

Où \hbar est la constante de Planck réduite ($\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1,11265 \times 10^{-34} J^{-1} C^2 m^{-1}$), ∇^2 est l'opérateur Laplacien ($\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$), Z_A la charge nucléaire et R_{AB} la distance entre deux noyaux.

La résolution exacte de cet hamiltonien n'est possible que pour les systèmes monoélectroniques. Pour les molécules polyélectroniques, diverses approximations sont nécessaires, parmi lesquelles

l'approximation de Born–Oppenheimer (séparation des mouvements nucléaire et électronique) et l'approximation orbitale [12].

II.2.2. Les approximations fondamentales

II.2.2.1. Approximation Born Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [13] repose sur la différence de masse considérable entre les électrons et les noyaux. Les électrons, beaucoup plus légers, se déplacent à une vitesse bien plus élevée que celle des noyaux. Ainsi, ils s'ajustent quasi instantanément à la position de ces derniers, qui peuvent être considérés comme immobiles dans un premier ordre d'approximation. De ce fait, le mouvement électronique se déroule dans un champ de noyaux figés [14].

Dans ce cadre, la fonction d'onde électronique $\Psi_{\text{éle}}(\vec{r}, \vec{R})$ dépend explicitement des coordonnées électroniques \vec{r} et paramétriquement des coordonnées nucléaires \vec{R} . La fonction d'onde totale du système peut alors s'exprimer comme le produit d'une fonction d'onde électronique et d'une fonction d'onde nucléaire :

$$\Psi_{(\vec{r}, \vec{R})} = \Psi_n(\vec{R}) \Psi_{\text{éle}}(\vec{r}, \vec{R}) \quad \text{II.28}$$

L'hamiltonien de l'équation (II.25) peut donc se réduire à un hamiltonien électronique :

$$\hat{H} = \hat{H}_e + \hat{H}_n \quad \text{II.29}$$

Avec :

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1} \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad \text{II.30}$$

Les solutions de l'équation de Schrödinger associée à \hat{H}_e fournissent les fonctions d'onde électroniques Ψ_e et les énergies électroniques E_e . L'énergie totale du système se décompose alors en une contribution électronique et une contribution nucléaire.

Il convient toutefois de souligner que l'approximation de Born-Oppenheimer n'est valable que lorsque les couplages entre mouvements électroniques et nucléaires restent négligeables.

II.2.2.2. Approximation orbitale

La fonction d'onde électronique Ψ_e (désignée par la suite simplement par Ψ) dépend des coordonnées de l'ensemble des électrons du système. Pour un système contenant $2n$ électrons (le choix de $2n$ étant fait ici par commodité), Ψ est donc une fonction de $2n \times 3$ variables, généralement notée $\Psi(1,2, \dots, 2n)$.

Introduite par Hartree en 1928 [15], l'approximation orbitalaire consiste à factoriser la fonction d'onde totale $\Psi(1,2, \dots, 2n)$ en un produit de fonctions monoélectroniques :

$$\Psi(1,2, \dots, 2n) = \prod_{i=1}^{2n} \phi_i(i) \quad \text{II.31}$$

Où l'indice i représente l'orbitale occupée par l'électron i .

Ce modèle correspond à une approximation de particules indépendantes, dans laquelle chaque électron évolue dans un champ moyen engendré par les noyaux et par la densité électronique moyenne des autres électrons. Ainsi, chaque électron ne « ressent » les autres qu'en moyenne, ce qui constitue une approximation simplificatrice.

Cependant, la fonction d'onde obtenue sous cette forme ne respecte pas le principe d'exclusion de **Pauli**. Pour y remédier, la fonction d'onde est réécrite sous la forme d'un déterminant de Slater, construit à partir d'un ensemble de n spin-orbitales, où chaque orbitale spatiale est associée aux deux états de spin possibles.

Le problème fondamental devient alors la détermination des spin-orbitales optimales permettant d'approcher au mieux la fonction d'onde du système à n électrons. Comme la résolution exacte de l'hamiltonien électronique demeure hors de portée des méthodes numériques, des approximations supplémentaires sont nécessaires. Celles-ci conduisent principalement à deux grandes approches : la méthode Hartree-Fock et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [16].

II.2.2.3. Approximation de LCAO–MO

La méthode LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) repose sur l'idée que chaque orbitale moléculaire (OM) peut être exprimée comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (OA). On choisit pour cela une base d'orbitales atomiques χ_μ de dimension M . Ainsi, les orbitales moléculaires doublement occupées s'écrivent sous la forme :

$$\psi_i = \sum_{\mu}^M C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad i=1, 2, 3, \dots, M, \quad \text{II.32}$$

Où $C_{\mu i}$ sont les coefficients de développement déterminant la contribution de chaque orbitale atomique à l'orbitale moléculaire ψ_i .

Le calcul des orbitales moléculaires se ramène donc à la détermination de ces coefficients $C_{\mu i}$. Une fois obtenues, les solutions de l'équation à N électrons peuvent être représentées par un déterminant de Slater, construit à partir des N/2 orbitales moléculaires de plus basse énergie [17].

II.2.3. Fonctions de base

Les méthodes ab initio en chimie quantique permettent d'obtenir des informations précises sur les systèmes moléculaires en résolvant directement l'équation de Schrödinger, sans recours à des paramètres empiriques ni à des données expérimentales. Cependant, une approximation incontournable réside dans l'introduction d'un ensemble de fonctions de base.

En pratique, les orbitales moléculaires de Hartree-Fock (**Equation II.31**) sont exprimées comme une combinaison linéaire de fonctions monoélectroniques, souvent appelées orbitales atomiques de base. Ces fonctions de base jouent un rôle crucial car elles influencent directement la précision des résultats obtenus et le coût computationnel des calculs. Leur choix repose donc sur un compromis entre qualité de la description et rapidité de convergence.

Deux grandes familles de fonctions de base sont couramment utilisées dans les calculs de structure électronique :

- ✚ Les orbitales de type Slater (STO, Slater Type Orbitals) [18], qui reproduisent fidèlement la décroissance exponentielle des orbitales atomiques réelles.
- ✚ Les orbitales de type Gaussienne (GTO, Gaussian Type Orbitals) [19], privilégiées dans les calculs numériques pour leur efficacité, car elles simplifient considérablement le traitement mathématique des intégrales.

II.2.3.1. Les orbitales de type Slater (STO)

Les orbitales de type Slater (STO) sont définies par une fonction composée d'une partie radiale, qui décrit l'extension de l'orbitale, et d'une partie angulaire, qui en définit la forme (**Equation II.33**).

$$\Phi_{\zeta,n,l,m}(\vec{r}, \theta, \varphi) = N \cdot r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad \text{II.33}$$

Ici, la partie radiale $r^{(n-1)} e^{(-\zeta r)}$ dépend de la distance r à l'origine de la fonction (généralement le noyau). Le paramètre ζ correspond à l'exposant orbital, tandis que n est le nombre quantique principal. La partie angulaire Y_{lm} est associée aux nombres quantiques azimutal l et magnétique m . La constante de normalisation N est choisie de manière à assurer que l'intégrale du carré de la fonction soit égale à l'unité. Pour une orbitale $1s$, la partie angulaire et le facteur $r^{(n-1)}$ sont réduits à l'unité. Après normalisation, l'expression devient :

$$\Phi_{1s} = \left(\frac{\zeta 1s}{\pi}\right)^3 e^{(-\zeta 1s r)} \quad \text{II.34}$$

Il est important de noter que les STO ne possèdent pas de nœuds radiaux, contrairement aux orbitales atomiques réelles. Ces nœuds doivent donc être reproduits par des combinaisons linéaires de plusieurs STO. Toutefois, en pratique, les STO sont peu employés dans les calculs de structure électronique, car l'évaluation des intégrales biélectroniques qu'ils impliquent est particulièrement complexe et lourde sur le plan computationnel.

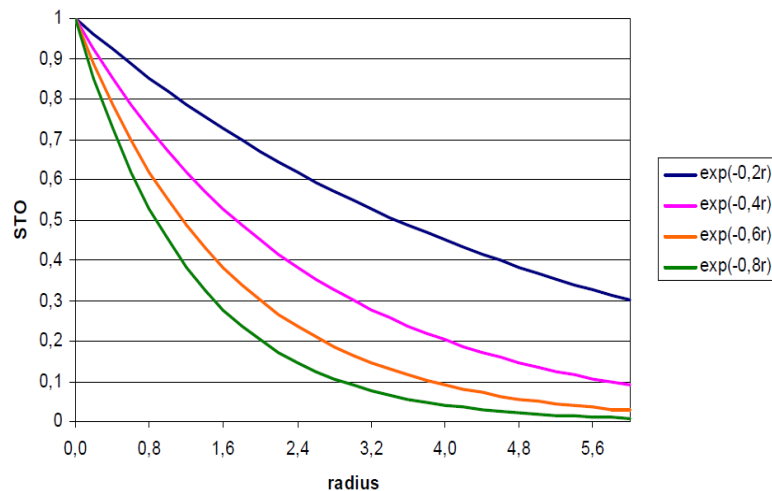


Figure II.10. Les orbitales de type Slater (STO).

II.2.3.2. Les orbitales de type Gaussienne ou GTO

Les orbitales de type gaussienne (GTO) sont, comme les STO, constituées d'une partie radiale et d'une partie angulaire. Cependant, leur dépendance vis-à-vis de la distance r est différente, comme indiqué dans l'équation (II.35) :

$$g = N \cdot e^{(-\alpha r^2)} x^a \cdot y^b \cdot z^c \quad \text{II.35}$$

La décroissance radiale est ici gouvernée par la fonction $e^{(-\alpha r^2)}$, où α représente l'exposant orbital. La constante de normalisation N joue le même rôle que pour les STO, garantissant que la fonction soit correctement normalisée.

La partie angulaire est exprimée en coordonnées cartésiennes par les puissances a , b et c de x , y et z . La somme de ces exposants, $L=a+b+c$, définit le moment angulaire de la fonction de base :

- $L=0$: orbitale de type s ,
- $L=1$: orbitale de type p ,
- $L=2$: orbitale de type d ,
- $L=3$: orbitale de type f ,
- $L=4$: orbitale de type g , etc.

Dans le cas particulier d'une fonction gaussienne simple décrivant une orbitale de type $1s$, l'expression normalisée prend la forme :

$$g = \left(\frac{2\alpha_{1s}}{\pi} \right)^{3/4} \cdot e^{(-\alpha r^2)} \quad \text{II.36}$$

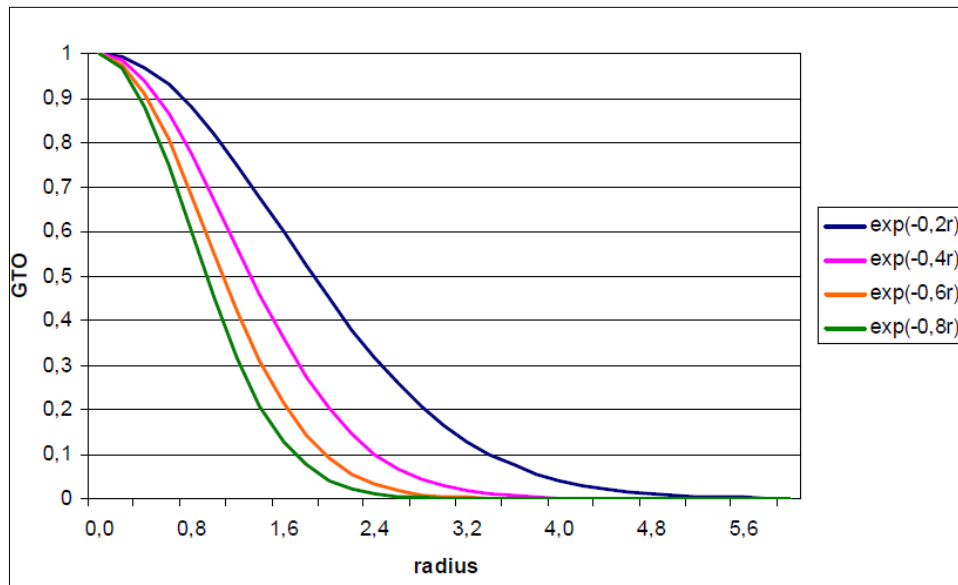


Figure II.11. Les orbitales de type Gaussienne (GTO).

Les orbitales de type gaussienne (GTO) sont particulièrement adaptées aux calculs de structure électronique, car le traitement des intégrales biélectroniques s'y révèle beaucoup plus simple que dans le cas des STO. En effet, toutes les intégrales nécessaires dans la méthode LCAO peuvent être exprimées au moyen de formules analytiques relativement directes [19].

Une comparaison entre les deux types d'orbitales met en évidence deux différences fondamentales :

1. Au voisinage du noyau ($r = 0$) : les STO présentent une singularité conforme à la réalité physique, tandis que les GTO adoptent un comportement non physique dans cette région.
2. À grande distance ($r \rightarrow \infty$) : les STO décroissent de manière exponentielle, décrivant correctement l'éloignement de l'électron, alors que les GTO diminuent trop rapidement, ce qui altère la description de la queue radiale.

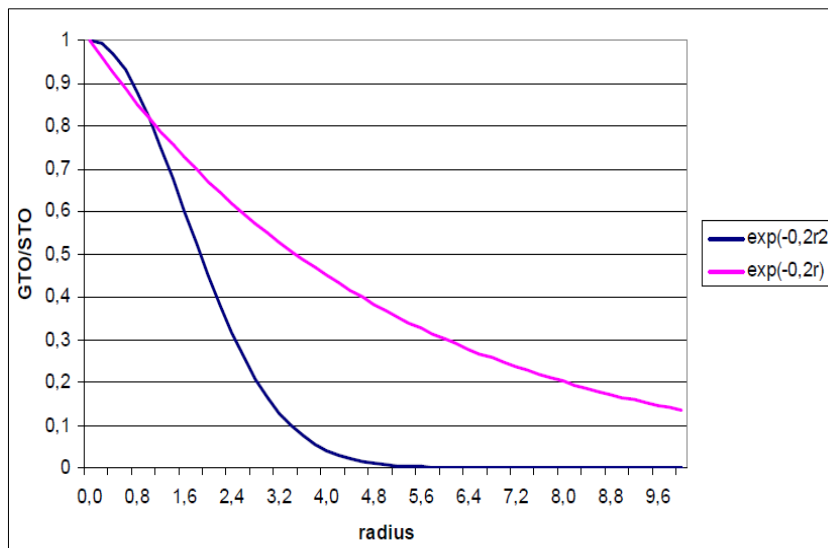


Figure II.12. STO vs GTO.

II.2.3.3. Orbitales contractées de type gaussien

Les fonctions gaussiennes primitives, telles que définies par l'équation (II.36), ne reproduisent pas correctement l'extension spatiale ni la présence de nœuds caractéristiques des orbitales atomiques. Pour pallier cette limitation, on utilise des orbitales contractées, construites comme une combinaison linéaire de plusieurs fonctions gaussiennes primitives.

Dans cette approche, les orbitales de Slater (STO) sont approximées par une somme pondérée de fonctions gaussiennes (GTO). Le modèle le plus simple est l'ensemble STO-3G, aussi appelé base minimale, dans lequel chaque orbitale de type Slater est représentée par la combinaison de trois gaussiennes primitives. Ainsi, la base STO-3G constitue une approximation pratique permettant d'obtenir une description simplifiée mais efficace des orbitales atomiques.

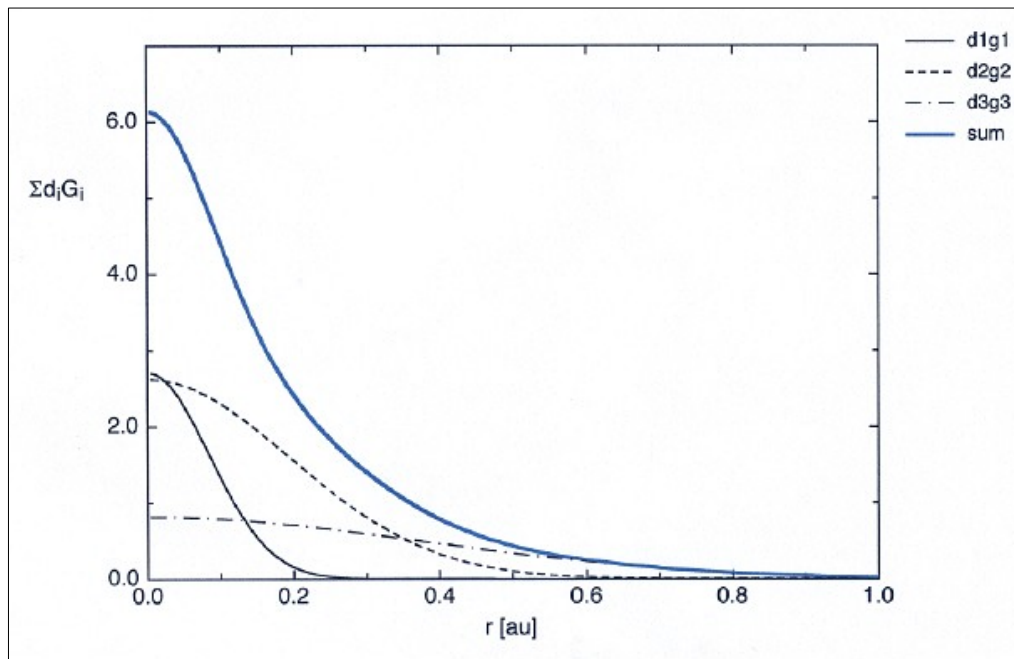


Figure II.13. L'orbitale 1S du carbone (STO-3G).

La base minimale STO-3G permet de bien décrire la décroissance de la densité électronique à grande distance du noyau ($r \rightarrow \infty$). En revanche, sa précision reste limitée pour caractériser le comportement de la fonction d'onde au voisinage immédiat du noyau ($r \rightarrow 0$). Pour pallier cette insuffisance, plusieurs ensembles de bases gaussiennes élargies ont été développés, différant par le nombre de fonctions contractées et par les coefficients de contraction employés.

Dans ce contexte, une fonction gaussienne contractée (CGTO) est définie comme une combinaison linéaire de plusieurs fonctions gaussiennes primitives (PGTO). Parmi les extensions les plus utilisées figurent les bases dites Split-Valence (SV), qui consistent à enrichir spécifiquement la couche de valence tout en conservant une description minimale pour les couches internes.

Afin d'améliorer encore la qualité des résultats, on ajoute généralement des fonctions de polarisation, qui permettent de décrire les déformations du nuage électronique par rapport à la symétrie sphérique idéale de l'atome.

Ces ensembles de bases, souvent regroupés sous l'appellation bases de Pople [20], [21], se déclinent selon leur niveau de précision :

- ♣ **n-ijG** : bases Double Zeta (DZ) pour la valence.
- ♣ **n-ijkG** : bases Triple Zeta (TZ) pour la valence.

Ici, n désigne le nombre de primitives décrivant les orbitales internes, tandis que i, j, k correspondent au nombre de primitives affectées aux orbitales de valence.

Exemples:

- La base 3-21G est une Split Valence – Double Zeta (SV-DZ). Les orbitales internes y sont décrites par une contraction de trois gaussiennes, tandis que la couche de valence est divisée en deux parties : une contraction de deux primitives pour les orbitales proches du noyau et une gaussienne primitive unique pour celles plus éloignées.
- La base 6-311G correspond à une Split Valence – Triple Zeta (SV-TZ), où les orbitales internes sont représentées par six gaussiennes contractées, et les orbitales de valence par trois, une et une primitive respectivement.

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

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) vise à décrire un système quantique en utilisant comme variable fondamentale la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$. Ainsi, un problème à n électrons est étudié dans l'espace de la densité $\rho(\mathbf{r})$, de dimension 3, plutôt que dans l'espace de la fonction d'onde Ψ , dont la dimension est $3n$.

Les premières tentatives de formulation furent proposées en 1927 par *L. H. Thomas et E. Fermi*, qui exprimèrent l'énergie en fonction de la densité électronique. Dans leur approche, les interactions électroniques étaient traitées de manière classique, et l'énergie cinétique estimée sous l'hypothèse d'une densité homogène. Cette description a été améliorée en 1930 par *P. A. M. Dirac*, qui y ajouta un terme d'échange.

La DFT se distingue par le fait qu'elle se concentre sur la densité électronique, définie comme le nombre d'électrons par unité de volume dans un état donné du système électronique [22]. Cette densité constitue non seulement une grandeur théorique, mais également une observable physique, mesurable notamment par diffraction des rayons X. Elle s'exprime comme suit :

$$\rho(\vec{r}) = n \int |\Psi_i(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)|^2 d\vec{r}_n \quad \text{II.37}$$

Dans ce cadre, l'énergie totale est représentée comme une fonctionnelle de la densité électronique, $E[\rho]$. Sa détermination nécessite l'emploi de la méthode du champ auto-cohérent (Self Consistent Field, SCF).

La formulation de la DFT repose sur les deux théorèmes fondamentaux de **Hohenberg et Kohn (H-K)**, qui établissent une correspondance entre un système de n électrons non-interagissant soumis à un potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$, et la densité électronique du système réel.

L'hamiltonien d'un système à n électrons peut s'écrire :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{e-e} + V_{ext}(\vec{r}) \quad \text{II.38}$$

- Premier théorème de **Hohenberg-Kohn [22]** : pour un potentiel externe V_{ext} donné, la densité électronique détermine de façon unique l'hamiltonien, et donc l'énergie et la fonction d'onde de l'état fondamental. Autrement dit, la connaissance de la densité électronique de l'état fondamental suffit pour déduire toutes les propriétés du système. Ainsi, l'énergie fondamentale s'exprime par :

$$E_0 = E[\rho_0(\vec{r})] \quad \text{II.39}$$

- Deuxième théorème de **Hohenberg-Kohn [22]** : l'énergie de l'état fondamental est obtenue en minimisant la fonctionnelle d'énergie par rapport à la densité électronique :

$$E[\rho] \geq E_0, \quad E_0 = \min E[\rho(\vec{r})] \quad \text{II.40}$$

La fonctionnelle d'énergie totale se décompose comme suit :

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{e-e}[\rho] + \int V(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad \text{II.41}$$

Où :

- $T[\rho]$ Est la fonctionnelle de l'énergie cinétique,
- $V_{e-e}[\rho]$ Représente l'énergie de répulsion électron-électron,

- $V(\vec{r})$ Correspond au potentiel créé par les noyaux.

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn démontrent l'existence de la fonctionnelle $E[\rho]$, sans toutefois en fournir une forme analytique. Le problème central consiste donc à élaborer des approximations adaptées. En effet, l'expression de la fonctionnelle $E[\rho]$ inclut la contribution cinétique T_0 d'un système d'électrons non-interagissant ainsi que le terme coulombien classique, qui demeurent difficilement accessibles :

$$E[\rho] = T_0[\rho] + \int V(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_i)\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r}_i d\vec{r}_j + E_{XC}[\rho] \quad \text{II.42}$$

La fonctionnelle $E_{xc}[\rho]$, dite d'échange-corrélation, regroupe les effets d'échange et de corrélation, ainsi que les contributions cinétiques liées aux interactions électroniques :

$$E_{XC}[\rho] = T[\rho] - T_0[\rho] + V_{e-e}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_i)\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r}_i d\vec{r}_j \quad \text{II.43}$$

En appliquant le principe de variation avec le multiplicateur de Lagrange λ , on obtient :

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_0}{\delta \rho(\vec{r})} + V(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r} + \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \lambda \quad \text{II.44}$$

L'approche développée par **Kohn et Sham [23]** permet de transformer ce problème en considérant un système fictif d'électrons non-interagissant, évoluant dans un potentiel externe effectif $V^*(\vec{r})$.

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_0}{\delta \rho(\vec{r})} + V^*(\vec{r}) = \lambda \quad \text{II.45}$$

La comparaison des équations (II.44) et (II.45) conduit à l'expression suivante du potentiel effectif :

$$V^*(\vec{r}) = V(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r} + \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad \text{II.46}$$

La solution de (II.45) correspond à la densité électronique, calculée à partir des orbitales de **Kohn-Sham**, Φ_i obtenues via l'équation :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V^*(\vec{r})\right)\Phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i\Phi_i(\vec{r}) \quad \text{II.47}$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n |\Phi_i(\vec{r})|^2 \quad \text{II.48}$$

Ainsi, l'équation variationnelle (II.44) est reformulée en remplaçant le système réel d'électrons en interaction par un système fictif d'électrons non-interagissant soumis à un potentiel effectif $V^*(\mathbf{r})$. Les équations auto-cohérentes qui en résultent présentent une structure analogue aux équations de Hartree–Fock, mais s'en distinguent par l'introduction de la densité électronique totale dans les termes d'interaction. Les orbitales de *Kohn–Sham* Φ_i et leurs énergies associées ε_i sont essentielles à la détermination de la densité $\rho(\mathbf{r})$.

La réussite des calculs en DFT repose alors sur la connaissance de l'énergie d'échange–corrélacion $E_{xc}[\rho]$, qui se décompose en deux contributions :

$$E_{XC}[\rho] = E_X^{HF}[\rho] + E_C[\rho] \quad \text{II.49}$$

De nombreuses approximations de la fonctionnelle $E_{xc}[\rho]$ ont été proposées, et la recherche dans ce domaine demeure très active. Deux approches fondamentales se distinguent particulièrement :

- ♣ L'approximation de la densité locale (LDA),
- ♣ L'approximation du gradient généralisé (GGA).

II.2.4.1. L'approximation de la densité locale (LDA)

La fonctionnelle LDA se définit comme suit :

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} = \int \varepsilon_x[\rho(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \int \varepsilon_c[\rho(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{II.50}$$

Avec :

$$\varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) = \varepsilon_x(\rho(\vec{r})) + \varepsilon_c(\rho(\vec{r}))$$

Cette approximation est fondée à partir du modèle d'un gaz d'électrons uniforme dans tout l'espace présentant une densité $\rho(\vec{r})$, où ε_{xc} est l'énergie d'échange–corrélacion de chaque particule. La partie corrélacion ε_c est difficile à exprimer avec exactitude. Son approximation développée par *Vosko, Wilk et Nussair (VWN)* [24] est la plus performante.

L'énergie d'échange correspond à celle d'un gaz uniforme d'électrons proposée par Dirac [25] et elle est fonction de $\rho^{\frac{1}{3}}$.

L'idée de base de LDA est de simplifier le calcul de l'énergie d'échange–corrélacion en considérant des portions infinitésimales d'un gaz d'électrons homogène dont la densité est égale à la densité locale du

système inhomogène. Bien que l'hypothèse d'une densité variante lentement ne soit pas toujours valable dans la pratique, l'efficacité et le succès de la LDA dans les applications numériques en font une approche largement utilisée et acceptée pour l'étude de la structure électronique des atomes et des molécules. La fonctionnelle LDA fournit des résultats satisfaisants pour les géométries ainsi que pour les fréquences de vibration. Cependant, les distances des liaisons hydrogène sont souvent trop courtes. En plus, la LDA a tendance à surestimer les énergies des liaisons [26].

II.2.4.2. L'approximation du gradient généralisé (GGA)

La principale source d'inexactitudes dans l'approximation de la densité locale (LDA) vient de l'énergie d'échange, généralement sous-estimée, et de l'énergie de corrélation, fréquemment surestimée, bien que cette dernière contribue moins à l'énergie totale. Il est remarquable que ces erreurs opposées se compensent souvent l'une l'autre. Pour améliorer la précision des calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), il est impératif de concevoir des approximations plus précises pour la fonctionnelle d'échange-corrélation. Pour ce faire, des améliorations peuvent être obtenues en incorporant des corrections qui prennent en compte les variations locales de la densité, en particulier le gradient. Ces approximations affinées entrent dans la catégorie des approximations semi-locales et sont collectivement connues sous le nom d'approximation du gradient généralisé (GGA). Les variations semi-locales englobent à la fois les effets d'échange et de corrélation. Nous obtenons :

$$E_{xc}^{GGA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r}), \nabla \rho(\vec{r})) d\vec{r} \quad \text{II.51}$$

La fonctionnelle d'échange la plus courante est la Be88 de Becke [27]. Quant à la corrélation, il existe deux fonctionnelles largement utilisées : LYP de *Lee, Yang et Parr* [28] et PW91 de *Perdew et Wang* [29].

La fonctionnelle GGA fournit des géométries et des énergies de liaison plus précises que la fonctionnelle LDA, mais n'améliore pas le calcul des fréquences de vibration qu'avec la fonctionnelle LDA.

II.2.4.3. Introduction du terme de spin (LSDA)

La LSDA (Local Spin Density Approximation) est l'introduction de la notion de spin dans l'approximation de la LDA. La densité électronique se divisant en deux populations ρ (\uparrow) spin haut et ρ (\downarrow) spin bas, l'énergie sera alors :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho \downarrow, \rho \uparrow] = \int \varepsilon_{xc}^{hom}(\rho_{\downarrow}(r), \rho_{\uparrow}(r)) \rho(r) d^3r \quad \text{II.52}$$

L'avantage de cette approximation est qu'elle permet de décrire des systèmes placés dans un champ magnétique externe et d'accéder à la susceptibilité. La LSDA convient aussi bien aux systèmes dont la variation de la densité électronique est lente qu'aux systèmes dont la densité varie rapidement, ce qui la rend d'un usage plus fréquent que la LDA. Cependant, elle aussi surévalue les énergies de liaisons et donne des gaps trop faibles pour les semi-conducteurs et les composés isolants [30].

II.2.4.4. Les fonctionnelles hybrides

Une troisième catégorie de fonctionnelles, largement utilisée aujourd'hui, correspond aux fonctionnelles hybrides. Celles-ci consistent à combiner une proportion donnée de l'énergie d'échange Hartree-Fock avec la partie d'échange de type GGA (E_X^{GGA}), l'énergie d'échange Hartree-Fock (E_X^{HF}) pouvant être calculée de manière exacte, tandis que le pourcentage introduit reste empirique.

Parmi ces fonctionnelles, la plus répandue est B3LYP [31] le sigle « 3 » faisant référence aux trois paramètres impliqués. D'autres variantes existent, telles que B3PW91, O3LYP ou encore PBE. L'énergie totale d'échange-corrélation dans B3LYP s'exprime par la relation suivante [32] :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_{XC} + bE_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1 - c)E_C^{LSDA} \quad \text{II.53}$$

Où $a = 0,2$, $b = 0,72$ et $c = 0,81$. Ces paramètres semi-empiriques sont ajustés de manière à reproduire avec précision les chaleurs de formation d'un ensemble de molécules de référence.

La fonctionnelle B3LYP fournit des résultats particulièrement fiables pour un large éventail de systèmes. Elle réduit la contribution de l'échange de 0,20 à 0,15 [33]. Contrairement aux fonctionnelles de type GGA, elle permet également une description plus précise des propriétés magnétiques des complexes moléculaires impliquant des métaux de transition et leurs ligands.

Dans le cadre de ce travail, il convient de préciser que nous avons privilégié l'utilisation de la fonctionnelle B3LYP, en raison de sa robustesse et de sa précision.

II.2.5. Les Orbitales Naturelles de Liaison (NBO)

La méthode NBO (Natural Bond Orbital) a pour objectif de décomposer la densité électronique d'un système moléculaire afin de représenter sa structure électronique dans un cadre conceptuel proche de la théorie de Lewis [34]. Dans ce modèle, la densité électronique est localisée à la fois sur les atomes et entre eux, sous forme de doublets de cœur (CR), de doublets non-liants (LP) et de doublets de liaison (BD) correspondant au partage de deux électrons dans des orbitales hybrides.

Mathématiquement, la diagonalisation de la matrice densité d'ordre un permet d'obtenir les orbitales naturelles, qui constituent les fonctions propres de cette matrice, tandis que leurs valeurs propres associées décrivent les occupations fractionnelles de ces orbitales. Ainsi, la méthode NBO fournit une représentation pertinente pour l'évaluation des propriétés monoélectroniques.

Weinhold [34], en développant cette approche, a introduit une procédure d'analyse en trois étapes principales :

- **Formation des orbitales atomiques naturelles (NAO)** : la matrice densité d'ordre un est diagonalisée par blocs monocentriques, ce qui permet d'obtenir des orbitales atomiques naturelles, sans diagonalisation complète.
- **Orthogonalisation des NAO** : les orbitales issues de la première étape sont rendues orthogonales entre elles.
- **Construction des orbitales hybrides naturelles** : une diagonalisation des blocs bicentriques ou tricentriques est effectuée afin de générer des orbitales de type hybride.

Cette démarche conduit à une description qui s'accorde généralement avec la structure de Lewis. En effet, les blocs monocentriques dont l'occupation est $\geq 1,90$ correspondent aux orbitales de cœur ou de valence (doublets non-liants et liaisons). Les autres orbitales sont ensuite traitées par blocs bicentriques pour rendre compte des liaisons covalentes. Dans l'espace NBO, chaque orbitale de liaison doublement occupée (conforme à Lewis) est associée à une orbitale antiliante correspondante (non-Lewis).

Par ailleurs, une analyse perturbative des interactions *donneur–accepteur*, dite analyse au second ordre, peut être réalisée. Elle permet d'évaluer le transfert de stabilisation énergétique résultant de l'interaction entre une NBO occupée i (d'énergie E_i , occupation q_i) et une NBO vacante j (d'énergie E_j). Cette interaction est quantifiée en tenant compte de l'élément hors-diagonal de la matrice de Fock, $F(i,j)$, selon la relation [35] :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad \text{II.54}$$

Cette analyse permet ainsi de mettre en évidence les interactions hyperconjuguées et les transferts de charge qui participent à la stabilisation globale du système moléculaire.

Références

- [1] J.-L. Martin, A. George, *Caractérisation expérimentale des matériaux*. EPFL Press. (1998).
- [2] C. Giacovazzo, *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press. (2002).
- [3] W. Pauli, The Connection Between Spin and Statistics, *Phys. Rev.* 58 (8) (1940) 716-722. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.58.716>.
- [4] C. Giacovazzo, From a partial to the complete crystal structure, *Acta Cryst.* A39 (5) (1983) 685-692. <https://doi.org/10.1107/S0108767383001397>.
- [5] G. M. Sheldrick, Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures, *Acta Cryst.* A46 (6) (1990) 467-473. <https://doi.org/10.1107/S0108767390000277>.
- [6] R. Ouahès, *Éléments de radiocristallographie*. In *Sciences et techniques* (Toulouse). Publisud, (1990). <https://bibliotheque.utc.fr/Default/doc/SYRACUSE/171529/elements-de-radiocristallographie>.
- [7] W. Clegg, *Crystal Structure Determination*, 1st edition. Oxford: Oxford University Press. (1998).
- [8] J. R. Carruthers, D. J. Watkin, A weighting scheme for least squares refinement, *Acta Cryst.* A35 (1979) 698-699. <https://doi.org/10.1107/S0567739479001613>.
- [9] W. Brügel, A. R. Katritzky, A. J. D. Katritzky, T. H. Edwards, An Introduction to Infrared Spectroscopy, *Physics Today*. 16 (5) (1963) 76-78. <https://doi.org/10.1063/1.3050936>.
- [10] G. Herzberg, Molecular spectra and molecular structure. 2: Infrared and Raman spectra of polyatomic molecules, *Mol. Spectra Mol. Struct.* 2 (1945). <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1945msms.book.H/abstract>.
- [11] R. T. Conley, *Infrared spectroscopy*, First Edition. Allyn and Bacon, 1966.
- [12] D. A. De Vito, *Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : adsorption du méthanol sur une surface de γ -alumine : échange de molécules d'eau dans des complexes hexaaquo de rhodium (III) et iridium (III)*, PhD Thesis, University of Geneva. (2003). <https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:213>.

- [13] M. Plazanet, Structure et dynamique quantique de cristaux moléculaires : spectroscopie et modélisation numérique, These de doctorat, Université Joseph Fourier (Grenoble ; 1971-2015), (2000). <https://theses.fr/2000GRE10181>.
- [14] M. Levy, Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v -representability problem, Proc. Natl. Acad. Sci. 76 (12) (1979) 6062-6065. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.12.6062>.
- [15] M. Born, R. Oppenheimer, Zur Quantentheorie der Molekeln, Ann. Phys. 389 (20) (1927) 457-484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>.
- [16] D. R. Hartree, The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods, Math. Proc. Camb. Philos. Soc. 24 (1) (1928) 89-110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.
- [17] M. B. Hafida, Analyse de la densité électronique précise d'un composé organique à propriétés optiques non linéaires, Université de Mostaganem. (2019).
- [18] V. Fock, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. Zeitschrift für Physik. 61(1-2) (1930) 126-148. <https://doi.org/10.1007/BF01340294>.
- [19] J. C. Slater, Atomic Shielding Constants, Phys. Rev. 36 (1) (1930) 57-64. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57>.
- [20] S. F. Boys, Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system, Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci. (200) (1063) (1950) 542-554. <https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0036>.
- [21] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules, J. Chem. Phys. 54(2) (1971) 724-728. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>.
- [22] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules, J. Chem. Phys. 56 (5) (1972) 2257-2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>.

- [23] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* 136 (3B) (1964) B864-B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [24] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Can. J. Phys.* 58 (1980) 1200–1211. <https://doi.org/10.1139/p80-159>.
- [25] P.A.M. Dirac, Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom, *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* 26 (1930) 376–385. <https://doi.org/10.1017/S0305004100016108>.
- [26] H. Chermette, Density functional theory, *Coord. Chem. Rev.* 178–180 (1998) 699–721. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00179-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00179-9).
- [27] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- [28] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [29] J.P. Perdew, Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B* 33 (1986) 8822–8824. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- [30] D. Berboucha, Etude théorique et modélisation des quelques molécules biologiques actives, Thesis, (2014). <http://archives.univ-biskra.dz:80/handle/123456789/4356>.
- [31] W. Kohn, L. J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.* 140 (4A) (1965) A1133-A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [32] J. P. Perdew, Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B.* 33 (12) (1986) 8822-8824. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- [33] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields, *J. Phys. Chem.* 98 (45) (1994) 11623-11627. <https://doi.org/10.1021/j100096a001>.
- [34] F. Jensen, Introduction to computational chemistry, John wiley & sons. (2017).

[35] M. Reiher, Theoretical Study of the Fe(phen)₂(NCS)₂ Spin-Crossover Complex with Reparametrized Density Functionals, *Inorg. Chem.* 41(25) (2002) 6928-6935. <https://doi.org/10.1021/ic0258911>.

Chapitre III

Études structurales et spectroscopiques du composé



Introduction

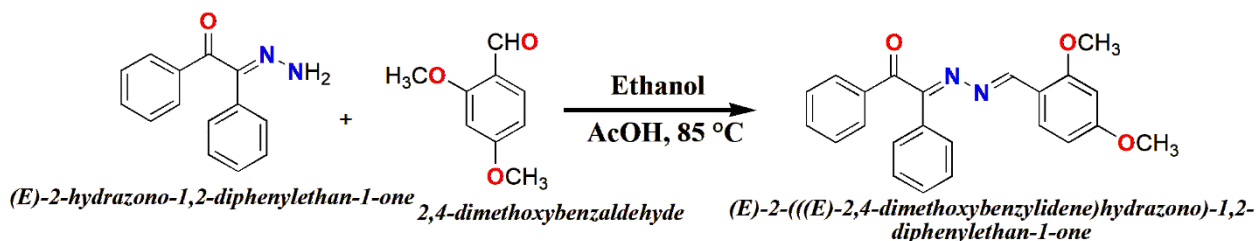
Ce chapitre présente une comparaison entre les résultats expérimentaux et les calculs théoriques réalisés par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Il est structuré en trois sections principales :

- La première section est consacrée à la détermination de la structure cristalline du composé [2-((2, 4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1, 2-diphényléthanone ($C_{23}H_{20}N_2O_3$)] à partir de la diffraction des rayons X (DRX).
- La deuxième section compare les paramètres structuraux obtenus par DRX aux données théoriques, en se concentrant sur les distances interatomiques, les angles de valence et de torsion, ainsi que les interactions intermoléculaires.
- Enfin, la troisième partie présente l'analyse spectroscopique du composé DBHDE, incluant les spectres RMN 1H et ^{13}C , la spectroscopie UV-Visible et l'infrarouge (IR).

III.1. Synthèse de la molécule 2-((2, 4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1, 2-diphényléthanone [DBHDE]

Le composé a été synthétisé en mélangeant de la benzilmonohydrazone (0,003 mol, 0,672 g) avec du 2, 4-diméthoxybenzaldéhyde (0,003 mol, 0,5g) dans 50 ml d'éthanol et deux gouttes d'acide acétique. Le mélange a été porté à reflux pendant 3 heures (l'évolution de la réaction a été contrôlée par CCM), puis refroidi, filtré et le solide a été lavé avec de l'éthanol. Le composé résultant a été recristallisé à partir d'un solvant approprié pour obtenir le produit souhaité **[1]**. Le schéma de synthèse du composé DBHDE et le mécanisme de réaction sont présentés dans la **Figure III.1**. (Rendement : 90 %, p.f. 150 °C).

(a) Réaction



(b) Mécanisme

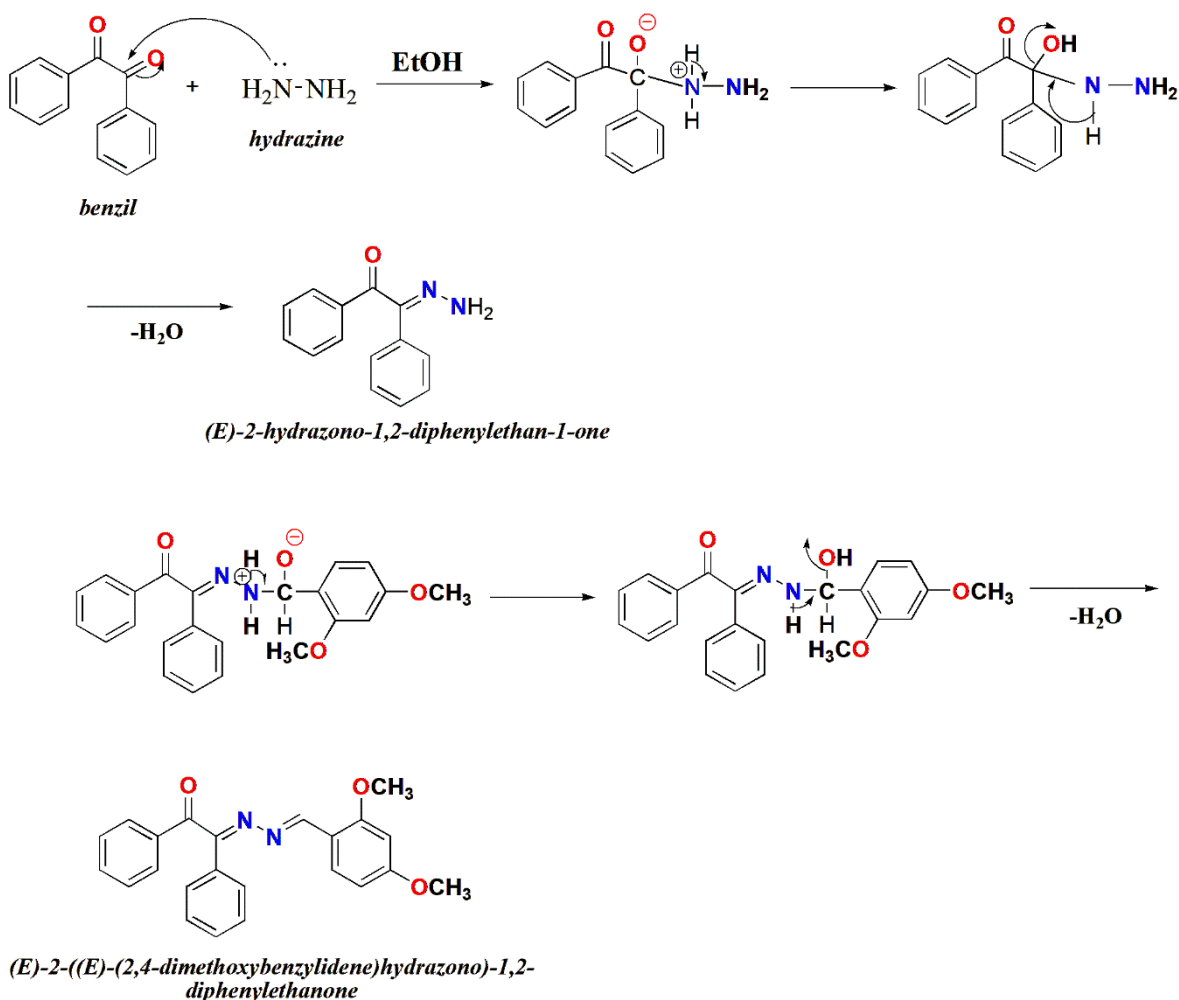


Figure III.1. (a) : Synthèse du composé DBHDE (rendement : 90 %), (b) : Mécanisme de réaction.

III.2. Données spectroscopiques RMN 1H et ^{13}C

1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ ppm) : 8,83 (s, 1H, -CH=N-), 7,85 (d, 2H, $J = 7,85$ Hz, Ar-H), 7,76 (dd, $J = 7,85$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 2H), 7,31-7,65 (m, 2H, Ar-H), 7,59-7,46 (m, 5H, Ar-H), 7,3 (d, 1H, $J = 8,26$ Hz, Ar-H), 6,61 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, Ar-H), 7,3 (d, 1H, $J = 8,30$ Hz, $J = 2,3$ Hz, Ar-H), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ ppm): 197,71 (C=O), 165,87 (C), 164,63 (C), 161,17 (C), 157,92 (CH), 135,47 (C), 134,78 (CH), 132,70 (C), 132,07 (CH), 129,83 (2CH), 129,70 (2CH), 129,18 (2CH), 128,56 (CH), 127,60 (2CH), 114,40 (C), 107,27 (CH), 98,64 (CH), 56,38 (OCH₃), 56,38 (OCH₃).

III.3. Détermination structurale du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$ par diffraction des rayons X sur monocristal

La diffraction des rayons X sur monocristal demeure la méthode de référence pour l'étude des petites molécules à l'état solide. Cette technique permet, à partir d'un échantillon cristallin adapté, de déterminer une représentation tridimensionnelle précise des positions atomiques constituant ces molécules, ainsi que la description géométrique de leurs interactions avec d'autres molécules au sein du solide.

Le composé précédemment synthétisé, [2-((2, 4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1, 2-diphényléthanone], désigné sous l'abréviation DBHDE dans cette thèse, et dont la formule chimique est $C_{23}H_{20}N_2O_3$, a été analysé par diffraction des rayons X. Les données obtenues à température ambiante à partir de cette analyse sur monocristal ont permis de révéler la structure tridimensionnelle du DBHDE. Une fois la structure résolue et affinée, nous avons pu déterminer des paramètres tels que les distances interatomiques, les angles de valence, les angles de torsion, ainsi que divers autres paramètres géométriques.

III.3.1. Résolution structurale**III.3.1.1. Détermination de nombre de molécule par maille (Z)**

Le nombre de molécules par maille (Z) est calculé par l'expression suivante :

$$Z = \frac{\text{masse de la maille}}{\text{masse molaire}} = \frac{\rho \cdot V \cdot N_A}{M} \quad \text{III.1}$$

Avec :

M : Masse molaire ;

V : Volume de la maille ;

N: Nombre d'Avogadro;

ρ : Masse volumique;

Le volume de la maille est donné par la relation suivante :

$$V^2 = a^2 b^2 c^2 (1 + 2 \cos \alpha \cos \beta \cos \gamma - \cos^2 \alpha - \cos^2 \beta - \cos^2 \gamma) \quad \text{III.2}$$

Les paramètres cristallographiques du DBHDE sont :

$$a = 28,597(3) \text{ \AA} \quad , \quad b = 8,2842(5) \text{ \AA} \quad , \quad c = 17,8628(15) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,00^\circ \quad , \quad \beta = 107,925(6)^\circ \quad , \quad \gamma = 90,00^\circ$$

$$V = 4026,4(6) \text{ \AA}^3 \quad , \quad \rho = 1,229 \text{ (mg/m}^3\text{)} \quad , \quad M = 372,41 \text{ g/mole}$$

On détermine alors le nombre de molécules par maille, qui est :

$$Z = 4 \text{ molécules de DBHDE/maille}$$

III.3.1.2. Détermination de groupe d'espace

Le groupe spatial étant alors $P2_1/c$, nous avons ainsi :

Système cristallin : Monoclinique

Groupe ponctuel : $2/m$

4 positions équivalentes générales :

$$1. x, y, z \quad 2. -x, y+1/2, z-1/2 \quad 3. -x, -y, -z \quad 4. x, y-1/2, z+1/2$$

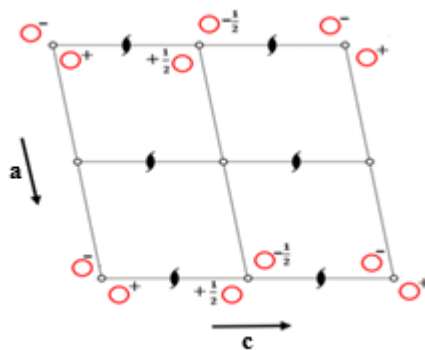


Figure III.2. Présentation du groupe d'espace $P2_1/c$ dans un système cristallin monoclinique.

Les données cristallographiques de la molécule $C_{23}H_{20}N_2O_3$, ainsi que les conditions expérimentales de collecte des données, sont regroupées dans le **Tableau III.1**.

Tableau III.1. Données cristallines, collecte de données et paramètres d'affinement pour DBHDE.

Données cristallines	
CCDC	2357234
Formule Chimique	$C_{23}H_{20}N_2O_3$
Masse moléculaire (g/mol)	372,41
Température (K)	293(2)
Système Cristallin, Groupe d'espace	Monoclinique, $P2_1/C$
Type de radiation, Longueur d'onde (Å)	Mo $K\alpha$, 0,71073
a (Å)	28,597 (3)
b (Å)	8,2842(5)
c (Å)	17,8628(15)
α (°)	90,00
β (°)	107,925(6)
γ (°)	90,00
Volume (Å ³)	4026,4(6)
Z, Densité (Mg/m ³)	4, 1,229
μ (mm ⁻¹)	0,082
Dimension du cristal (mm)	0,55×0,10×0,09
Diffractomètre	STOE IPDS 2
Collecte des données	
F(000)	1568
θ_{\min} (°) – θ_{\max} (°)	1,5–25,8
Réflexions	$-34 \leq h \leq 30, -10 \leq k \leq 10, -20 \leq l \leq 21$
Réflexions mesurées	24677
Réflexions indépendantes	7574
Réflexions observées avec $[I > 2\sigma(I)]$	3468
R_{int}	0,060
Affinement	
Données/ contraintes /paramètres	7574/0/509
R $[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, wR(F ²), S	0,04, 0,091, 0,83
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e.Å ⁻³)	0,1, -0,14

μ : coefficient d'absorption des rayons X; R: facteur de fiabilité; S: facteur de qualité (ou facteur de pondération); $\Delta\rho$ (min, max): densité électronique résiduelle.

III.3.1.3. Procédure de la résolution structurale

La résolution de la structure cristalline du composé a été réalisée à l'aide du programme SHELXS [2], intégré à l'interface WingX [3]. Cette étape nécessite deux fichiers d'entrée : le premier regroupe les réflexions mesurées (*DBHDE.HKL*) et le second contient les informations cristallographiques de départ (*DBHDE.INS*) accompagnées des instructions adéquates. Ces fichiers proviennent directement de l'analyse de diffraction des rayons X.

Les différentes zones de densité électronique obtenues lors de la diffraction des rayons X de notre molécule ont été identifiées grâce au logiciel SHELXS. Les plus intenses correspondent aux positions caractéristiques des atomes constituant la molécule. La **Figure III.3** illustre la carte de densité issue de

l'analyse par diffraction des rayons X. Ces résultats ont été générés à l'aide du programme Mercury [4], avant l'élimination des signaux non significatifs.

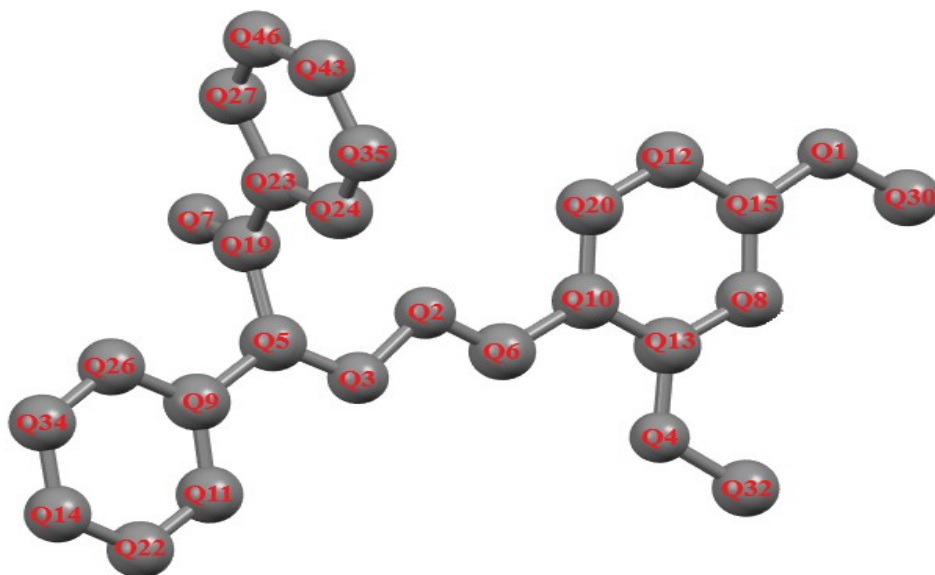


Figure III.3. Pics de densité de notre molécule DBHDE.

Ensuite, les positions des atomes de carbone, d'oxygène et d'azote ont été déduites après une analyse détaillée. La **Figure III.4**, montre la structure moléculaire obtenue après suppression des pics indésirables et identification des principaux pics correspondant aux atomes de la molécule.

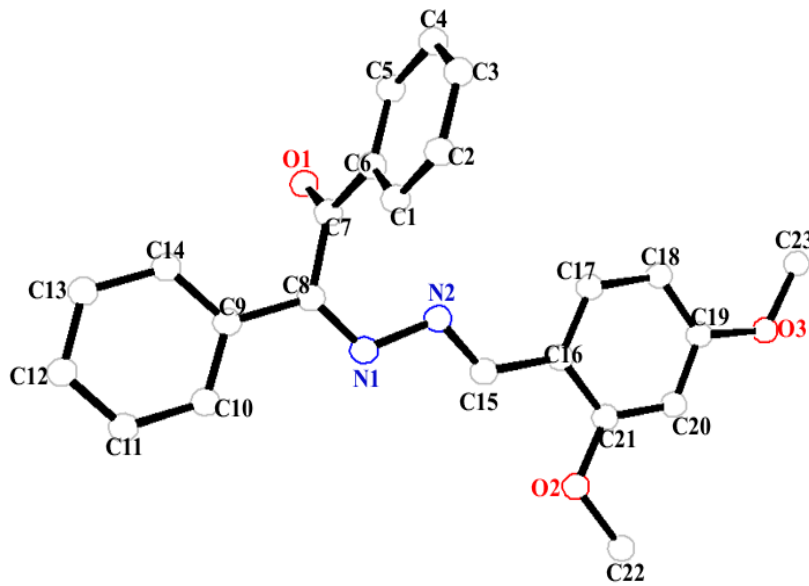


Figure III.4. La structure de la molécule DBHDE après résolution.

III.3.2. Affinement structurale

Les positions atomiques de la molécule obtenues après la résolution de la structure peuvent être optimisées par un affinement, effectué à l'aide de la méthode des moindres carrés. Cette approche ajuste les paramètres structuraux afin de minimiser la valeur donnée par l'équation (Eq.III.3).

$$\sum w \left| |F_{O_i}| - |F_{C_i}| \right|^2 \quad \text{III.3}$$

Dans cette équation, F_o correspond au facteur de structure observé, tandis que F_c désigne le facteur de structure calculé. Le paramètre w , qui représente la pondération, permet de mettre en valeur les réflexions les plus significatives. Le facteur de structure peut s'exprimer à l'aide de la relation générale suivante :

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j \exp[-2(hx_j + ky_j + lz_j)] \exp \left[-2\pi^2 \left(\begin{matrix} U_{11}h^2 + U_{22}k^2 + U_{33}l^2 + \\ 2U_{12}hk + 2U_{13}hl + 2U_{23}kl \end{matrix} \right) \right] \quad \text{III.4}$$

Cette formule constitue une équation à 9 variables, où chaque atome N possède 9 caractéristiques distinctes. Par conséquent, il faut disposer de $9N$ équations pour résoudre ce problème. Les paramètres suivants doivent être ajustés de manière progressive et individuelle :

- Facteur d'échelle ;

- Positions atomiques ;
- Paramètres de vibration thermique ;

Le programme SHELXL a été employé pour l'affinement de la structure cristallographique [5]. Son utilisation requiert la génération de deux fichiers distincts : le premier, nommé **fichier.hkl**, contient les intensités des réflexions ainsi que leurs indices de Miller associés ; le second, désigné **fichier.ins**, regroupe les coordonnées atomiques issues de la résolution structurale, accompagnées des instructions nécessaires à l'affinement.

Le facteur de fiabilité R, dont la définition est donnée dans la section II.1.1.5 du chapitre II, a évolué au fil des étapes d'affinement.

$$R = \left\{ \frac{\sum (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{\sum |F_{obs}|^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{III.5}$$

La première étape de l'affinement consiste à ajuster les positions atomiques de manière à aligner les facteurs d'échelle observés et calculés sur une même échelle. Après cette phase, la valeur du facteur R obtenue est d'environ 11.05 %.

Au cours de la deuxième étape, les coordonnées atomiques x_j , y_j et z_j des différents atomes de la molécule sont soumises à un affinement. Le nombre de variables N_v devient ainsi égal à $3N$. Dans notre cas, avec $N = 28$ (incluant 23 atomes de carbone, 3 atomes d'oxygène et 2 atomes d'azote), on obtient $N_v = 84$. Cet affinement des paramètres positionnels a permis de réduire la valeur du facteur R à 9,48 %, ce qui traduit une amélioration notable des positions atomiques. Ces dernières sont ensuite fixées afin de procéder à l'optimisation des autres paramètres structuraux.

L'étape suivante consiste à affiner la structure en prenant en compte l'agitation thermique isotrope de chaque atome. Un facteur de température spécifique à chaque type d'atome est introduit à cette étape. Le nombre de paramètres à affiner s'élève alors à $N_v = 112$ (comprenant trois coordonnées x, y, z et le facteur de température pour les $4N$ atomes). À la fin de cette étape, la valeur de R a diminué à 8.68 %, accompagnée d'une augmentation du nombre de variables affinales et d'une réduction du facteur R.

L'affinement anisotrope, qui suit l'étape isotrope, consiste à ajouter six paramètres supplémentaires d'agitation thermique pour chaque atome de la molécule. Cela porte le nombre de variables à $9N$ en plus des trois coordonnées x, y, z. Grâce à cette étape, la valeur de R a été réduite à 5.84 %.

Pour conclure la procédure d'affinement de la structure, les atomes d'hydrogène ont été placés dans leurs positions théoriques en fonction de l'hybridation de l'atome auquel ils sont liés. Comme mentionné précédemment, les positions des atomes d'hydrogène sont difficiles à déterminer par diffraction des rayons X en raison de leur faible densité électronique. Par conséquent, ces atomes sont fixés à des distances théoriques de $C-H = 0,96 \text{ \AA}$ pour les hydrogènes des groupements méthyle et $C-H = 0,93 \text{ \AA}$ pour ceux des cycles aromatiques. Les facteurs d'agitation thermique isotrope des atomes d'hydrogène ont été définis comme $U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}(X)$, où X est l'atome porteur de l'hydrogène.

Le processus d'affinement s'est achevé avec la convergence du facteur R à une valeur finale de 4%. Les résultats complets de cet affinement sont présentés dans les **Tableaux III.2, III.3 et III.4**. Enfin, la structure finale du composé DBHDE, avec les atomes d'hydrogène représentés par des sphères de diamètre arbitraire, est illustrée dans la **Figure III.5**.

La structure obtenue a été enregistrée sous le code **CCDC 2357234** auprès du Centre de Données Cristallographiques de Cambridge (Cambridge Crystallographic Data Center, CCDC).

Tableau III.2. Positions des atomes de la molécule DBHDE et leurs facteurs de température isotrope équivalent.

Atome	X	Y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
O1	0,39151 (6)	0,05393 (18)	0,19175 (9)	0,0853 (5)
O2	0,49876 (6)	0,1950 (2)	0,60640 (9)	0,0938 (5)
N1	0,37997 (7)	0,1133 (2)	0,36465 (11)	0,0725 (5)
O3	0,63933 (6)	0,4525 (2)	0,57500 (11)	0,1067 (6)
N2	0,42576 (7)	0,1912 (2)	0,37556 (11)	0,0742 (5)
C8	0,35500 (8)	0,0980 (2)	0,29147 (13)	0,0597 (5)
C6	0,36841 (7)	0,3264 (2)	0,20116 (12)	0,0599 (5)
C7	0,37381 (7)	0,1543 (3)	0,22563 (12)	0,0613 (5)
C16	0,49936 (8)	0,2627 (2)	0,47870 (13)	0,0625 (5)
C9	0,30698 (8)	0,0166 (2)	0,27123 (13)	0,0612 (5)
C14	0,27689 (8)	0,0058 (2)	0,19431 (14)	0,0695 (6)
C18	0,56951 (9)	0,4007 (3)	0,45894 (15)	0,0765 (7)
C1	0,34455 (8)	0,4351 (3)	0,23548 (13)	0,0733 (6)
C19	0,59296 (8)	0,3929 (3)	0,53891 (16)	0,0759 (6)
C15	0,45078 (8)	0,1923 (2)	0,44872 (14)	0,0700 (6)
C21	0,52401 (8)	0,2609 (3)	0,56014 (14)	0,0685 (6)
C17	0,52292 (8)	0,3347 (3)	0,43005 (13)	0,0738 (6)
C13	0,23182 (9)	-0,0711 (3)	0,17615 (16)	0,0840 (7)
C5	0,38739 (9)	0,3794 (3)	0,14308 (15)	0,0821 (7)
C20	0,57051 (9)	0,3246 (3)	0,58952 (14)	0,0784 (6)
C2	0,33965 (10)	0,5954 (3)	0,21167 (16)	0,0883 (8)
C10	0,29069 (10)	-0,0525 (3)	0,32973 (15)	0,0957 (8)
C12	0,21650 (10)	-0,1377 (3)	0,2345 (2)	0,0998 (9)
C3	0,35896 (11)	0,6466 (3)	0,15464 (19)	0,1021 (9)
C4	0,38252 (11)	0,5398 (4)	0,11980 (17)	0,1041 (9)
C11	0,24572 (11)	-0,1295 (4)	0,3112 (2)	0,1150 (10)
C22	0,52085 (11)	0,1986 (4)	0,68998 (15)	0,1287 (11)
C23	0,66444 (11)	0,5316 (5)	0,52903 (19)	0,1495 (14)

Tableau III.3. Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope.

Atome	X	Y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
H14	0,287060	0,050703	0,154204	0,083*
H18	0,584592	0,448977	0,425368	0,092*
H1	0,331723	0,400691	0,274700	0,088*
H15	0,437025	0,145585	0,484379	0,084*
H17	0,506878	0,338751	0,376208	0,089*
H13	0,211925	-0,077339	0,124106	0,101*
H5	0,403482	0,307281	0,119537	0,098*
H20	0,586776	0,321654	0,643300	0,094*
H2	0,323240	0,667931	0,234495	0,106*
H10	0,310311	-0,046724	0,381950	0,115*
H12	0,186108	-0,188710	0,222157	0,120*
H3	0,356108	0,754419	0,139375	0,123*
H4	0,395225	0,575018	0,080568	0,125*
H11	0,235313	-0,175844	0,350728	0,138*
H22A	0,551898	0,143650	0,703717	0,193*
H22B	0,499606	0,145876	0,714785	0,193*
H22C	0,525853	0,308600	0,707505	0,193*
H23A	0,669794	0,457426	0,491192	0,224*
H23B	0,695511	0,570232	0,562436	0,224*
H23C	0,645140	0,621060	0,502128	0,224*

Tableau III.4. Coefficients d'agitation thermique anisotrope (\AA) des différents atomes de la molécule DBHDE.

Atome	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	0,1054 (13)	0,0719 (10)	0,0912 (12)	0,0118 (9)	0,0488 (11)	-0,0056 (8)
O2	0,0759 (11)	0,1360 (14)	0,0620 (11)	-0,0206 (10)	0,0104 (10)	0,0152 (10)
N1	0,0649 (12)	0,0834 (13)	0,0658 (14)	-0,0118 (10)	0,0151 (11)	-0,0041 (10)
O3	0,0631 (11)	0,1595 (16)	0,0945 (13)	-0,0285 (11)	0,0197 (11)	-0,0163 (12)
N2	0,0611 (12)	0,0920 (13)	0,0622 (13)	-0,0133 (10)	0,0083 (11)	-0,0046 (10)
C8	0,0597 (14)	0,0596 (13)	0,0558 (15)	0,0006 (10)	0,0122 (13)	-0,0056 (10)

C6	0,0560 (13)	0,0580 (13)	0,0615 (14)	-0,0029 (10)	0,0117 (12)	-0,0033 (11)
C7	0,0591 (13)	0,0629 (14)	0,0599 (14)	-0,0019 (11)	0,0156 (12)	-0,0063 (11)
C16	0,0578 (13)	0,0702 (14)	0,0555 (15)	0,0011 (11)	0,0118 (13)	-0,0020 (11)
C9	0,0573 (13)	0,0629 (13)	0,0616 (15)	-0,0030 (10)	0,0156 (13)	-0,0083 (11)
C14	0,0646 (15)	0,0659 (14)	0,0719 (17)	-0,0021 (11)	0,0118 (14)	-0,0057 (11)
C18	0,0670 (16)	0,0932 (17)	0,0753 (19)	-0,0069 (13)	0,0307 (15)	-0,0095 (13)
C1	0,0767 (16)	0,0694 (15)	0,0679 (15)	0,0055 (12)	0,0138 (13)	-0,0051 (12)
C19	0,0536 (15)	0,0964 (17)	0,0759 (19)	-0,0048 (12)	0,0174 (15)	-0,0159 (14)
C15	0,0656 (15)	0,0788 (15)	0,0629 (16)	-0,0031 (12)	0,0158 (14)	-0,0029 (12)
C21	0,0577 (14)	0,0823 (16)	0,0632 (16)	-0,0019 (12)	0,0152 (14)	0,0009 (12)
C17	0,0700 (16)	0,0905 (16)	0,0591 (15)	-0,0022 (13)	0,0172 (13)	-0,0050 (12)
C13	0,0680 (17)	0,0853 (16)	0,0879 (19)	-0,0084 (14)	0,0081 (16)	-0,0182 (15)
C5	0,0825 (18)	0,0778 (17)	0,0923 (19)	-0,0082 (13)	0,0362 (16)	0,0017 (14)
C20	0,0620 (16)	0,1058 (18)	0,0629 (16)	-0,0026 (14)	0,0126 (14)	-0,0011 (14)
C2	0,093 (2)	0,0694 (17)	0,087 (2)	0,0131 (14)	0,0052 (17)	-0,0090 (14)
C10	0,0857 (19)	0,131 (2)	0,0694 (18)	-0,0318 (17)	0,0219 (16)	-0,0092 (15)
C12	0,0744 (18)	0,103 (2)	0,122 (3)	-0,0273 (15)	0,029 (2)	-0,0231 (19)
C3	0,110 (2)	0,0660 (18)	0,113 (2)	-0,0063 (16)	0,009 (2)	0,0061 (17)
C4	0,112 (2)	0,087 (2)	0,115 (2)	-0,0169 (17)	0,040 (2)	0,0220 (17)
C11	0,099 (2)	0,153 (3)	0,101 (2)	-0,048 (2)	0,043 (2)	-0,010 (2)
C22	0,099 (2)	0,218 (3)	0,0584 (19)	-0,020 (2)	0,0085 (17)	0,033 (2)
C23	0,089 (2)	0,249 (4)	0,124 (3)	-0,075 (2)	0,052 (2)	-0,026 (3)

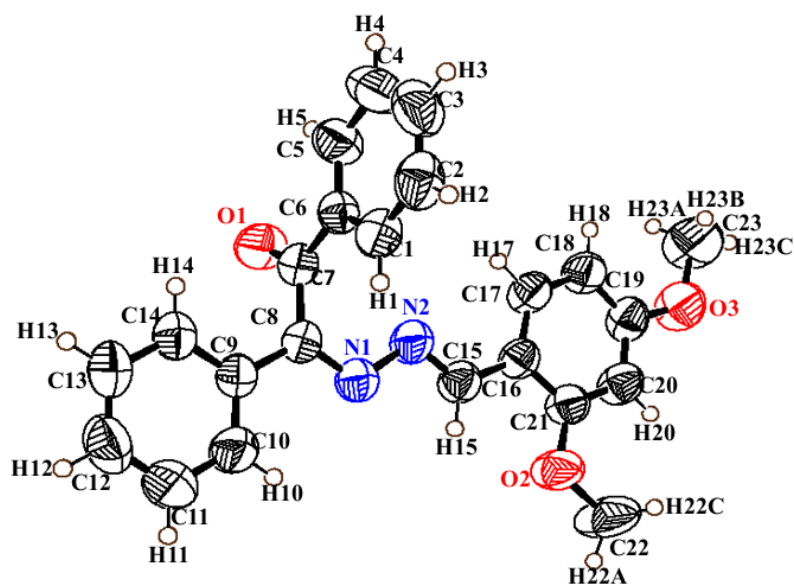


Figure III.5. Structure finale de la molécule DBHDE après l'affinement.

III.4. Détermination structurale du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$ par modélisation moléculaire

Les propriétés géométriques et les formes des cristaux sont examinées au niveau atomique grâce à la cristallographie. De plus, des recherches récentes ont mis en évidence la capacité des méthodes de calcul théoriques, telles que les calculs *ab initio* et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), à prédire avec précision les positions atomiques dans le réseau, les distances interatomiques, ainsi que les angles de valence et de torsion. Ces méthodes sont couramment employées pour déterminer la structure moléculaire, nécessitant un choix précis de la méthode de calcul afin d'obtenir des résultats en accord avec les données expérimentales.

Dans notre étude, nous avons utilisé la DFT, en particulier avec la fonctionnelle B3LYP. Ce choix repose sur le fait que cette fonctionnelle intègre les corrélations électroniques et fait partie des méthodes les plus performantes en chimie quantique. Nous avons utilisé la base de calcul 6-311G (d, p), où le chiffre 6 indique le nombre de primitives gaussiennes employées pour décrire les orbitales centrales des électrons des atomes lourds (hors hydrogène), trois fonctions gaussiennes étant dédiées aux électrons de valence, et les restantes décrivant les électrons de valence les plus éloignés du noyau. Les termes "d" et "p" font référence à l'utilisation d'orbitales de polarisation.

Cette méthode (DFT/B3LYP/6-311G (d, p)) est particulièrement bien adaptée à l'étude des molécules organiques, car elle permet une prédiction fiable des optimisations géométriques, tant au niveau des angles que des longueurs de liaison. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian16 [6] et visualisés via l'interface graphique GaussView version 6.0 [7].

L'optimisation géométrique de la molécule, réalisée au niveau de théorie DFT/B3LYP avec la base 6-311G (d, p), a conduit à une énergie minimale de $-33302,5356$ eV, indiquant la stabilité de la structure obtenue. La **Figure III.6** présente la géométrie optimisée du composé 2-((2,4-diméthoxybenzylidène)hydrazono)-1,2-diphényléthanone (DBHDE), telle que déterminée à partir des calculs théoriques effectués à ce niveau de théorie.

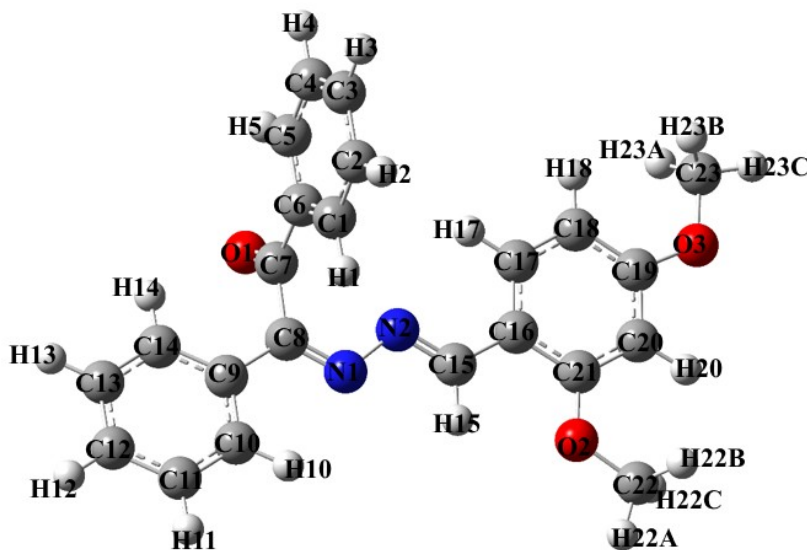


Figure III.6. Structure optimisée de la molécule DBHDE.

III.5. Etude structurale du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

La structure monocristalline du composé DBHDE, déterminée par diffraction des rayons X, montre les ellipsoïdes thermiques des atomes individuels dans la **Figure III.7(a)**. La cristallographie aux rayons X du composé révèle qu'il se forme dans le groupe spatial $P 2_1/c$, avec $Z=4$ dans la cellule unitaire. Il fait partie du système monoclinique.

La molécule titre contient deux fragments : le diphenyl éthanone et le diméthoxy benzylidène liés par une hydrazone agissant comme un pont. La molécule DBHDE a été optimisée géométriquement en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G (d, p). La structure moléculaire optimisée est présentée à la **Figure III.7(b)**.

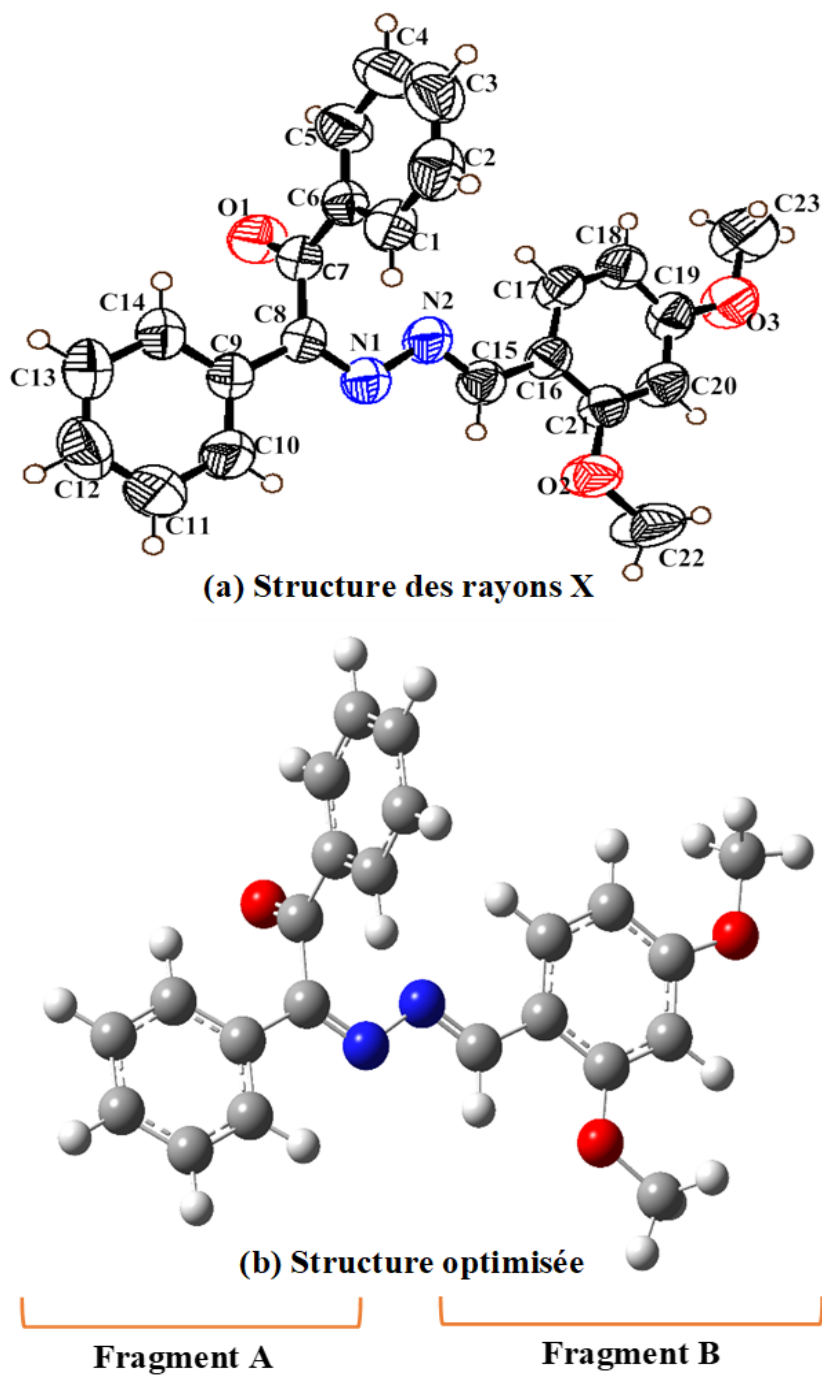


Figure III.7. Structures expérimentales et théoriques du DBHDE.

Il convient de noter que la plupart des paramètres optimisés obtenus, tels que la distance entre les liaisons, l'angle de valence et l'angle de torsion, sont approximativement similaires aux paramètres expérimentaux, à quelques différences près (**Tableau III.5**).

Tableau III.5. Paramètres géométriques expérimentaux et optimisés de la DBHDE.

Paramètres	DRX	6-311G (d, p)
		B3LYP
Longueur de liaison (Å)		
O1– C7	1,225 (2)	1,223
O2– C21	1,367 (2)	1,369
O2– C22	1,431 (3)	1,428
N1– C8	1,288 (2)	1,290
N1– N2	1,418 (2)	1,415
O3– C19	1,375 (3)	1,375
O3– C23	1,408 (3)	1,408
N2– C15	1,282 (2)	1,281
C8– C9	1,472 (3)	1,470
C8– C7	1,510 (3)	1,509
C6– C1	1,382 (3)	1,381
C6– C5	1,382 (3)	1,386
C6– C7	1,486 (3)	1,486
C16– C17	1,388 (3)	1,387
C16– C21	1,408 (3)	1,406
C16– C15	1,449 (3)	1,450
C9– C14	1,382 (3)	1,383
C9– C10	1,392 (3)	1,392
C14– C13	1,383 (3)	1,382
C18– C19	1,380 (3)	1,380
C18– C17	1,385 (3)	1,384
C1– C2	1,389 (3)	1,388
C19– C20	1,381 (3)	1,380
C21– C20	1,376 (3)	1,376

C13– C12	1,366 (3)	1,363
C5– C4	1,386 (3)	1,385
C2– C3	1,367 (3)	1,367
C10– C11	1,382 (3)	1,380
C12– C11	1,369 (4)	1,367
C3– C4	1,372 (4)	1,370
RMSD : 0,00169 (Å)		
R² : 0,9992		
Angles de valence (°)		
C21– O2– C22	118,47 (18)	118,389
C8– N1– N2	112,57 (18)	112,661
C19– O3– C23	119,0 (2)	118,908
C15– N2– N1	110,20 (18)	110,308
N1– C8– C9	118,57 (19)	118,539
N1– C8– C7	122,75 (19)	122,639
C9– C8– C7	118,63 (19)	118,653
C1– C6– C5	119,2 (2)	119,099
C1– C6– C7	121,0 (2)	121,156
C5– C6– C7	119,77 (19)	119,743
O1– C7– C6	121,81 (19)	121,862
O1– C7– C8	118,40 (18)	118,463
C6– C7– C8	119,73 (18)	119,603
C17– C16– C21	117,8 (2)	117,819
C17– C16– C15	122,4 (2)	119,795
C21– C16– C15	119,7 (2)	119,792
C14– C9– C10	118,0 (2)	117,924
C14– C9– C8	121,5 (2)	121,504
C10– C9– C8	120,4 (2)	120,571
C9– C14– C13	120,9 (2)	120,915
C19– C18– C17	118,2 (2)	118,254
C6– C1– C2	120,3 (2)	120,323
O3– C19– C18	124,0 (2)	124,156

O3– C19– C20	114,6 (2)	114,459
C18– C19– C20	121,4 (2)	121,379
N2– C15– C16	123,4 (2)	123,498
O2– C21– C20	123,4 (2)	123,435
O2– C21– C16	116,05 (19)	116,025
C20– C21– C16	120,5 (2)	120,533
C18– C17– C16	122,2 (2)	122,181
C12– C13– C14	120,1 (3)	120,092
C6– C5– C4	120,2 (2)	120,148
C21– C20– C19	119,8 (2)	119,801
C3– C2– C1	119,9 (2)	119,984
C11– C10– C9	120,8 (3)	120,690
C13– C12– C11	120,2 (3)	120,258
C2– C3– C4	120,4 (2)	120,364
C3– C4– C5	120,0 (3)	120,072
C12– C11– C10	120,0 (3)	120,113
RMSD : 0,0811 (°)		
R² :0,9991		

Angles de torsion (°)

C8– N1– N2– C15	-174,99 (18)	-175,957
N2– N1– C8– C9	178,94 (17)	178,929
N2– N1– C8– C7	1,4 (3)	1,480
C1– C6– C7– O1	174,3 (2)	174,212
C5– C6– C7– O1	-5,5 (3)	-5,615
C1– C6– C7– C8	-2,7 (3)	-2,689
C5– C6– C7– C8	177,4 (2)	177,481
N1– C8– C7– O1	99,8 (2)	98,899
C9– C8– C7– O1	-77,7 (3)	-78,543
N1– C8– C7– C6	-83,0 (3)	-83,092
C9– C8– C7– C6	99,5 (2)	99,464
N1– C8– C9– C14	175,57 (19)	174,567

C7– C8– C9– C14	-6,8 (3)	-6,883
N1– C8– C9– C10	-4,6 (3)	-4,592
C7– C8– C9– C10	173,0 (2)	172,956
C10– C9– C14– C13	0,2 (3)	0,078
C8– C9– C14– C13	-179,97 (19)	179,922
C5– C6– C1– C2	0,2 (3)	0,043
C7– C6– C1– C2	-179,7 (2)	-179,785
C23– O3– C19– C18	2,2 (4)	3,223
C23– O3– C19– C20	-177,0 (2)	-177,017
C17– C18– C19– O3	179,5 (2)	179,424
C17– C18– C19– C20	-1,4 (3)	-1,385
N1– N2– C15– C16	179,67 (18)	179,775
C17– C16– C15– N2	-0,2 (3)	-0,377
C21– C16– C15– N2	179,0 (2)	179,002
C22– O2– C21– C20	2,8 (3)	2,909
C22– O2– C21– C16	-176,4 (2)	-176,263
C17– C16– C21– O2	177,33 (18)	177,369
C15– C16– C21– O2	-1,9 (3)	-2,038
C17– C16– C21– C20	-1,9 (3)	-1,828
C15– C16– C21– C20	178,9 (2)	178,762
C19– C18– C17– C16	0,4 (3)	0,2
C21– C16– C17– C18	1,2 (3)	1,165
C15– C16– C17– C18	-179,5 (2)	-179,442
C9– C14– C13– C12	-0,1 (3)	0,169
C1– C6– C5– C4	0,1 (3)	-0,007
C7– C6– C5– C4	180,0 (2)	179,824
O2– C21– C20– C19	-178,2 (2)	-178,218
C16– C21– C20– C19	0,9 (3)	0,918
O3– C19– C20– C21	180,0 (2)	178,995
C18– C19– C20– C21	0,8 (3)	0,731
C6– C1– C2– C3	-0,7 (4)	-0,505
C14– C9– C10– C11	0,0 (4)	1,162
C8– C9– C10– C11	-179,8 (2)	-178,683
C14– C13– C12– C11	-0,3 (4)	-0,663

C1– C2– C3– C4	1,1 (4)	0,934
C2– C3– C4– C5	-0,8 (4)	-0,899
C6– C5– C4– C3	0,2 (4)	0,432
C13– C12– C11– C10	0,6 (4)	1,903
C9– C10– C11– C12	-0,4 (4)	-0,654
R² :0,8139		

RMSD: Écart quadratique moyen.

III.5.1. Discussion des résultats obtenues

Dans notre cas, certaines longueurs de liaison calculées sont légèrement plus longues que les longueurs expérimentales, mais ces différences ne devraient pas dépasser 0,002 Å. Cela peut être dû au fait que les calculs théoriques impliquent une molécule isolée en phase gazeuse, alors que les résultats expérimentaux se réfèrent à la molécule à l'état solide [8].

La longueur de la liaison C(1) - C(2) déterminée expérimentalement est de 1,389Å, ce qui est proche de la longueur théorique de 1,388Å. Les distances expérimentales et théoriques des liaisons C_{Ar}-C_{Ar} dans les trois cycles benzéniques de la molécule DBHDE sont proches de 1,39Å. La longueur de la liaison O (2) - C (22) trouvée par XRD (1,431 (3)Å et B3LYP/6-311 G (d, p) (1,428Å)) est légèrement plus courte que la longueur de la liaison O(3) -C(23) (1,408 (3)Å et 1,408Å, respectivement). D'autre part, la valeur expérimentale de 1,225 Å et la valeur théorique de 1,223 Å pour la longueur de la liaison C(7) - O(1) confirment le caractère de double liaison [9]. La longueur de la liaison C=N, dont la valeur standard est de 1,30 Å [10], est légèrement plus longue que les valeurs théoriques pour N1- C8 (1,290 Å) et C15-N2 (1,281 Å) et les valeurs expérimentales correspondantes.

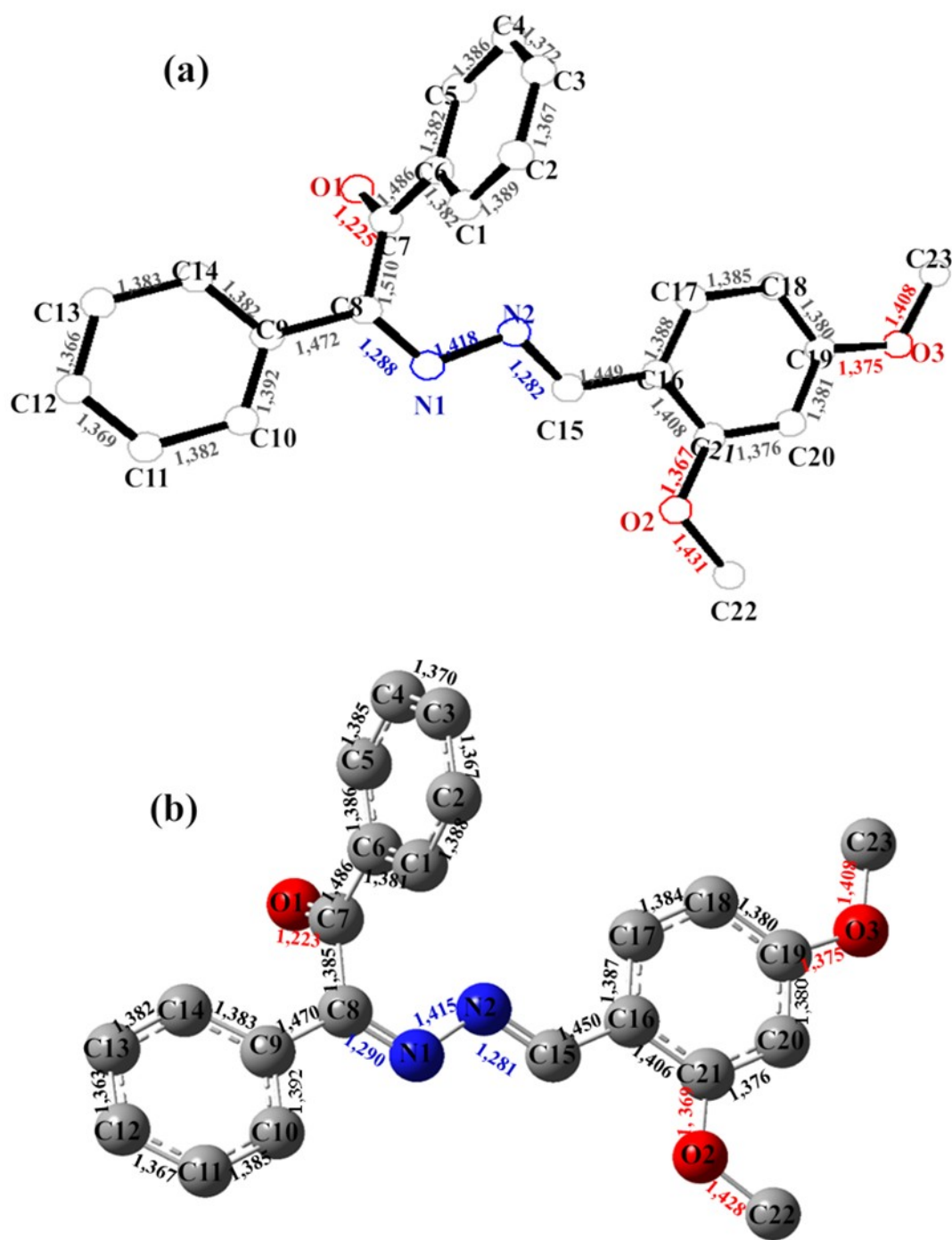


Figure III.8. Représentation des valeurs des distances interatomiques de DBHDE obtenus par (a) DRX et (b) DFT/B3LYP/6-311G (d, p).

D'après les résultats du **Tableau III.5**, les angles de torsion expérimentaux de C8- N1- N2- C15 ($-174,99$ (18) $^\circ$), C9- C8- C7- O1 ($-77,7$ (3) $^\circ$) et C23- O3- C19- C18 ($2,2$ (4) $^\circ$) sont inférieurs aux calculs théoriques, qui sont respectivement de $-175,957^\circ$, $-78,543^\circ$ et $3,223^\circ$. Ces résultats montrent que la structure du composé DBHDE n'est pas plane.

En général, les valeurs de corrélation R^2 obtenues par la fonction B3LYP avec le jeu de base 6-311G (d, p) sont de 0,9992, 0,9991 et 0,8139 pour les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles dièdres respectivement. Ces diagrammes montrent un bon accord entre les paramètres calculés et les valeurs expérimentales (**Figure III.10**). La superposition des deux structures (**Figure III.11**) a confirmé cette corrélation.

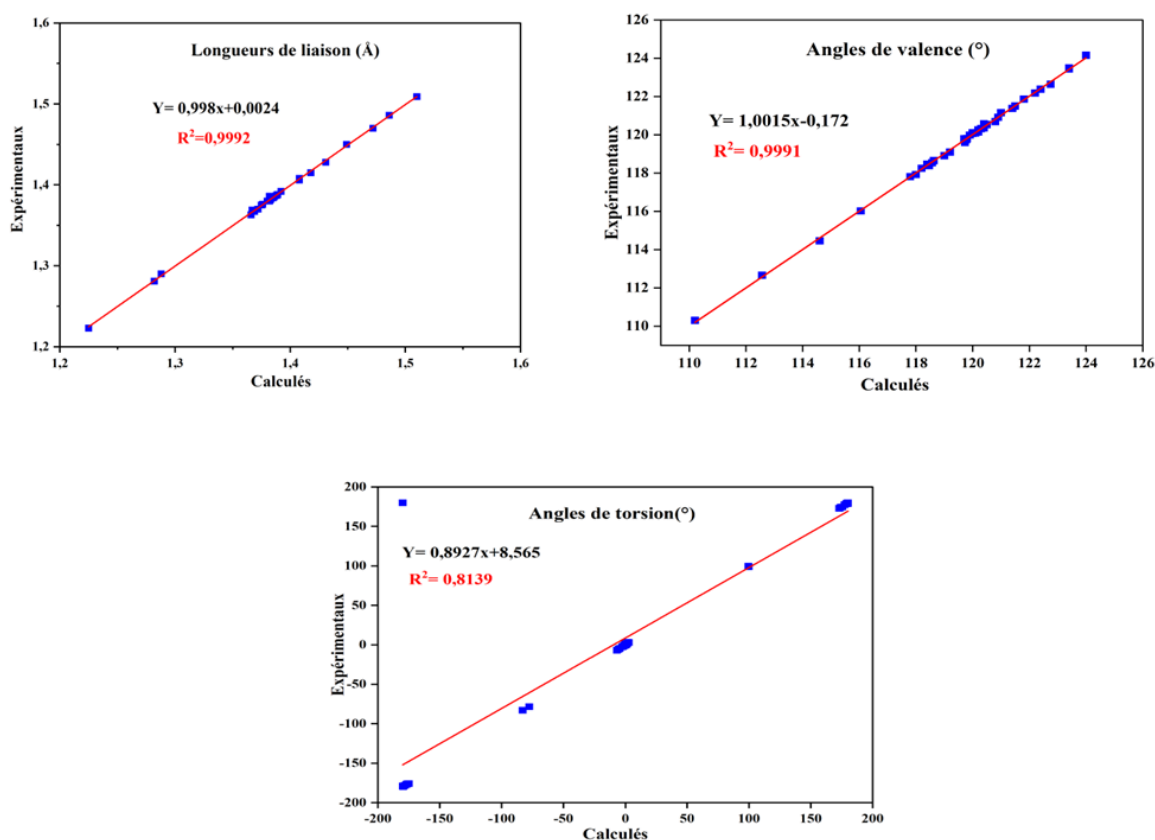


Figure III.10. Graphiques de corrélation des paramètres géométriques calculés et expérimentaux de la DBHDE.

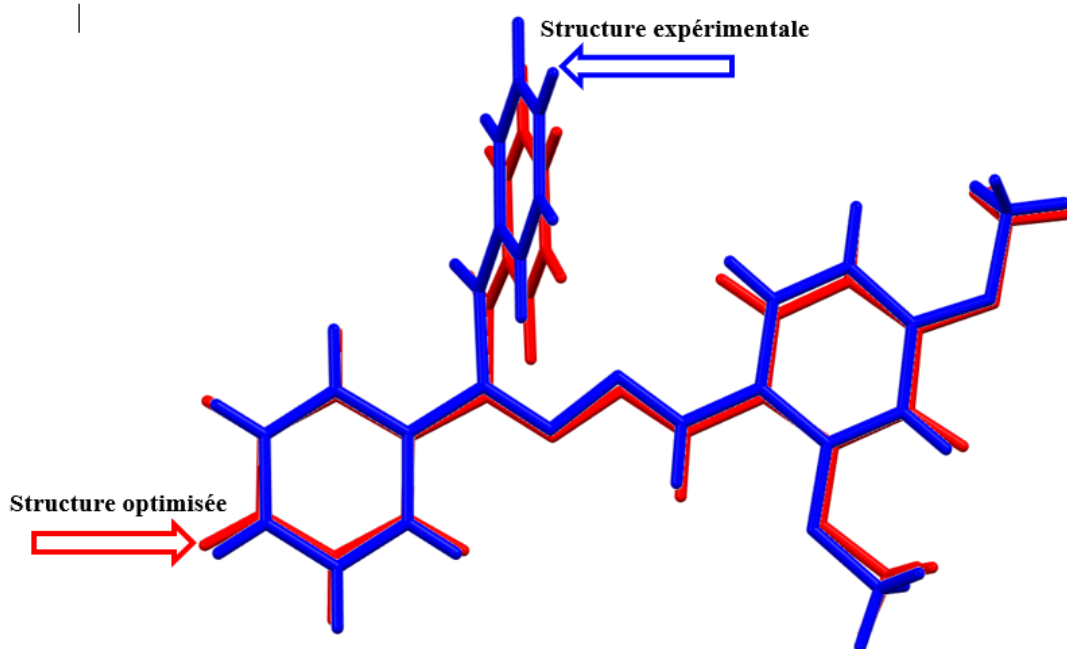


Figure III.11. Superposition des deux structures : obtenue par diffraction des rayons X (structure bleu) et optimisée par la méthode DFT/B3LYP (structure rouge).

III.5.2. Interactions Intermoléculaires

La description de la structure montrant les différentes liaisons hydrogène est donnée dans la **Figure III.12**. Les liaisons hydrogène sont des interactions dipôle-dipôle qui peuvent être établies entre un atome d'hydrogène lié de manière covalente à un atome fortement électronégatif portant un doublet non liant. Ces interactions intermoléculaires, comme le montre le **Tableau III.6**, contribuent à la cohésion et à la stabilisation des empilements moléculaires. L'analyse supramoléculaire du composé titre indique que les atomes C agissent en tant que donneurs tandis que les atomes O agissent en tant qu'accepteurs, de sorte qu'il existe cinq interactions intermoléculaires (C-H... O). La distance intermoléculaire la plus courte est de 2,55 Å pour C18 -H18 ...O1.

Tableau III.6. Liaisons hydrogène potentielles observées.

D–H⋯A	D–H (Å)	H⋯A (Å)	D⋯A (Å)	D–H⋯A (°)
C3–H3⋯O1 ⁱ	0,93	2,73	3,509 (3)	141
C18–H18⋯O1 ⁱⁱ	0,93	2,55	3,456 (3)	166
C5–H5⋯O2 ⁱⁱⁱ	0,93	2,81	3,498 (3)	132
C22–H22A⋯O1 ^{iv}	0,96	2,63	3,444 (3)	143

Codes de symétrie : ⁽ⁱ⁾ $x, y+1, z$; ⁽ⁱⁱ⁾ $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; ⁽ⁱⁱⁱ⁾ $x, -y+1/2, z-1/2$; ^(iv) $-x+1, -y, -z+1$.

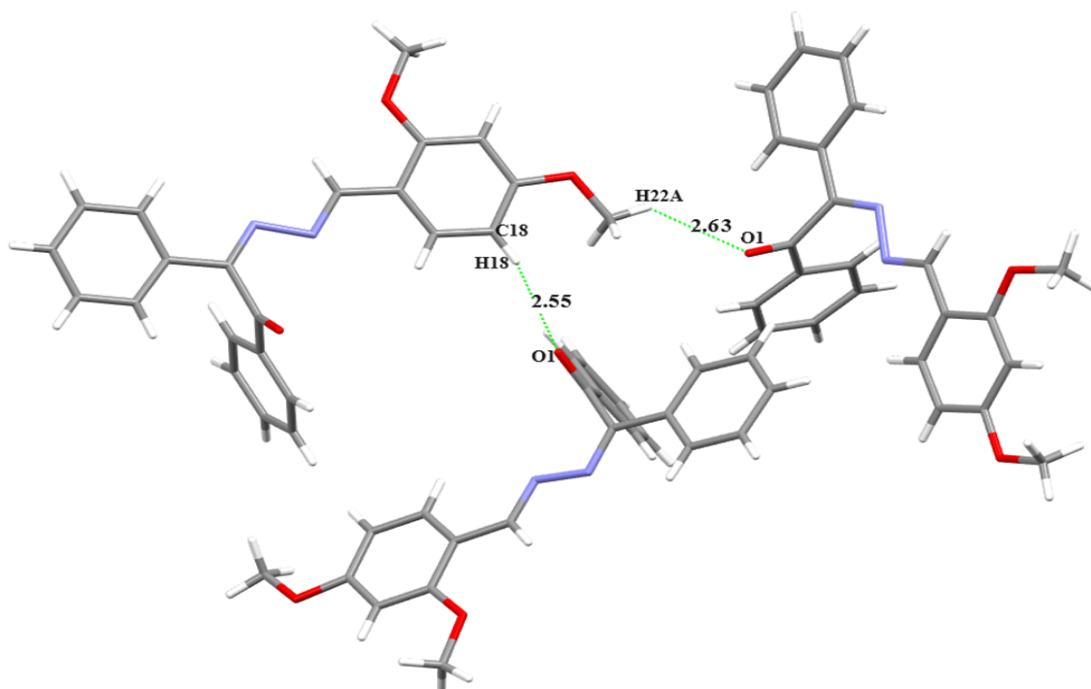


Figure III.12. Représentation des interactions intermoléculaires dans le cristal de DBHDE.

III.5.3. Analyse de la surface de Hirshfeld et des tracés bidimensionnels des empreintes digitales

III.5.3.1. Analyse de la surface de Hirshfeld

L'analyse de la surface de Hirshfeld est une nouvelle méthode de visualisation des interactions intermoléculaires par codage couleur des contacts courts ou longs, l'intensité de la couleur indiquant la force relative des interactions [12]. Le logiciel Crystal Explorer 21.5 [13] basé sur le fichier d'information cristallographique (CIF) a été utilisé pour générer des surfaces de Hirshfeld avec ses tracés d'empreintes digitales (2D) [14].

La distance de contact normalisée d_{norm} basée sur d_i (la distance entre un point de la surface et l'atome le plus proche à l'intérieur de la surface) et d_e (la distance entre un point de la surface et l'atome le plus proche à l'extérieur de la surface) est définie comme suit :

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad \text{III.6}$$

Où r_e^{vdw} et r_i^{vdw} sont les rayons de van der Waals (vdW) des deux atomes externes et internes à la surface de Hirshfeld [15]. Les surfaces d_{norm} 3D sont cartographiées sur une échelle de couleurs fixe allant de -0,1524 (rouge) à 1,3805 Å (bleu). La valeur négative ou positive de d_{norm} indique que les contacts intermoléculaires sont respectivement plus courts ou plus longs que les séparations de van der Waals.

La **Figure III.13** montre l'analyse de surface de Hirshfeld (HSA) cartographiée pour la molécule DBHDE via d_{norm} , d_e , d_i , l'indice de forme, la courbure et le fragment patch. Le tracé tridimensionnel (3D) de la surface de Hirshfeld sur la d_{norm} dans la **Figure III.14** montre des points rouges, représentant les interactions intermoléculaires C – H...O responsables de la liaison hydrogène dans le cristal avec une distance entre les molécules voisines de 2,547 Å. D'après la carte de l'indice de forme, les molécules sont liées par des interactions d'empilement π - π qui sont indiquées par des triangles bleus convexes et des triangles rouges concaves [8].

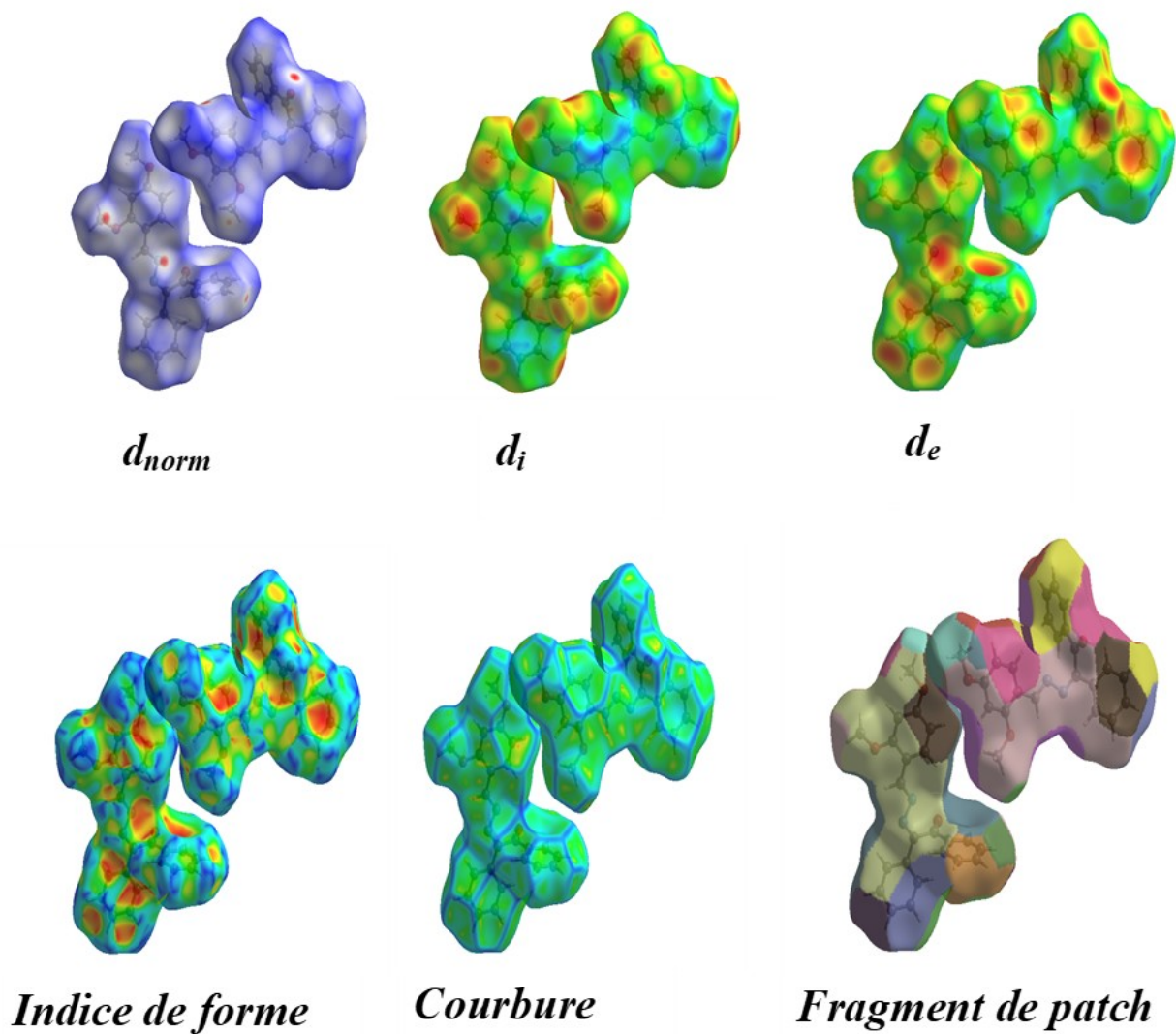


Figure III.13. Analyse de la surface de Hirshfeld du composé DBHDE avec d_i , d_e , d_{norm} , l'indice de forme, la courbure et le fragment de patch.

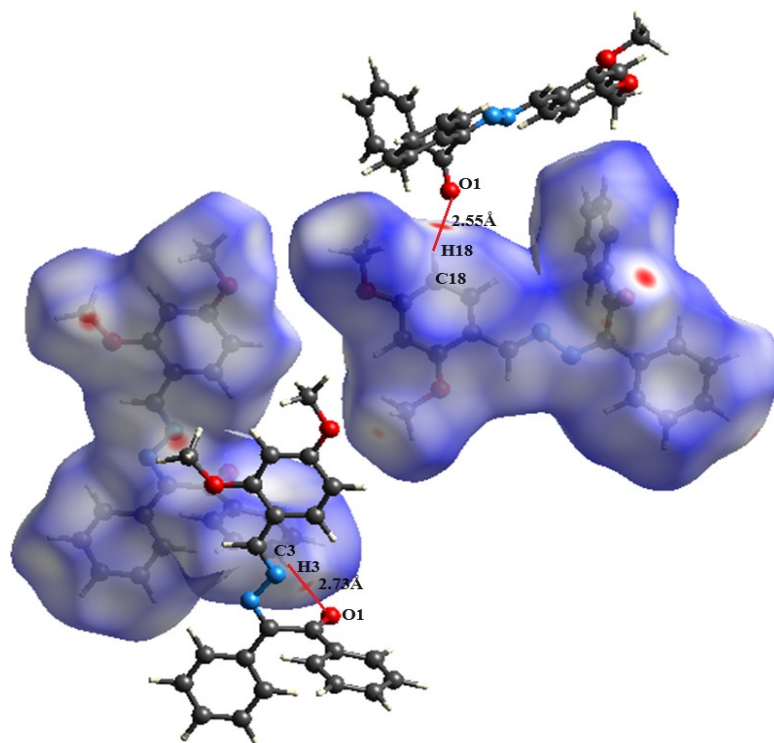


Figure III.14. Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld de DBHDE tracée sur d_{norm} .

III.5.3.2. Empreinte bidimensionnelle

L'empreinte digitale est importante pour la capacité à identifier les connexions interatomiques et les informations structurales dans les molécules [16].

La **Figure III.15** illustre les empreintes bidimensionnelles (FP) de l'analyse HS. Elle montre la différence entre les modèles d'interaction intermoléculaire et les contributions relatives des HS pour les principaux contacts intermoléculaires associés [17].

Les empreintes digitales représentent tous les contacts intermoléculaires et intramoléculaires sous forme de zones colorées dans chacune des dimensions d_i et d_e . Le nombre le plus important d'interactions étant les interactions H...H qui ont totalisé 48,8%, résultant d'une grande quantité d'hydrogène sur la surface DBHDE. La deuxième contribution la plus importante a été attribuée au résultat des interactions C...H/H...C (28,4 %). Vient ensuite une contribution de O...H/H...O égale à 14,4 %. En outre, la présence de N...H/H...N, C...C, O...C/C...O, N...C/C...N et O...N/N...O a contribué à hauteur de 4,7, 1,8, 1,2,

0,4 et 0,4 %, respectivement. Les cartes de d_e et d_i ont une couleur rouge vif autour des trois anneaux phényles avec l'atome d'hydrogène, démontrant les interactions de C...H/H...C.

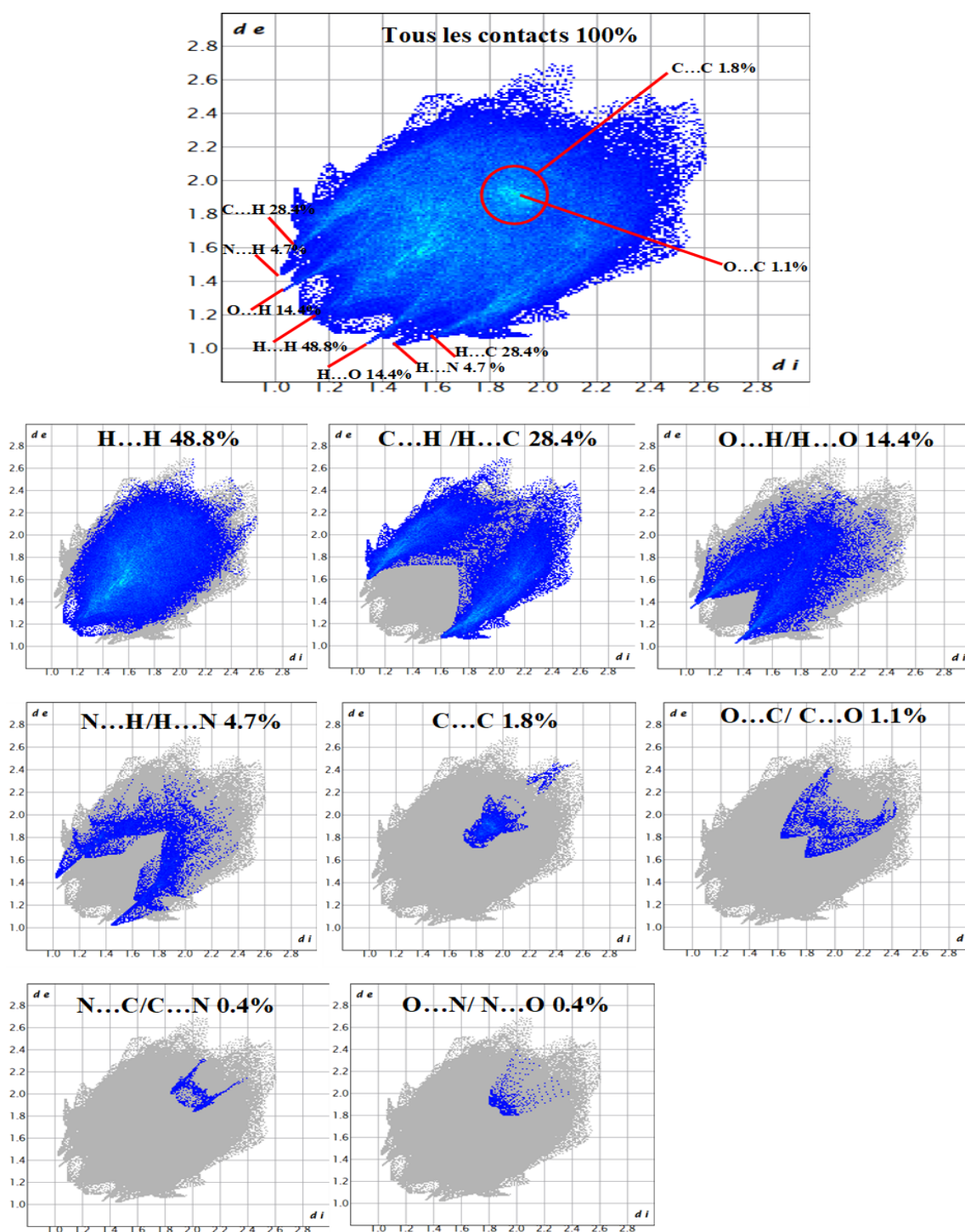


Figure III.15. L'empreinte 2D montre la contribution globale à la zone HS totale et les pourcentages individuels des divers contacts intermoléculaires de la molécule DBHDE.

III.5.4. Analyse du gradient de densité réduite des interactions non covalentes (NCI-RDG)

L'analyse du gradient de densité réduite (RDG) est une méthode théorique de description d'un système moléculaire basée sur la densité électronique et ses dérivés. Elle est utilisée pour étudier les interactions non covalentes, telles que les liaisons H, l'effet stérique et les interactions de van der Waals. Ces interactions faibles sont très utiles pour comprendre le comportement des molécules en relation avec leurs activités [18-19].

La RDG est donnée par l'équation suivante [20] : $RDG(r) = \frac{1}{2(3\pi r^2)^{\frac{1}{3}}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{\frac{4}{3}}}$ III.7

Où $\rho(r)$ est la densité électronique et $\nabla\rho(r)$ est le gradient de $\rho(r)$ au point r .

Le diagramme de dispersion 2D-RDG a été produit à l'aide du logiciel Multiwfn [21] et l'isosurface 3D est visualisée à l'aide du logiciel VMD [22].

L'analyse NCI-RDG a été réalisée avec une valeur d'isosurface de 0,5 et la plage de l'isosurface RDG est comprise entre **-0,035** et **0,02 u.a.** Les diagrammes RDG 2D et l'isosurface 3D sont présentés dans la **Figure. 16**. Des taches colorées multiples sont observées dans les diagrammes de dispersion RDG en fonction des valeurs du signe $(\lambda_2) \rho$. Ces taches sont identifiées par différentes couleurs : rouge, vert et bleu [23]. La couleur rouge avec un signe $(\lambda_2) \rho > 0$ correspond à des interactions fortement répulsives (effet stérique) [24], la couleur verte avec un signe $(\lambda_2) \rho$ proche de zéro identifie des interactions de van Der Waals (VdW) faiblement attractives et la couleur bleue montre des interactions fortement attractives dues à des liaisons hydrogène et correspond au signe $(\lambda_2) \rho < 0$ [25]. D'après la figure 7(b), les régions d'interaction répulsives les plus élevées dans notre molécule ont été détectées au centre des trois anneaux benzéniques associés à des interactions d'empilement π - π [26]. En outre, nous pouvons observer des régions d'interaction de couleurs rouge et verte mélangées entre les atomes d'oxygène et les atomes d'hydrogène formant des anneaux aromatiques tels que O1...H14, O1...H5, O2...H15 et O2...H20, ainsi qu'entre N1...H10, N2...C7, N2...H17, et C18...H23A. Ces zones peuvent être définies comme des régions d'interaction de Van der Waals. En revanche, la zone verte est du type VDW qui est potentiellement impliqué dans la stabilité du système moléculaire du composé DBHDE. L'absence de taches bleues indique l'absence de liaisons hydrogène fortes dans notre composé.

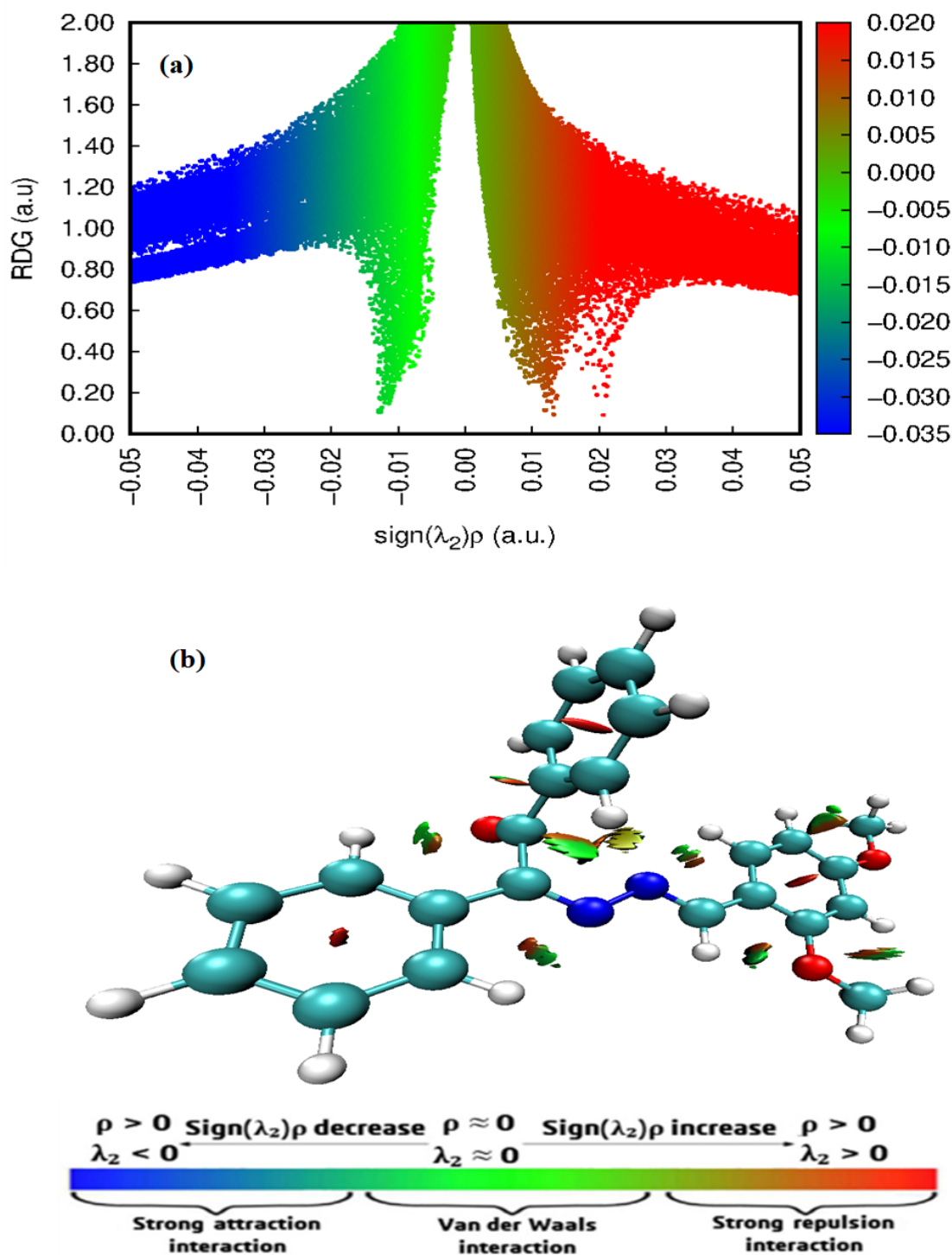


Figure. 16. (a) Diagrammes de dispersion 2D-RDG, (b) Surface d'isosurface 3D décrivant les interactions non covalentes du composé DBHDE.

III.6. Etude spectroscopique du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

III.6.1. Spectroscopie infrarouge (IR)

Tableau III.7. Comparaison des fréquences harmoniques calculées à l'aide de la méthode B3LYP/6-311G (d, p) et des nombres d'ondes expérimentales (FT-IR) (cm^{-1}) pour le composé BDHDE.

No	FT-IR (cm^{-1})	B3LYP/6-311G (d, p)		Affectations avec PED > 10%
		Échelle	I_{IR}	
113		3096	3,34	ν_{CH} (99) cycle 3
112		3091	10,33	ν_{CH} (99) cycle 3
111		3081	5,98	ν_{CH} (92) cycle 2
110		3076	8,07	ν_{CH} (96) cycle 2
109		3073	1,00	$\nu_{CH_{asy}}$ (17) cycle 2+ ν_{CH} (82) cycle 2
108		3073	8,16	ν_{CH} (74) cycle 1+ ν_{CH} (13) cycle 3
107		3070	8,34	ν_{CH} (91) cycle 1+ $\nu_{CH_{asy}}$ (11) cycle 1
106	3061	3061	34,62	ν_{CH} (88) cycle 2
105		3060	21,09	ν_{CH} (23) cycle 1+ $\nu_{CH_{asy}}$ (25) cycle 1+ ν_{CH} (43) cycle 2
104		3050	10,97	$\nu_{CH_{asy}}$ (43) cycle 1+ ν_{CH} (43) cycle 1
103		3049	14,67	$\nu_{CH_{asy}}$ (48) cycle 2+ ν_{CH} (44) cycle 2
102		3039	0,47	ν_{CH} (77) cycle 1+ $\nu_{CH_{asy}}$ (19) cycle 2
101		3039	0,81	ν_{CH} (55) cycle 2+ $\nu_{CH_{asy}}$ (43) cycle 2
100		3016	16,38	ν_{CH} (91) cycle 3+ ν_{CH} (91) CH_3
99		3015	27,38	ν_{CH} (91) cycle 3+ ν_{CH} (91) CH_3
98	3001	3000	10,79	ν_{CH} (100) Eth
97	2941	2951	48,61	$\nu_{CH_{asy}}$ (49) CH_3 + ν_{CH} (47) CH_3
96		2951	21,04	$\nu_{CH_{asy}}$ (49) CH_3 + ν_{CH} (47) CH_3
95	2835	2892	66,10	ν_{CH} (44) cycle 3+ ν_{CH} (46) CH_3
94		2892	66,68	$\nu_{CH_{asy}}$ (44) cycle 3+ $\nu_{CH_{asy}}$ (46) CH_3
93	1678	1676	183,63	ν_{OC} (90)
92		1600	160,99	$\nu_{NC_{asy}}$ (21) + ν_{NC} (41)
91	1602	1587	360,54	ν_{NC} (19) + ν_{CC} (15) cycle 2+ ν_{CC} (15) cycle 3
90		1579	167,89	ν_{CC} (24) cycle 2+ ν_{CC} (24) cycle 3
89		1577	23,39	ν_{CC} (12) cycle 2+ ν_{CC} (30) cycle 1+ $\nu_{CC_{asy}}$ (10) cycle 3
88		1559	12,20	ν_{CC} (28) cycle 1+ $\nu_{CC_{asy}}$ (17) cycle 1+ δ_{CCC} (11) cycle 1

87		1557	119,65	ν_{CC} (19) cycle 3 + $\nu_{CC_{asy}}$ (20) cycle 2
86		1542	97,26	$\nu_{CC_{asy}}$ (11) cycle 2 + ν_{CC} (30) cycle 3
85	1519	1522	35,96	ν_{NC} (57)
84	1500	1475	56,11	$\delta_{HCC_{asy}}$ (11) cycle 3 + δ_{HCC} (14) cycle 2 + $\delta_{CCC_{asy}}$ (10) cycle 3
83		1466	16,60	$\delta_{HCC_{asy}}$ (18) cycle 2 + δ_{HCC} (15) cycle 1 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (16) cycle 3 + δ_{HCC} (18) cycle 2
82		1462	0,16	$\delta_{HCC_{asy}}$ (35) cycle 1 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (15) cycle 3 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (17) cycle 2
81		1448	41,66	δ_{HCH} (54)
80	1450	1445	67,24	$\delta_{HCH_{asy}}$ (28) cycle 2 + δ_{HCH} (43) cycle 3
79		1438	38,86	ν_{OC} (10) + $\delta_{HCH_{asy}}$ (16) cycle 3 + δ_{HCH} (13) cycle 2 + δ_{HCH} (15) cycle 3
78		1435	9,22	$\delta_{HCH_{asy}}$ (36) CH3 + δ_{HCH} (39) CH3 + $\tau_{HCO_{asy}}$ (17) cycle 3
77		1435	7,73	$\delta_{HCH_{asy}}$ (37) CH3 + δ_{HCH} (38) CH3 + $\tau_{HCO_{asy}}$ (16) cycle 3
76		1423	15,91	δ_{HCC} (11) cycle 3 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (14) cycle 2 + δ_{HCH} (27) cycle 1
75		1419	11,12	δ_{HCH} (21) cycle 2 + δ_{HCH} (21) cycle 3 + δ_{HCH} (18) cycle 1
74		1418	19,22	$\delta_{HCC_{asy}}$ (15) cycle 3 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (22) cycle 2
73	1417	1398	48,02	$\nu_{CC_{asy}}$ (15) cycle 3 + ν_{CC} (17) cycle 2 + δ_{HCC} (10) cycle 3 + δ_{HCH} (22)
72	1319	1330	55,86	δ_{HCN} (53)
71		1306	2,58	$\nu_{CC_{asy}}$ (11) cycle 1 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (26) cycle 2 + δ_{HCC} (26) cycle 2 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (11) cycle 3
70		1300	3,71	ν_{CC} (12) cycle 2 + $\nu_{CC_{asy}}$ (15) cycle 2 + δ_{HCC} (23) cycle 1 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (22) cycle 1 + δ_{HCC} (11) cycle 3
69		1291	200,86	ν_{CC} (14) cycle 1 + $\nu_{CC_{asy}}$ (19) cycle 2 + ν_{CC} (30) cycle 3
68		1287	21,46	$\nu_{CC_{asy}}$ (10) cycle 2 + ν_{CC} (20) cycle 1 + δ_{HCC} (10) cycle 3
67		1279	3,18	$\nu_{CC_{asy}}$ (10) cycle 3 + $\nu_{CC_{asy}}$ (13) cycle 1 + ν_{CC} (25) cycle 2
66	1273	1267	268,02	ν_{OC} (23) + δ_{HCC} (15) cycle 3 + δ_{HCC} (11) cycle 2
65		1258	32,67	$\nu_{CC_{asy}}$ (25) cycle 2 + ν_{CC} (12) cycle 3
64		1250	326,39	ν_{CC} (13) cycle 2 + $\nu_{CC_{asy}}$ (11) cycle 1 + δ_{HCC} (19) cycle 3
63	1207	1193	38,81	---
62		1189	285,59	ν_{CC} (18)
61		1180	41,40	ν_{CC} (10) + δ_{HCC} (16)
60		1160	3,96	$\tau_{HCO_{asy}}$ (30) cycle 3 + τ_{HCO} (31) cycle 3
59		1159	11,34	$\nu_{CC_{asy}}$ (10) cycle 3 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (36) cycle 1 + δ_{HCC} (23) cycle 2
58		1149	44,07	$\delta_{HCC_{asy}}$ (24) cycle 1 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (15) cycle 3 + δ_{HCH} (23) cycle 2
57		1141	106,01	δ_{HCH} (13) cycle 3
56		1137	0,25	$\delta_{HCC_{asy}}$ (10) cycle 3 + δ_{HCC} (26) cycle 2 + $\delta_{HCC_{asy}}$ (17) cycle 1 + δ_{HCC} (10) cycle 3

55		1136	4,08	δHCC_{asy} (10) cycle 2 + δHCC (26) cycle 1
54		1125	0,97	δHCH_{asy} (14) + δHCH (14) + $\tau HCOC_{asy}$ (36) + $\tau HCOC$ (32)
53		1125	0,41	δHCH (14) + δHCH_{asy} (14) + $\tau HCOC$ (51) + $\tau HCOC_{asy}$ (17)
52	1114	1104	81,41	δHCC_{asy} (23) cycle 3 + δHCC (13) cycle 2 + δCCC (11) cycle 1
51	1072	1067	8,21	νCC_{asy} (11) + νCC (19) + δHCC_{asy} (28)
50		1061	5,73	νCC (20) cycle 1 + νCC_{asy} (13) cycle 2 + δHCC_{asy} (19) cycle 1 + δHCC (11) cycle 2
49	1051	1051	23,48	νNN (22)
48		1027	47,75	νCC_{asy} (10) + νOC (54)
47		1017	48,75	νOC_{asy} (53) + δCCC (14) cycle 3 + δCCC (10) cycle 2
46		1011	3,81	νCC (39)
45	1001	1007	4,38	νCC (18) cycle 1 + νCC_{asy} (14) cycle 2 + δHCC_{asy} (11) cycle 1 + δHCC (20)
44		985	20,34	νNN (12) + $\tau HCNN$ (37)
43		980	18,33	δCCC_{asy} (11) cycle 2 + $\tau HCNN$ (46)
42		978	0,91	νCC (14) cycle 1 + νCC (11) cycle 2 + δCCC (25) cycle 1 + δCCC (15) cycle 3 + δCCC_{asy} (19) cycle 2
41		975	0,10	$\tau HCCC$ (20) cycle 3 + $\tau HCCC_{asy}$ (30) cycle 1 + $\tau HCCC$ (21) cycle 2
40	972	972	17,71	δCCC_{asy} (10)
39		970	3,46	$\tau HCCC$ (17) cycle 2 + $\tau HCCC_{asy}$ (13) cycle 3 + $\tau HCCC_{asy}$ (28) cycle 2 + $\tau CCCC$ (15) cycle 2
38		957	0,18	$\tau HCCC_{asy}$ (13) cycle 2 + $\tau HCCC_{asy}$ (24) cycle 1 + $\tau HCCC$ (35) cycle 1
37		952	0,28	$\tau HCCC_{asy}$ (12) cycle 1 + $\tau HCCC$ (36) cycle 2 + $\tau HCCC_{asy}$ (19) cycle 2 + $\tau HCCC_{asy}$ (15) cycle 1
36		941	0,08	$\tau HCCC_{asy}$ (15) + $\tau HCCC_{asy}$ (64) cycle 3
35		921	7,89	$\tau HCCC$ (26) cycle 1 + $\tau HCCC_{asy}$ (11) cycle 3 + $\tau HCCC$ (24) cycle 2
34		908	8,25	νOC_{asy} (10)
33		906	1,26	$\tau HCCC_{asy}$ (25) cycle 2 + $\tau HCCC$ (14) cycle 1 + $\tau HCCC$ (24) cycle 3
32		888	38,04	---
31		840	12,66	νCC_{asy} (10) + δCNN (25)
30		830	0,16	νCC (28) + $\tau HCCC$ (70)
29		825	0,29	$\tau HCCC$ (80) cycle 2 + $\tau HCCC$ (19) cycle 1
28	821	813	45,37	$\tau HCCC$ (57) cycle 3 + $\gamma OCCC$ (20) cycle 3
27		787	8,20	$\tau HCCC$ (59) cycle 3 + $\tau HCCC_{asy}$ (16) cycle 1
26		778	7,16	$\tau HCCC$ (10) cycle 3 + $\gamma OCCC$ (17) cycle 1 + $\gamma CCCC$ (14) cycle 2
25	773	764	10,22	$\tau HCCC_{asy}$ (24) + $\tau CCCC$ (22) + $\gamma NCCC$ (11)
24		719	16,61	---

23		711	2,03	τ HCCC (19) cycle 1 + τ CCCC (39) cycle 3 + τ CCCC _{asy} (15) cycle 3 + γ OCCC (16)
22		705	20,47	ν CC (18) + τ HCCC (14)
21	690	693	16,28	δ CCC(15) cycle 2 + γ OCCC _{asy} (10)
20		680	8,45	δ CCC _{asy} (23) cycle 2 + γ NCCC(13)
19		678	40,60	τ HCCC _{asy} (11) cycle 1 + τ CCCC _{asy} (13) cycle 1 + τ CCCC _{asy} (10) cycle 2 + τ CCCC _{asy} (15) cycle 1
18		677	19,33	τ CCCC (10) cycle 2 + τ CCCC _{asy} (35) cycle 1
17	648	643	37,36	---
16		627	5,09	τ HCCC (19) cycle 3 + γ OCCC _{asy} (35) + γ OCCC (23)
15		609	2,01	δ CCC _{asy} (22) cycle 1 + δ CCC _{asy} (17) cycle 3 + δ CCC(38) cycle 2
14		607	0,46	δ CCC _{asy} (27) cycle 2 + δ CCC(38) cycle 1
13	582	592	19,68	δ OCC(19)
12		577	8,43	δ CNN(15) + δ CCC(12)
11		551	40,25	δ CCC(10) cycle 3 + δ CCC _{asy} (10) cycle 3 + δ COC(13)
10	518	498	8,10	τ CCCC (10)
09	474	489	19,46	---
08		468	9,13	τ CCCC (15) + γ OCCC _{asy} (11)
07		428	0,40	τ CCCC (19) + γ CCCC (17)
06		425	4,20	δ COC(25) + δ COC _{asy} (11)
05		415	1,53	ν CC (19) + δ CCC (10)
04		399	2,86	---
03		398	0,31	τ CCCC (27) cycle 1 + τ CCCC (18) cycle 2
02		395	0,50	τ HCCC (11) cycle 1 + τ CCCC _{asy} (33) cycle 2 + τ CCCC _{asy} (21) cycle 3
01		388	7,48	---

ν : l'étirement ; asy : asymétrique ; δ : flexion ; γ : flexion hors du plan ; τ : torsion. Les modes vibrationnels sont basés sur la distribution de l'énergie potentielle (PED) ; les fréquences mises à l'échelle sont exprimées en unités de cm^{-1} ; I_{IR} intensité infrarouge (km.mol^{-1}). Cycle 1 : C1C2C3C4C5C6 ; Cycle 2 : C9C10C11C12C13C14 ; Cycle 3 : C16C17C18C19C20C21, échelonné par 0,9679.

La spectroscopie vibrationnelle est largement utilisée en chimie organique pour déterminer les différents groupes fonctionnels d'une molécule.

La molécule du titre est composée de 48 atomes, il y aura donc 138 modes normaux de vibration, organisés en 113 modes vibratoires fondamentaux. Dans cette étude, les fréquences vibratoires théoriques ont été calculées à l'aide de la méthode B3LYP/6-311G (d, p) en phase gazeuse. Les bandes

vibratoires correspondant à ces fréquences ont été attribuées et classées sur la base de la distribution de l'énergie potentielle (PED), les attributions étant effectuées à l'aide du programme VEDA 4 [27].

Tableau III.7 présente les fréquences vibrationnelles observées et calculées, les intensités IR, la distribution de l'énergie potentielle (PED) et les descriptions des modes vibrationnels. En outre, dans la gamme $4000-400\text{ cm}^{-1}$, une comparaison entre les spectres FT-IR et IR calculés a été présentée dans la **Figure III.17**. Les fréquences calculées présentent de légères différences par rapport aux valeurs expérimentales. Ces différences mineures pourraient être attribuées au fait que les spectres expérimentaux ont été enregistrés avec l'échantillon en phase solide, alors que les calculs DFT ont été effectués sur une molécule isolée en phase gazeuse [28].

Il est largement reconnu que les méthodes DFT ont tendance à surestimer les nombres d'ondes vibratoires par rapport aux valeurs expérimentales, principalement en raison des effets anharmoniques et des limitations de l'ensemble de bases. Par conséquent, les nombres d'ondes vibratoires calculés ont été réduits de 0,9679 [29].

III.6.1.1. Vibrations du cycle benzénique

La présence d'un anneau aromatique est clairement reconnue par la présence de vibrations d'étirement CH (élongation) dans la région de $3100-3000\text{ cm}^{-1}$, et de vibrations d'étirement CC dans la région de $1625-1430\text{ cm}^{-1}$ [30].

Dans la présente étude, les vibrations aromatiques d'étirement C-H ont été observées à 3061 cm^{-1} dans le spectre FT-IR, le niveau B3LYP a calculé la bande correspondante dans la plage $3096 - 3015\text{ cm}^{-1}$ (à l'échelle). Les contributions PED de cette bande se situent entre 17 et 99 %. Les modes 91,90,89,88,87 et 86 avec des fréquences de $1587, 1579, 1577, 1559, 1557$ et 1542 cm^{-1} correspondent à l'étirement ν_{CC} du phényle, qui est dans la plage attendue avec les valeurs IR observées (1602 cm^{-1}).

Les bandes de déformation planaire C-C-C se situent toujours entre les valeurs $1000-600\text{ cm}^{-1}$ [31].

Dans notre cas, les fréquences calculées (δ_{CCC}) se situent entre 1104 et 431 cm^{-1} (échelle). Les valeurs PED de ce mode se situent entre 38 et 10 %.

Les vibrations de torsion hors plan (τ_{HCCC}) sont identifiées à 975 et 395 cm^{-1} , tandis que les bandes d'absorption expérimentales dans le spectre FT-IR sont observées à 821 et 773 cm^{-1} .

III.6.1.2. Vibration du carbonyle (C=O)

Les vibrations d'étirement associées à l'élongation du carbonyle dans les cétones se produisent généralement entre 1715 et 1680 cm^{-1} [32]. La bande causée par la vibration d'élongation C=O est observée dans la région de 1678 cm^{-1} et est assignée à 1676 cm^{-1} dans la méthode B3LYP/6-311G (d, p) avec une contribution PED de 90%.

Ces attributions sont en bon accord avec les valeurs disponibles dans la littérature. [33] Tout écart par rapport au nombre d'ondes calculé pour ce mode peut être attribué à la délocalisation des électrons π due à la conjugaison ou à la formation de liaisons hydrogène [34].

III.6.1.3. Vibrations du groupe méthyle

Le DBHDE contient deux groupes méthyles (CH_3) attachés aux positions ortho et para du troisième cycle benzénique de la molécule, tous deux situés dans les groupes méthoxy. Les vibrations d'étirement C-H des groupes méthyles sont très localisées et apparaissent généralement dans la région 3000-2800 cm^{-1} [35]. Dans cette étude, les vibrations d'étirement des groupes CH_3 ont été observées dans la plage 2951-2892 cm^{-1} au niveau B3LYP/6-311G (d, p), et ont correspondu au spectre IR expérimental à 2941 et 2835 cm^{-1} avec la contribution PED de 49 à 44%.

III.6.1.4. Vibration de (C=N) et (N-N)

En général, la région 1650-1550 cm^{-1} contient des caractéristiques de vibrations d'élongation C=N [36]. Dans notre cas, la fréquence calculée de la bande vibratoire $\nu(C=N)$ est de 1600-1522 cm^{-1} pour l'ensemble de base 6-311G (d, p) avec une contribution PED de 57-19 %.

La vibration d'étirement ν_{NN} est calculée à 1051 cm^{-1} avec une contribution PED de 22 %, alors qu'elle est observée à 1051 cm^{-1} dans le spectre FT-IR expérimental. Elle est également en accord avec la bande signalée dans la littérature à 1107 cm^{-1} [37].

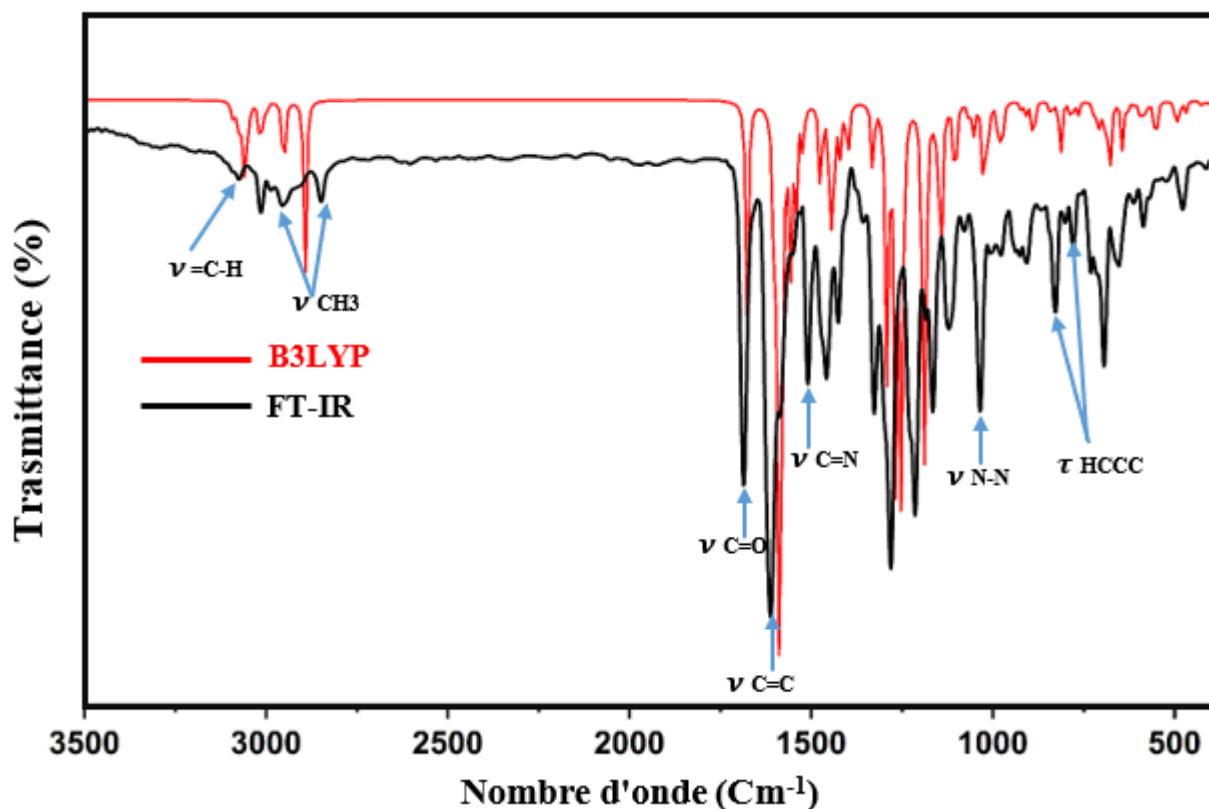


Figure III.17. Comparaison des spectres IR expérimental et calculé pour le composé DBHDE.

III.6.2. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) constitue une technique incontournable pour l'interprétation et la prédiction de la structure des systèmes moléculaires complexes. Associée aux méthodes de calcul théorique, elle permet d'obtenir des résultats plus fiables et plus détaillés. Dans le cadre de cette étude, la structure du composé cible DBHDE a été confirmée par les spectres RMN du ^1H et du ^{13}C , en corrélation avec des calculs réalisés au niveau B3LYP/6-311G (d, p) en utilisant l'approche GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital). Le blindage du TMS avec B3LYP/GIAO/6-311G (d, p) est de 32,648375 ppm pour la RMN ^1H et de 186,95775 pour la RMN ^{13}C .

Les valeurs numériques du déplacement chimique $\delta_{(\text{DBHDE})} = \sigma_{(\text{TMS})} - \sigma_{(\text{DBHDE})}$ où δ représente le déplacement chimique et σ le blindage chimique. [38]. Les valeurs expérimentales et théoriques de RMN ^1H et ^{13}C pour le composé titre sont indiquées dans **Tableau III.8**. Les spectres RMN théoriques sont

présentés à la **Figure III.18** : a (¹H) et b (¹³C). Il y a vingt atomes d'hydrogène dans la molécule de DBHDE, treize atomes d'hydrogène attachés aux cycles aromatiques, six attachés au groupe méthoxy et le vingtième est dans le groupe imine. Les calculs globaux des valeurs de déplacement chimique ¹H vont de 3,53 à 9,19 ppm dans l'ensemble de base DFT/6-311G (d, p). En général, les protons aromatiques présentent des déplacements chimiques compris entre 7,00 et 8,00 ppm [39]. Toutefois, ces déplacements chimiques sont fortement modifiés par l'effet de l'environnement électronique du proton [40].

Dans cette étude, les protons aromatiques du composé titre donnent une résonance dans la région de 6,61 et 7,85 ppm, alors que ces signaux de protons ont également été calculés dans la région de 6,0536 et 8,9702 ppm en milieu gazeux.

Les valeurs de déplacement chimique des protons méthoxy (O-CH₃) sont souvent observées dans la région de 3,0 à 4,0 ppm dans un spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton. Cependant, il est important de noter que ces valeurs peuvent être affectées par d'autres groupes électronégatifs présents dans la molécule étudiée, tels que l'oxygène, l'azote, le chlore, etc. [41].

Dans notre cas, les signaux RMN ¹H des protons CH₃ du groupe méthoxy ont été observés entre 3,78 et 3,85 ppm. Ces signaux ont été calculés entre 3,53 et 4,14 ppm par B3LYP / 6-311G (d, p).

Il y a également vingt-trois atomes de carbone dans la molécule titre, dont dix-huit atomes de carbone dans les cycles benzéniques et cinq atomes de carbone dans les groupes imine, méthoxy et carbonyle. Dans notre composé, les valeurs de déplacement chimique ¹³C ont été calculées dans la région de 57,85 à 207,31 ppm en utilisant la méthode DFT. Il est important de noter que le déplacement chimique de la RMN ¹³C d'une molécule organique typique est généralement supérieur à >100 ppm [39].

Les signaux attribués aux carbones aromatiques apparaissent expérimentalement dans l'intervalle 98,64 – 164,63 ppm, tandis que les calculs théoriques en phase gazeuse prédisent des valeurs comprises entre 103,16 et 173,30 ppm. Parmi eux, le carbone C7, lié à l'atome d'oxygène O1, présente un déplacement chimique plus élevé que les autres carbones. Cette différence est due à l'influence de la forte électro-négativité de l'oxygène [42].

Le déplacement chimique du ^{13}C associé à un groupe méthoxy ($-OCH_3$) se situe en général dans l'intervalle de 50 à 60 ppm. Néanmoins, cette plage peut être influencée par divers facteurs, notamment la nature de la structure moléculaire, la polarité du système ainsi que les interactions électroniques avec les atomes environnants.

Dans notre cas, la valeur du déplacement chimique ^{13}C du groupe méthoxy (OCH_3) a été observée à 56,38 ppm. Ce signal a été calculé entre 57,85 et 58,03 ppm au B3LYP / 6-311G (d, p).

Comme le montre la **Figure III.19**, un bon accord a été obtenu entre les données expérimentales et les résultats RMN 1H et ^{13}C théoriques pour le composé DBHDE($C_{23}H_{20}N_2O_3$), avec des coefficients de corrélation de **0,92486** pour le 1H et de **0,99712** pour le ^{13}C .

Les faibles différences observées entre les données expérimentales et théoriques s'expliquent par le fait que les calculs ont été réalisés en phase gazeuse, tandis que les mesures expérimentales reflètent le comportement de la molécule en phase solide.

Tableau III.8. Déplacements chimiques expérimentaux et calculés de la RMN 1H et ^{13}C (ppm) du DBHDE.

Atomes	Expérimentale	B3LYP/6-311G (d, p)
1H RMN		
H15	8,83	9,19
H10	7,65	8,97
H5	7,59	8,68
H17	7,3	7,98
H1	7,59	7,80
H4	7,59	7,70
H3	7,59	7,60
H11	7,85	7,59
H14	7,85	7,50
H12	7,65	7,48
H2	7,59	7,42

H13	7,76	7,38
H20	7,3	6,19
H18	6,61	6,05
H22A	3,85	4,14
H23A	3,78	3,93
H22B	3,85	3,66
H22C	3,85	3,65
H23B	3,78	3,56
H23C	3,78	3,53

MAE 0,40

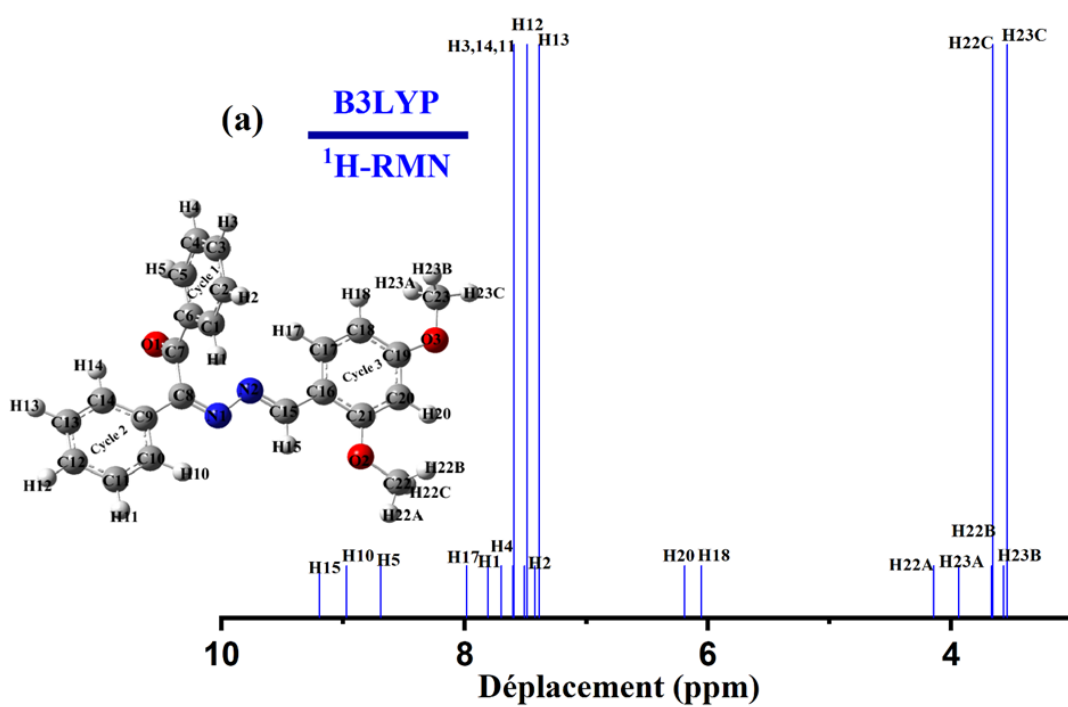
R² 0,9248

¹³C RMN

C7	197,71	207,31
C8	165,87	174,57
C19	164,63	173,30
C21	161,17	169,73
C15	157,92	165,14
C6	135,47	143,69
C9	134,78	142,33
C1	132,70	140,52
C3	132,07	140,02
C17	129,83	138,36
C12	129,83	137,51
C14	129,70	137,21
C11	129,70	135,21
C2	129,18	135,11
C4	129,18	135,01
C13	128,56	134,91
C5	127,60	134,82
C10	127,60	134,18
C16	114,40	124,04

C18	107,27	106,29
C20	98,64	103,16
C23	56,38	58,03
C22	56,38	57,85
MAE	6,68	
R²	0,9971	

MAE : Erreurs absolues moyennes, R² : Facteurs de corrélation.



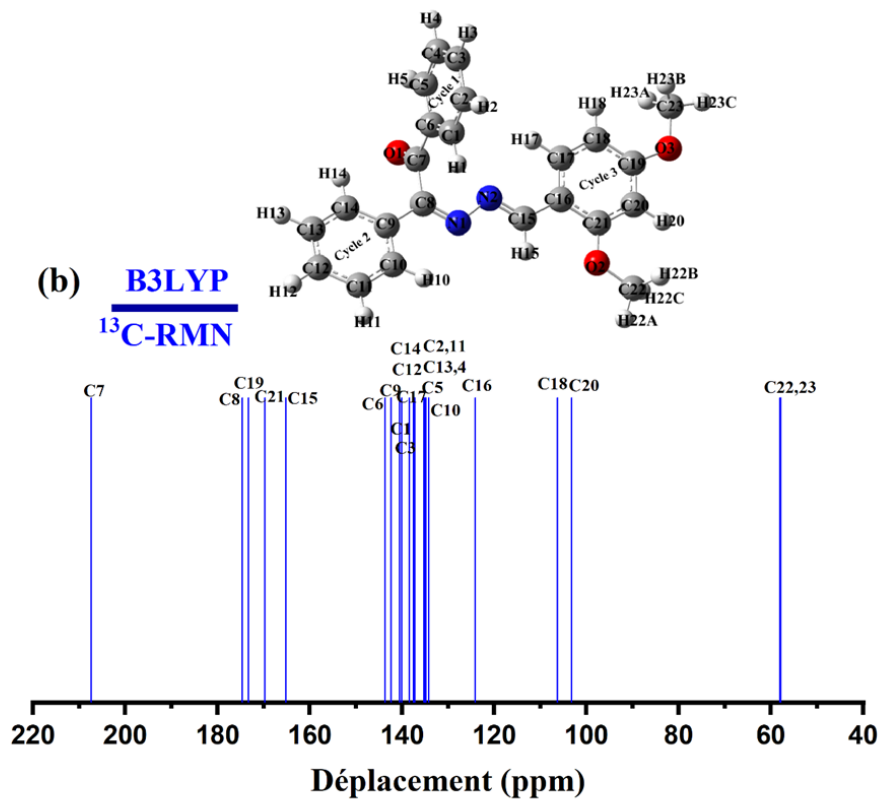


Figure III.18. Spectres RMN théoriques (a) 1H et (b) ^{13}C du DBHDE.

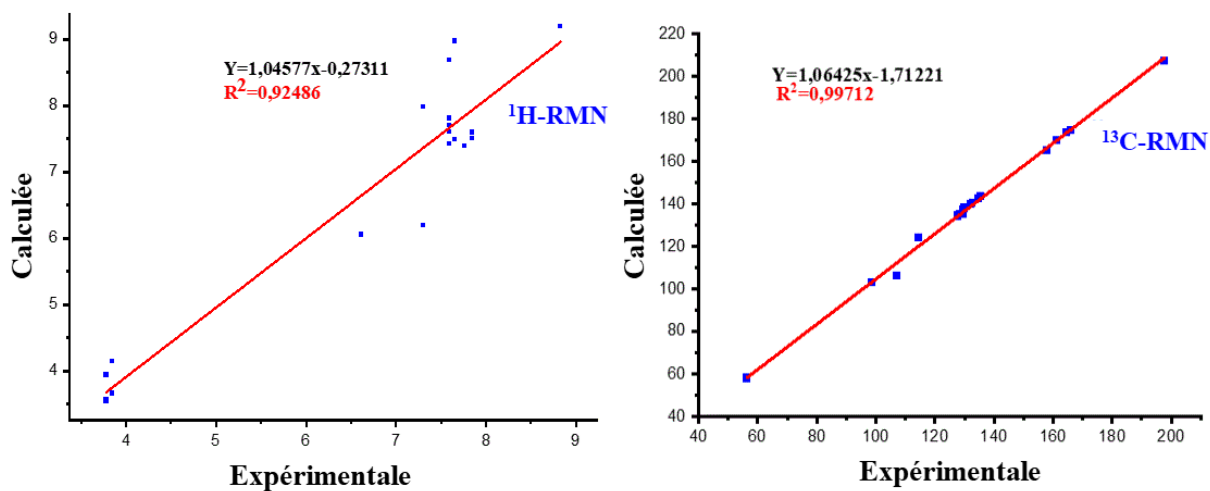


Figure III.19. Graphiques de corrélation de la RMN- 1H et de la RMN- ^{13}C calculées et expérimentales du DBHDE.

III.6.3. Spectroscopie UV-Visible

Le spectre d'absorption UV-Vis expérimental de la molécule titre dans le solvant chloroforme et les spectres correspondants obtenus aux niveaux TD-DFT/B3LYP et TD-DFT/CAM-B3LYP sont présentés dans la **Figure III.20**. Les méthodes TD-DFT sont facilement applicables à l'étude des molécules de petite et moyenne taille [40]. La longueur d'onde d'absorption expérimentale et les valeurs électroniques calculées, telles que la longueur d'onde d'absorption (λ), l'énergie d'excitation (E), la force d'oscillation (f_{os}) et les contributions à la longueur d'onde d'absorption (λ) sont présentées dans le **Tableau III.9**. Les principales contributions des transitions ont été désignées à l'aide du programme GaussSum 3 [43].

L'examen des spectres théoriques obtenus par la méthode B3LYP/6-311G (d, p) montre la présence d'une bande d'absorption significative à 368 nm. Celle-ci est attribuée aux transitions électroniques H→L (25%), H→L+1 (65%) et H-1→L+1 (7%) dont la force d'oscillation est la plus élevée (0,6780). La transition électronique majoritaire (H→L+1 (65%)) correspond aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$.

Concernant le spectre théorique obtenu par la méthode CAM-B3LYP, il existe deux bandes d'absorption électronique (246 et 335 nm) qui sont attribuées comme des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$. La bande d'absorption observée à 335 nm a été calculée à 335 nm. Cette dernière est attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ produite par la fraction de l'anneau benzénique (C=C). Cette dernière provient de la combinaison H→L (82%) et H-1→L (8%) avec une force d'oscillateur (f_{os}) de 1,2492.

La bande d'absorption électronique la plus intense a été observée à 335 nm dans le solvant chloroforme, le pic correspondant dans les spectres calculés a été déterminé à 368 nm avec la méthode B3LYP et à 335 nm avec la méthode CAM-B3LYP. On peut conclure que la méthode CAM-B3LYP est en excellent accord avec les données expérimentales correspondantes.

Tableau III.9. Comparaison des transitions électroniques théoriques et expérimentales du DBHDE, avec les énergies d'excitation, les forces d'oscillation et les principales contributions.

Méthodes	Expérimentale	Théorique	E	f_{os}	Contributions importantes
	λ_{max} (nm)	λ_{max} (nm)	(eV)		
B3LYP/6-311G (d, p)	335	368	3,36	0,6780	H→L (25%), H→L+1 (65%), H-1 →L+1 (7%)
CAM-B3LYP/6-311G (d, p)		246		0,0929	H-3 →L (33%), H-1 →L+2 (17%), H-7 →L (7%)
		335	3,70	1,2492	H→L (82%), H-1 →L (8%)

f_{os} = force de l'oscillateur, H = orbitale moléculaire occupée la plus élevée, L = orbitale moléculaire inoccupée la plus basse.

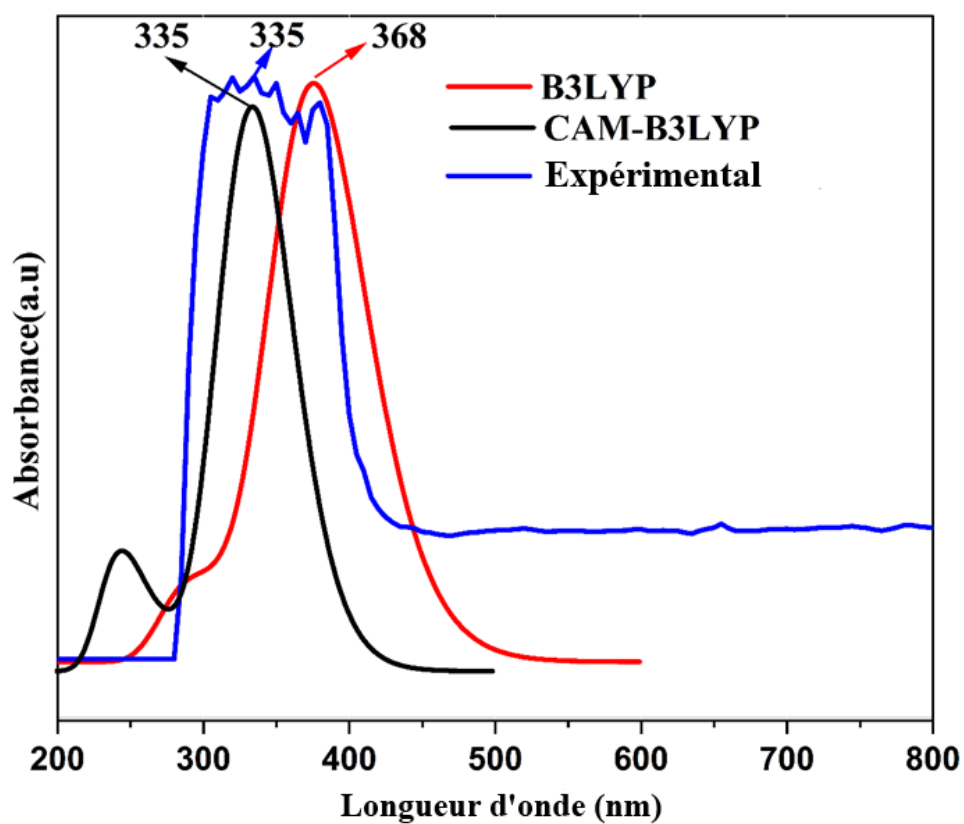


Figure III.20. Spectres UV-Vis théoriques et expérimentaux pour DBHDE.

Conclusion

En résumé, cette recherche a permis de caractériser la structure moléculaire du composé 2-((2,4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1,2-diphényléthanone (DBHDE) en combinant différentes approches analytiques et théoriques. La synthèse du composé a été réalisée avec un rendement satisfaisant, et la structure cristalline a été déterminée par diffraction des rayons X sur monocristal, fournissant des informations précises concernant les distances interatomiques, les angles de valence et d'autres paramètres géométriques essentiels. L'affinement cristallographique a permis d'optimiser les coordonnées atomiques ainsi que les facteurs thermiques, aboutissant à une description fiable et détaillée de la molécule.

Parallèlement, les calculs de chimie quantique basés sur la DFT ont confirmé la validité des résultats expérimentaux, avec une excellente concordance entre les données théoriques et expérimentales. De plus, l'étude des interactions intermoléculaires, complétée par l'analyse de la surface de Hirshfeld, a mis en évidence la stabilité de la molécule dans l'état solide ainsi que les principales contributions aux contacts intermoléculaires.

Les études spectroscopiques, incluant la spectroscopie IR, RMN et UV-Visible, ont approfondi la compréhension des propriétés vibrationnelles, électroniques et structurales du DBHDE. L'analyse infrarouge a révélé des informations clés sur les modes de vibration des groupes fonctionnels, avec un bon accord entre les fréquences expérimentales et théoriques, malgré quelques écarts dus aux différences de phase (gaz/solide). La RMN, quant à elle, a fourni des données précises sur les environnements électroniques des atomes d'hydrogène et de carbone, validant ainsi la structure du composé, notamment grâce à un excellent coefficient de corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques. Enfin, l'analyse UV-Visible a montré que la méthode CAM-B3LYP offre une bonne précision pour la modélisation des transitions électroniques, confirmant les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ dans les bandes d'absorption observées. Ces résultats ouvrent la voie à des applications potentielles du DBHDE dans divers domaines de la chimie organique et des matériaux, tout en mettant en lumière l'efficacité des approches théoriques combinées à l'expérimentation.

Références

- [1] L. Adjissi, N. Chafai, K. Benbouguerra, I. Kirouani, A. Hellal, H. Layaida, M. Elkolli, C. Bensouici, S. Chafaa, Synthesis, characterization, DFT, antioxidant, antibacterial, pharmacokinetics, and inhibition of SARS-CoV-2 main protease of some heterocyclic hydrazones, *J. Mol. Struct.* 1270 (2022) 134005. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134005>.
- [2] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [3] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837–838. <https://doi.org/10.1107/S0021889899006020>.
- [4] C.F. Macrae et al., Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- [5] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [6] M. J. Frisch et al., Gaussian 16. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2016.
- [7] R. Dennington, T. A. Keith, et J. M. Millam, GaussView, version 6.0. 16, Semichem Inc, Shawnee Mission, KS, 2016.
- [8] A. Ramalingam et al., Synthesis, vibrational spectra, Hirshfeld surface analysis, DFT calculations, and in silico ADMET study of 3-(2-chloroethyl)-2,6-bis(4-fluorophenyl) piperidin-4-one: A potent anti-Alzheimer agent, *J. Mol. Struct.* 1269 (2022) 133845. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133845>.
- [9] S. Guner, Y. Atalay, A. Dolma, Experimental and theoretical study of 4-cyanobenzaldehyde isonicotinoyl-hydrazone monohydrate, *J. Mol. Struct.* 984 (2010) 389-395. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.10.011>.
- [10] A. G. Orpen et al., Appendix A: Typical Interatomic Distances in Organic Compounds and Organometallic Compounds and Coordination Complexes of the d- and f-block metals, *Structure Correlation*. John Wiley & Sons. Ltd. (1994) 752-858. <https://doi.org/10.1002/9783527616091.app1>.
- [11] C. S. Chidan Kumar et al., Synthesis, molecular structure, spectroscopic characterization and quantum chemical calculation studies of (2E)-1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one, *J. Mol. Struct.* 1085 (2015) 63-77. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.052>.

- [12] R. Kant, B. Maiti, A. Agarwal, Synthesis, characterization, Hirshfeld surfaces and DFT computation of novel benzyl N -(1,3-benzothiazol-2-yl)- N -benzyl carbamate, *J. Mol. Struct.* 1143(2017) 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.061>.
- [13] P. R. Spackman et al., Crystal Explorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, *J. Appl. Cryst.* 54 (2021) 1006-1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.
- [14] M. A. Spackman, P. G. Byrom, A novel definition of a molecule in a crystal, *Chem. Phys. Lett.* 267 (1997) 215-220. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00100-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00100-0).
- [15] N. Khelloul et al., 2-thioxo -3N-(2-ethoxyphenyl) -5[4'-methyl -3'N-(2'-ethoxyphenyl) thiazol-2'(3'H)-ylidene] thiazolidin-4-one: Growth, spectroscopic behavior, single-crystal investigation, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT computational studies and NLO evaluation, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*.198 (2023) 199-214. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2134373>.
- [16] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals, *CrystEngComm.* 4 (66) (2002) 378-392. <https://doi.org/10.1039/B203191B>.
- [17] A. Ramalingam, S. Sambandam, S. Suresh, A. Kumar, Synthesis, vibrational spectra, DFT calculations, Hirshfeld surface analysis and molecular docking study of 3-chloro-3-methyl-2,6-diphenylpiperidin-4-one, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 232 (2020) 118-166. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118166>.
- [18] M. Daszkiewicz, M. K. Marchewka, 3-Amino-1,2,4-triazolium ion in [24(3at)] Cl and [24(3at)]₂SnCl₆·H₂O. Comparative X-ray, vibrational and theoretical studies, *Spectrochim. Acta A.* 95 (2012) 204-212. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.04.023>.
- [19] J. D. Magdaline, T. Chithambarathanu, Vibrational spectra (FT-IR, FT-Raman), NBO and HOMO, LUMO studies of 2-thiophene carboxylic acid based on density functional method, *IOSR J. Appl. Chem.* 8 (2015) 6-14. <https://doi.org/10.9790/5736-08510614>.
- [20] B. A. Shainyan et al., Intramolecular hydrogen bonds in the sulfonamide derivatives of oxamide, dithiooxamide, and biuret. FT-IR and DFT study, AIM and NBO analysis, *Tetrahedron.* 66 (2010) 8551-8556. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.08.076>.

- [21] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580-592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [22] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5).
- [23] N. Boukabcha et al., Crystal growth, experimental, theoretical investigation and molecular docking study of ammonium p-toluenesulfonate, *Chemical Physics Impact.* 7 (2023) 100267. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100267>.
- [24] M. Saidj et al., Molecular Structure, Experimental and Theoretical Vibrational Spectroscopy, (HOMO-LUMO, NBO) Investigation, (RDG, AIM) Analysis, (MEP, NLO) Study and Molecular Docking of Ethyl-2-{[4-Ethyl-5-(Quinolin-8-yloxyMethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-yl] Sulfanyl} Acetate, *Polycyclic Aromatic Compounds.* 43 (2023) 2152-2176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [25] A. Chebli et al., Synthesis, crystal structure, DFT calculations, NBO, Fukui function, NCI-RDG, Hirshfeld surface analysis, NLO properties and molecular docking analysis on (E)-N'-(3-methoxybenzylidene)-2-(quinolin-8-yloxy) acetohydrazide, *J. Mol. Struct.* 1310 (2024) 138287. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138287>.
- [26] E. R. Johnson et al., Revealing Non-Covalent Interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (18) (2010) 6498-6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>.
- [27] M. H. Jamróz, Vibrational energy distribution analysis (VEDA): scopes and limitations, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.05.096>.
- [28] S. Demir et al., Synthesis, crystal structure analysis, spectral IR, NMR UV -Vis investigations, NBO and NLO of 2-benzoyl-N-(4-chlorophenyl)-3-oxo-3-phenylpropanamide with use of X-ray diffraction studies along with DFT calculations, *J. Mol. Struct.* 1118 (2016) 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.04.042>.
- [29] F.Z. Boudjenane et al., Synthesis, crystallographic and spectroscopic investigation, chemical reactivity, hyperpolarizabilities and in silico molecular docking study of (Z)-2N-(tert-butylimino)-3N'-(4-methoxyphenyl) thiazolidin-4-one, *J. Mol. Struct.* 1287 (2023) 135620. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135620>.

- [30] M. Arivazhagan, R. Kavitha, Molecular structure, vibrational spectroscopic, NBO, HOMO LUMO and Mulliken analysis of 4-methyl-3-nitro benzyl chloride, *J. Mol. Struct.* 1011 (2012) 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.12.006>.
- [31] N. Khelloul et al., 2-thioxo -3N-(2-ethoxyphenyl) -5[4'-methyl -3'N-(2'-ethoxyphenyl) thiazol-2'(3'H)-ylidene] thiazolidin-4-one: Growth, spectroscopic behavior, single-crystal investigation, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT computational studies and NLO evaluation, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 198 (3) (2023) 199-214. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2134373>.
- [32] L. J. Bellamy, *The Infra-Red Spectra of Complex Molecules*, Dordrecht: Springer Netherlands, 1975. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6017-9>.
- [33] O. Kourat et al., Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, spectral characterization, reduced density gradient and nonlinear optical investigation on (E)-N'-(4-nitrobenzylidene) -2-(quinolin-8-yloxy) acetohydrazide monohydrate: A combined experimental and DFT approach, *J. Mol. Struct.* 1222 (2020) 128952. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128952>.
- [34] Z. Rui-Zhou, L. Xiao-Hong, Z. Xian-Zhou, Molecular structure, vibrational spectra and theoretical NBO, HOMO-LUMO analysis of N-benzoyl glycine by DFT and ab-initio HF methods, *APPL PHYS.* 50 (10) (2012) 719-726.
- [35] T. Gnanasambandan, S. Gunasekaran, S. Seshadri, Molecular structure analysis and spectroscopic characterization of carbimazole with experimental (FT-IR, FT-Raman and UV-Vis) techniques and quantum chemical calculations, *J. Mol. Struct.* 1052 (2013) 38-49. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.07.055>.
- [36] A.R. Guerroudj et al., Synthesis, crystal structure, vibrational spectral investigation, intermolecular interactions, chemical reactivity, NLO properties and molecular docking analysis on (E)-N-(4-nitrobenzylidene)-3-chlorobenzenamine: A combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1240 (2021) 130589. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130589>.
- [37] M. R. Anoop et al., Vibrational spectroscopic studies and computational study of ethyl methyl ketone thiosemicarbazone, *J. Mol. Struct.* 969 (2010) 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.01.041>.
- [38] R. Rahmani et al., On the molecular structure, vibrational spectra, HOMO-LUMO, molecular electrostatic potential, UV-Vis, first order hyperpolarizability, and thermodynamic investigations of 3-

(4-chlorophenyl)-1-(1-ylidene-3-yl) prop-2-en-1-one by quantum chemistry calculations, *J. Mol. Struct.* 1155 (2018) 484-495. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.033>.

[39] N. Subramanian, N. Sundaraganesan, J. Jayabharathi, Molecular structure, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR, UV) studies and first-order molecular hyperpolarizabilities of 1,2-bis(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) hydrazine by density functional method, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 76 (2010) 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.03.033>.

[40] R. Kant, B. Maiti, A. Agarwal, Synthesis, characterization, Hirshfeld surfaces and DFT computation of novel benzyl N -(1,3-benzothiazol-2-yl)- N -benzylcarbamate, *J. Mol. Struct.* 1143 (2017)135-145. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.061>.

[41] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*. OUP Oxford. (2012).

[42] Ç. Arioğlu, Ö. Tamer, D. Avci, Y. Atalay, Quantum chemical calculations of glycine glutaric acid, *AIP Conf. Proc.* 1815 (2017) 100002. <https://doi.org/10.1063/1.4976465>.

[43] N. M. O'Boyle, A. L. Tenderholt, K. M. Langner, cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.* 29 (2008) 839-845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>.

Chapitre IV

Propriétés électroniques et thermodynamiques du composé



Introduction

Dans ce chapitre, nous avons exploité la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) afin d'explorer en détail les propriétés électroniques du composé C₂₃H₂₀N₂O₃. Cette approche computationnelle a pour objectif d'élucider la distribution des charges, les interactions électrostatiques ainsi que les paramètres moléculaires clés influençant sa réactivité chimique.

L'étude s'articule autour de plusieurs axes complémentaires : l'examen du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), l'analyse des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), l'évaluation des charges atomiques de Mulliken et l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO), auxquels s'ajoute le calcul de descripteurs de réactivité à la fois locaux et globaux. Ces outils théoriques permettent de déterminer les régions moléculaires les plus réactives vis-à-vis des attaques électrophiles ou nucléophiles et contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes réactionnels impliquant le C₂₃H₂₀N₂O₃.

Par ailleurs, l'utilisation de descripteurs globaux tels que l'électronégativité, la dureté chimique ou encore l'indice d'électrophilie fournit des indications précieuses sur la stabilité électronique et la propension du système à réagir. Ces résultats apportent ainsi des éléments essentiels pour appréhender le mode d'action du composé, notamment dans des environnements biologiques ou chimiques où il pourrait entrer en interaction avec d'autres entités moléculaires.

En définitive, ce chapitre met en lumière les principaux paramètres thermodynamiques et électroniques du C₂₃H₂₀N₂O₃, tout en soulignant ses atouts et ses éventuelles limites dans la perspective d'applications futures.

IV.1. Propriétés électroniques

IV.1.1. Potentiel électrostatique moléculaire

Dans un cristal, la répartition des charges positives et négatives permet de définir certaines propriétés physiques fondamentales, parmi lesquelles le potentiel électrostatique (PE). Ce dernier constitue un paramètre de référence largement exploité pour décrire et interpréter les interactions électrostatiques dans divers systèmes moléculaires [1].

En un point \vec{r} , le potentiel électrostatique moléculaire $V(\vec{r})$ traduit la force ressentie par une charge d'essai positive (comme un proton) placée en ce point, sous l'effet combiné du champ généré par les

noyaux atomiques et du nuage électronique de la molécule. Le calcul du MEP s'exprime à travers l'équation suivante [2] :

$$V(\vec{r}) = \sum_A \left(\frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{\overline{\rho}(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' \right) \quad \text{IV.1}$$

Où $\overline{\rho}(\vec{r}')$ correspond à la densité électronique, tandis que Z_A désigne la charge du noyau A, localisé en \vec{R}_A .

L'analyse du MEP est généralement représentée sous forme de carte colorimétrique : les zones rouges révèlent une forte densité électronique, associée à un potentiel négatif, et constituent donc les sites préférentiels pour une attaque électrophile. À l'opposé, les régions bleues, pauvres en électrons et caractérisées par un potentiel positif, sont propices aux attaques nucléophiles. Les zones vertes reflètent un potentiel quasi neutre. L'intensité du potentiel suit l'ordre décroissant : rouge < orange < jaune < vert < bleu [3].

Dans le cas du composé étudié, le MEP a été obtenu à partir de calculs réalisés avec la méthode B3LYP/6-311G (d, p), en exploitant le fichier de structure optimisée (.chk). La carte obtenue présente un gradient de valeurs comprises entre $-5,758 \times 10^{-2}$ (zone rouge intense) et $+5,758 \times 10^{-2}$ (zone bleue intense). L'examen de la **Figure IV.1** met en évidence que la région la plus électro-négative (en rouge) se situe principalement au niveau du groupe carbonyle (C=O), suggérant son implication potentielle dans les interactions électrophiles. À l'inverse, les zones favorables aux attaques nucléophiles (en bleu) apparaissent au niveau des hydrogènes portés par les deux groupes méthoxy ($-OCH_3$). Ainsi, lors d'une réaction chimique ou d'interactions intermoléculaires, ces groupements fonctionnels pourraient jouer un rôle déterminant.

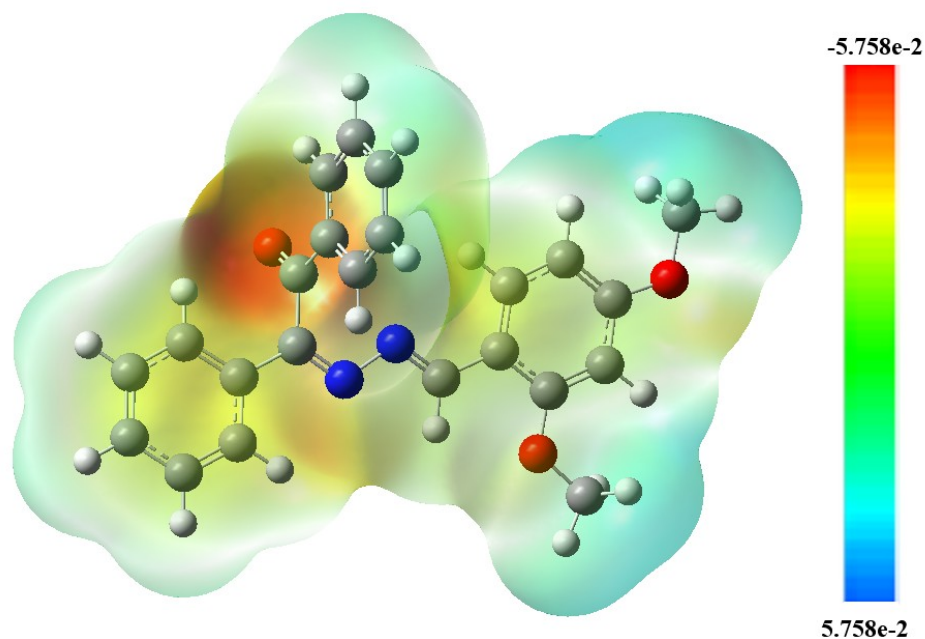


Figure IV.1. Carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) calculée avec la fonctionnelle B3LYP/6-311G (d, p).

IV.1.2. Orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires et leurs caractéristiques énergétiques constituent des éléments essentiels pour comprendre le déroulement de nombreuses réactions chimiques et anticiper les zones de réactivité au sein des systèmes conjugués [4]. Parmi elles, les orbitales moléculaires frontières (FMO) occupent une place particulière : l'orbitale moléculaire occupée la plus haute (HOMO) et l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (LUMO). La première agit en général comme donneur d'électrons, tandis que la seconde se comporte comme accepteur. L'énergie associée à ces deux orbitales, de même que la valeur de l'écart qui les sépare, fournit des indications précieuses sur la réactivité et la stabilité d'une molécule [5].

Dans le cas du composé DBHDE, on dénombre un total de 624 orbitales moléculaires, dont 98 sont remplies et 526 demeurent vacantes. Les représentations tridimensionnelles des orbitales HOMO et LUMO de la molécule étudiée sont illustrées dans la **Figure IV.2**. Les calculs effectués à l'aide de la méthode B3LYP/6-311G (d, p) indiquent que le niveau d'énergie de l'orbitale occupée la plus élevée (E_{HOMO}) est de $-5,71$ eV, tandis que celui de l'orbitale vacante la plus basse (E_{LUMO}) est de $-1,95$ eV.

L'écart énergétique $|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$ obtenu est donc de l'ordre de 3,75 eV. Cette valeur, relativement modérée, met en évidence la possibilité d'un transfert de charge intramoléculaire, ce qui pourrait expliquer la bioactivité du composé étudié [6].

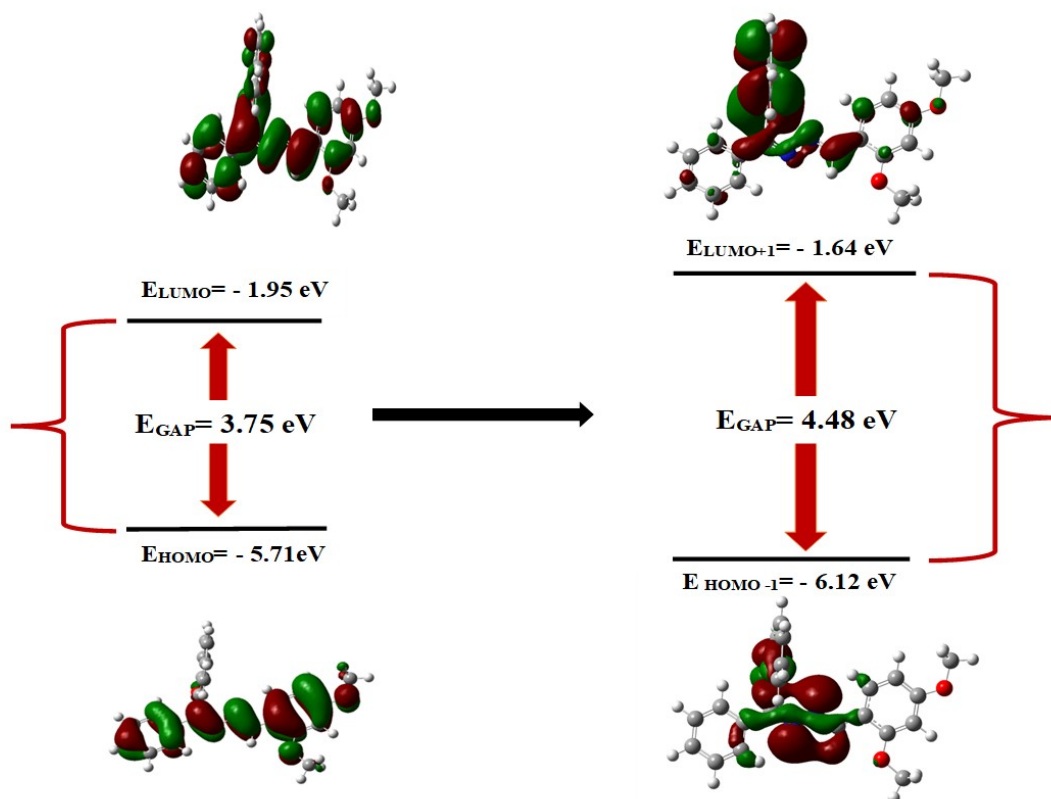


Figure IV.2. Orbitales moléculaires frontières pour DBHDE obtenues par la méthode B3LYP.

Dans la molécule étudiée, l'orbitale HOMO est distribuée sur l'ensemble de la structure, à l'exception du cycle benzénique associé au groupe carbonyle. À l'inverse, l'orbitale LUMO s'étend sur toute la molécule, ce qui indique que le transfert de densité électronique est essentiellement localisé au niveau du groupement carbonyle (CO).

Par ailleurs, la densité totale d'états électroniques (TDOS), représentée à la **Figure IV.3**, a été obtenue à l'aide du logiciel GaussSum 3.0 sur la base des calculs B3LYP/6-311G (d, p) [7]. Ce diagramme met en évidence le nombre d'états accessibles aux différents niveaux d'énergie. Les pics verts, observés dans l'intervalle de -20 à -5 eV , correspondent aux orbitales occupées, jouant le rôle de donneurs d'électrons,

tandis que la zone en rouge, comprise entre 0 et 20 eV, est attribuée aux orbitales vacantes, agissant comme accepteurs. Une intensité marquée à certains niveaux traduit la présence d'un grand nombre d'états électroniques disponibles, alors qu'une intensité nulle reflète leur absence.

La variation de l'amplitude des pics résulte principalement du déplacement des électrons à travers les cycles conjugués (liaisons C=C et C-C), ce qui influence directement la répartition électronique. Ainsi, le spectre TDOS constitue un outil pertinent pour analyser l'organisation des états électroniques et leur contribution à la réactivité ainsi qu'aux propriétés électroniques globales de la molécule DBHDE.

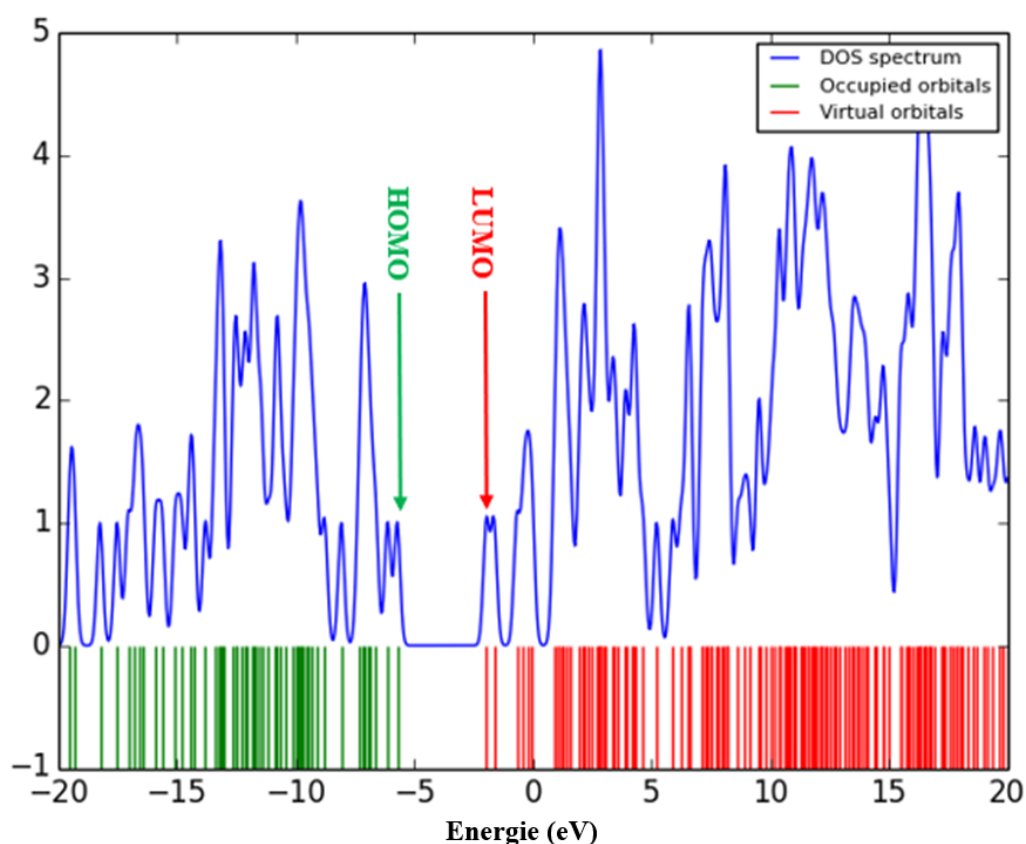


Figure IV.3. Diagramme de la densité totale d'états électroniques (TDOS) de la molécule DBHDE.

IV.1.3. Étude des paramètres de réactivité chimique, globaux et locaux, du $C_{23}H_{20}N_2O_3$

IV.1.3.1. Descripteurs de réactivité chimique globale (GCRD)

Pour évaluer la réactivité chimique de la molécule DBHDE, plusieurs descripteurs électroniques clés ont été calculés à partir des énergies HOMO et LUMO. Parmi ces descripteurs figurent le potentiel d'ionisation (I_p) [8], l'affinité électronique (E_A) [9], l'électronégativité (χ) [10], la dureté (η) [11], le potentiel chimique (P) [12], la douceur (S) [13], l'indice d'électrophilie (ω) [14], l'hyperdureté (Γ) [15] et l'indice de nucléophilie (Nu) [16].

Il convient de noter que l'échelle nucléophile est référencée au tétracyanoéthylène (TCE) parce qu'il possède l'énergie HOMO la plus faible d'une grande série de molécules [17].

Les valeurs et les équations estimées des descripteurs mentionnés ci-dessus sont présentées dans le **Tableau IV.1** qui comprend également les valeurs d'HOMO, LUMO, la bande interdite et l'énergie totale de la molécule titre.

Le potentiel d'ionisation calculé par les méthodes B3LYP/6-311G (d, p) et B3LYP/6-311G ++ (d, p) pour DBHDE est de 5,71 eV et 5,81 eV respectivement. Si l'on considère la dureté chimique (η), un grand écart HOMO-LUMO signifie une molécule dure et un petit écart HOMO-LUMO signifie une molécule molle. Un lien peut également être établi entre la stabilité de la molécule et sa dureté, ce qui signifie que la molécule ayant le plus petit espace HOMO-LUMO est plus réactive. Récemment, *Parr et al* [18] ont défini un nouveau descripteur pour quantifier le pouvoir électrophile global de la molécule, l'indice d'électrophilie (ω), qui définit une classification quantitative de la nature électrophile globale d'une molécule.

Les valeurs d'électrophilie (ω) et de nucléophilie (Nu) de la molécule DBHDE sont respectivement de 1,95 eV et 3,66 eV pour B3LYP/6-311G (d, p) et de 2,09 eV et 3,67 eV pour B3LYP/6-311G ++ (d, p). Ces valeurs montrent que le composé est à la fois un bon électrophile et un bon nucléophile, ce qui peut s'expliquer par la nature « **push-pull** » de la molécule DBHDE.

La dureté chimique (η) du DBHDE a été évaluée à 1,86 eV et 1,88 eV en utilisant les méthodes B3LYP avec les bases 6-311G++ (d, p) et 6-311G (d, p), respectivement, indiquant un transfert de charge intramoléculaire. En outre, la stabilité chimique peut être facilement décrite en termes de potentiel chimique (P) qui est de -3,83 eV selon B3LYP/6-311G (d, p) et de -3,95 eV selon B3LYP/6-311 G ++ (d, p). Les résultats des calculs ont également mis en évidence les valeurs de douceur chimique et

d'hyperdureté, qui étaient respectivement de 0,27 eV et 3,35 eV pour B3LYP/6-311G (d, p) et de 0,26 eV et 3,29 eV pour B3LYP/6-311G ++ (d, p).

Tableau IV.1. Propriétés moléculaires chimiques quantiques calculées pour le C₂₃H₂₀N₂O₃.

Paramètres	DFT/B3LYP	
	6-311G (d, p)	6-311++G (d, p)
E _{HOMO} (eV)	-5,71	-5,81
E _{LUMO} (eV)	-1,95	-2,09
ΔE= (E _{LUMO} -E _{HOMO}) (eV)	3,75	3,72
I _P = -E _{HOMO} (eV)	5,71	5,81
E _A = -E _{LUMO} (eV)	1,95	2,09
χ = - $\frac{1}{2}$ (E _{LUMO} + E _{HOMO}) = -P(eV)	3,83	3,95
P = $\frac{1}{2}$ (E _{LUMO} + E _{HOMO}) (eV)	-3,83	-3,95
Π = $\frac{1}{2}$ (E _{LUMO} - E _{HOMO})(eV)	1,88	1,86
S = $\frac{1}{2\eta}$ (eV ⁻¹)	0,27	0,26
ω = $\frac{P^2}{4\eta}$ (eV)	1,95	2,09
Γ = E _{LUMO} - 2E _{HOMO} + E _{HOMO-1} (eV)	3,35	3,29
Nu = E _{HOMO} -E _{HOMO(TCE)}	3,66	3,67

Avec: E_{HOMO(TCE)}= -9,37 eV (6-311G (d, p)) / -9,48 eV (6-311G++ (d, p))

E_{HOMO-1}= -6,12 eV (6-311G (d, p)) / -6,24 eV (6-311G++ (d, p))

IV.1.3.2. Descripteur de réactivité locale

La réactivité locale des atomes dans une molécule peut être évaluée à l'aide de la fonction de **Fukui**, qui correspond à la variation de la densité électronique ρ(r) par rapport au nombre d'électrons N, tout en maintenant constant le potentiel externe v(r) [19].

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad \text{IV.2}$$

Les indices de **Fukui** sont largement utilisés comme descripteurs chimiques pour décrire la réactivité moléculaire nucléophile et électrophile. La fonction de **Fukui** indique la densité électronique du nombre

absolu d'électrons avec f_k^+ pour l'attaque nucléophile et f_k^- pour l'attaque électrophile selon les expressions suivantes : [20]

$$f_k^+ = [q_k (N + 1) - q_k (N)] \text{ attaque nucléophile.} \quad \text{IV.3}$$

$$f_k^- = [q_k (N) - q_k (N - 1)] \text{ attaque électrophile.} \quad \text{IV.4}$$

Les valeurs de (f_k^+ et f_k^-) pour les atomes de la molécule DBHDE, calculées à partir des charges de Mulliken des états neutre, anionique et cationique, sont présentées dans le **Tableau IV.2**.

Selon le **Tableau IV.2**, la valeur maximale de (f_k^+) pour l'atome C16 indique qu'il s'agit du site le plus sensible à l'attaque nucléophile. Les valeurs positives pour C9, C23 et C22 montrent que ces sites sont également impliqués dans les réactions nucléophiles. En revanche, les valeurs maximales de (f_k^-) en C22, C23, C1 et C7 indiquent des sites possibles d'attaque électrophile.

Tableau IV.2. Descripteurs de réactivité locale (f_k^+) et (f_k^-) de DBHDE avec les charges atomiques de Mulliken au niveau B3LYP 6-311G (d, p).

Atomes	Charges atomiques Mulliken			Fonctions de Fukui	
	Q(N)	Q(N+1)	Q(N-1)	f_k^+	f_k^-
C1	-0,026	-0,021	-0,041	0,005	0,015
C2	-0,1	-0,1	-0,096	0	-0,004
C3	-0,075	-0,097	-0,066	-0,022	-0,009
C4	-0,095	-0,1	-0,089	-0,005	-0,0069
C5	-0,035	-0,053	-0,033	-0,018	-0,002
C6	-0,124	-0,119	-0,132	0,005	0,008
C7	0,237	0,229	0,227	-0,008	0,01
C8	0,166	0,107	0,216	-0,059	-0,05
C9	-0,134	-0,119	-0,14	0,015	0,006
C10	-0,044	-0,057	0,001	-0,013	-0,045
C11	-0,098	-0,102	-0,085	-0,004	-0,013
C12	-0,078	-0,117	-0,039	-0,039	-0,039
C13	-0,095	-0,11	-0,085	-0,015	-0,01
C14	-0,023	-0,065	-0,017	-0,042	-0,006
C15	0,214	0,136	0,255	-0,078	-0,041
C16	-0,219	-0,189	-0,198	0,03	-0,021
C17	-0,018	-0,059	0,005	-0,041	-0,023
C18	-0,13	-0,138	-0,088	-0,008	-0,042
C19	0,169	0,135	0,194	-0,034	-0,025
C20	-0,125	-0,143	-0,096	-0,018	-0,029
C21	0,215	0,185	0,241	-0,03	-0,026
C22	-0,133	-0,122	-0,149	0,011	0,016
C23	-0,133	-0,119	-0,154	0,014	0,021
N1	-0,223	-0,257	-0,207	-0,034	-0,016
N2	-0,25	-0,26	-0,202	-0,01	-0,048
O1	-0,298	-0,344	-0,272	-0,046	-0,026
O2	-0,357	-0,353	-0,335	0,004	-0,022
O3	-0,343	-0,363	-0,295	-0,02	-0,048
H1	0,107	0,103	0,102	-0,004	0,005
H2	0,098	0,071	0,114	-0,027	-0,016
H3	0,099	0,064	0,12	-0,035	-0,021
H4	0,099	0,067	0,12	-0,032	-0,021
H5	0,109	0,084	0,123	-0,025	-0,014
H10	0,105	0,057	0,122	-0,048	-0,017
H11	0,096	0,058	0,128	-0,038	-0,032
H12	0,095	0,05	0,135	-0,045	-0,04
H13	0,096	0,058	0,13	-0,038	-0,034
H14	0,101	0,079	0,132	-0,022	-0,031
H15	0,09	0,042	0,129	-0,048	-0,039
H17	0,111	0,095	0,143	-0,016	-0,032
H18	0,106	0,079	0,145	-0,027	-0,039
H20	0,112	0,079	0,15	-0,033	-0,038
H22A	0,117	0,098	0,139	-0,019	-0,022
H22B	0,116	0,116	0,16	0	-0,044
H22C	0,133	0,098	0,14	-0,035	-0,007
H23A	0,116	0,101	0,142	-0,015	-0,026

H23B	0,117	0,105	0,14	-0,012	-0,023
H23C	0,131	0,101	0,165	-0,03	-0,034

IV.1.4. Analyse des charges atomiques et des orbitales naturelles de liaison (NBO)

IV.1.4.1. Étude des charges atomiques selon Mulliken

Les charges atomiques obtenues par l'analyse de Mulliken constituent un paramètre essentiel en chimie quantique, car elles influencent directement des propriétés telles que le moment dipolaire, la polarisabilité ou encore la distribution électronique globale de la molécule [9,21]. La répartition des charges au sein de la structure a un impact considérable sur les spectres vibrationnels et permet de suivre les modifications électroniques induites par les déplacements atomiques, offrant ainsi des indications précieuses sur la nature et l'intensité des liaisons chimiques.

Dans notre cas, les charges de Mulliken de la molécule étudiée ont été calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311G (d, p). Les valeurs correspondantes sont rassemblées dans le **Tableau IV.3** et représentées de manière schématique dans la **Figure IV.4**. L'examen des résultats montre que la charge totale du système DBHDE est égale à zéro. La répartition électronique révèle que plusieurs atomes de carbone (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C16, C17, C18, C20, C22 et C23) présentent une charge négative, alors que l'ensemble des hydrogènes porte une charge positive comprise entre 0,090 et 0,134 e. La valeur positive la plus marquée est observée pour le carbone C7 lié à l'oxygène O1 (+0,240 e), tandis que la charge négative la plus importante est localisée sur l'oxygène O2 (-0,357 e).

Les atomes fortement électronégatifs, tels que l'azote et l'oxygène, captent partiellement des charges électroniques des atomes de carbone auxquels ils sont liés, entraînant ainsi une charge positive sur les carbones situés aux positions C7, C8, C15, C19 et C21. Les charges de Mulliken calculées pour les atomes C18 et H18 sont de -0,130 et 0,106 e. Ces valeurs confirment la liaison hydrogène intermoléculaire C18-H18...O1. L'analyse de la population de Mulliken est fréquemment utilisée pour soutenir l'analyse MEP. Comme on peut le voir, il y a une bonne concordance entre les résultats de Mulliken et ceux de MEP.

Tableau IV.3. Charges de Mulliken de la molécule DBHDE évaluées avec la méthode B3LYP/6-311G (d, p).

Atomes	B3LYP/6-311G (d, p)	Atomes	B3LYP/6-311G (d, p)
C1	-0,026	N2	-0,250
C2	-0,100	O1	-0,299
C3	-0,075	O2	-0,357
C4	-0,095	O3	-0,343
C5	-0,035	H1	0,107
C6	-0,123	H2	0,098
C7	0,240	H3	0,099
C8	0,163	H4	0,099
C9	-0,133	H5	0,109
C10	-0,025	H10	0,101
C11	-0,095	H11	0,096
C12	-0,078	H12	0,095
C13	-0,098	H13	0,096
C14	-0,045	H14	0,106
C15	0,214	H15	0,090
C16	-0,219	H17	0,111
C17	-0,018	H18	0,106
C18	-0,130	H20	0,112
C19	0,169	H22A	0,134
C20	-0,125	H22B	0,116
C21	0,215	H22C	0,117
C22	-0,133	H23A	0,131
C23	-0,133	H23B	0,116
N1	-0,222	H23C	0,117

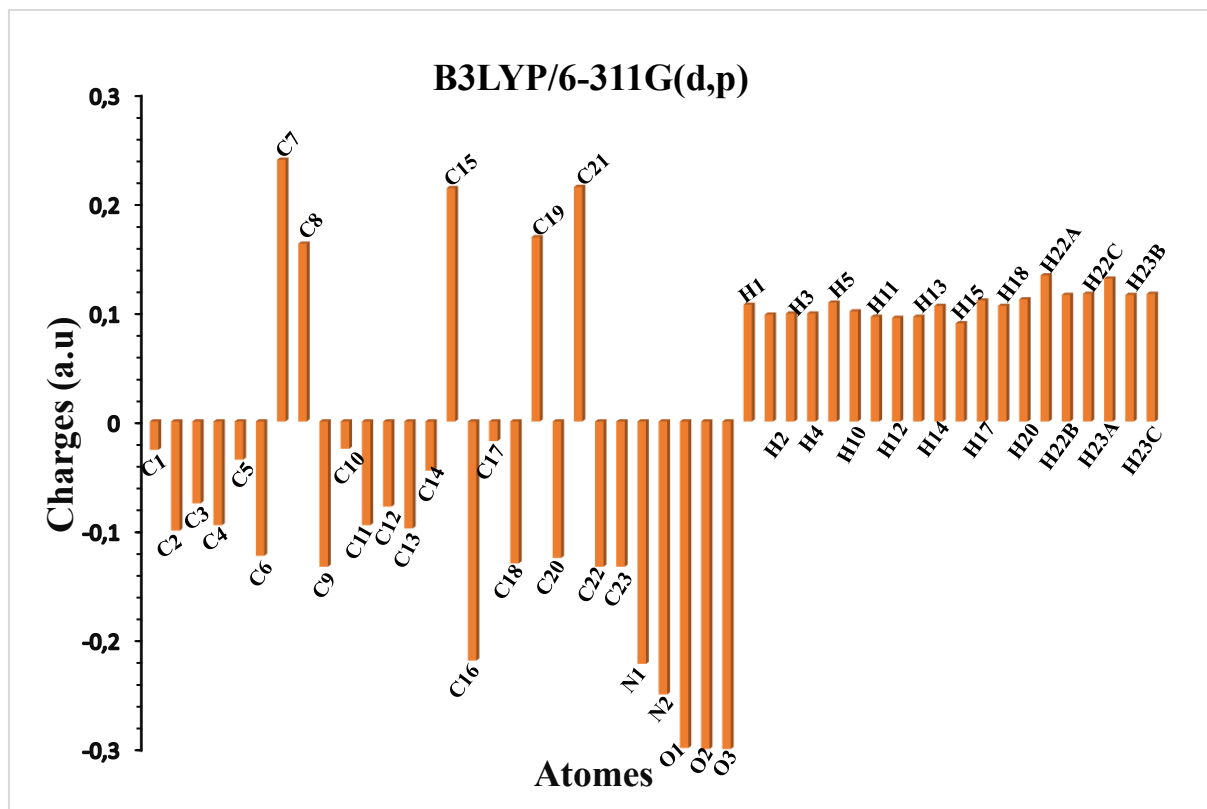


Figure IV.4. Distribution des charges atomiques de Mulliken du DBHDE.

IV.1.4. 2. Analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)

L'analyse NBO constitue un outil puissant pour explorer le transfert de charge et la nature des liaisons au sein des molécules, tant intra- qu'intermoléculaires. Elle permet d'identifier les interactions conjuguatives et les mouvements de charge dans différents systèmes moléculaires, y compris les composés organiques et organométalliques [22]. Pour évaluer les interactions donneur-accepteur, une analyse de la matrice de Fock via la théorie des perturbations du second ordre a été effectuée sur l'ensemble de base NBO [23]. Cette analyse inclut également l'étude des interactions hyperconjuguatives $E^{(2)}$, décrites par l'équation suivante :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{(i,j)}^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad [24] \quad \text{IV.5}$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, ε_j et ε_i sont les valeurs diagonales de la matrice de Fock, et F_{ij} représente l'élément hors-diagonal correspondant.

Dans le cas de la molécule étudiée, l'analyse NBO a été réalisée au niveau DFT/B3LYP/6-311G (d, p). Les résultats des interactions donneur-accepteur, présentés dans le **Tableau IV.4**, montrent que plus la valeur de $E^{(2)}$ est élevée, plus l'interaction est forte, ce qui traduit une conjugaison importante du système. Cette conjugaison favorise la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales occupées de type Lewis (liaisons covalentes ou doublets libres) et les orbitales NBO inoccupées (orbitale antiliante ou de Rydberg) [25].

L'analyse DBHDE montre de fortes interactions hyper conjugatives intramoléculaires, des interactions orbitales $\pi(C16-C17)$ vers $\pi^*(C18-C19)$, $\pi^*(C15-N2)$ et $\pi^*(C20-C21)$ conduisant à une énergie de stabilisation élevée de 15,49, 19,81 et 25,74 (kcal/mol), respectivement. De même, les transitions π de $N1-C8$ vers π^* de $C14-C9$ et $C15-N2$ présentent des énergies de stabilisation modérées de 8,97 et 11,25 kcal/mol. Des interactions de transfert de charge $n \rightarrow \pi^*$ ont été mises en évidence dans le composé titre. Les énergies des interactions hyper conjugatives $LP(2) O1 \rightarrow \pi^*(C8-C7)$, $LP(2) O1 \rightarrow \pi^*(C6-C1)$, $LP(1) N1 \rightarrow \pi^*(C8-C7)$ et $LP(2) O3 \rightarrow \pi^*(C18-C19)$ sont respectivement de 21,22, 17,67, 11,12 et 32,07 kcal/mol. L'interaction $LP(2) O2 \rightarrow \pi^*(C20-C21)$ conduit à une énorme énergie de stabilisation de 32,46 kcal/mol, comme le montre le **Tableau IV.4**. Il s'agit de l'énergie la plus élevée de toutes les interactions. Ces grandes énergies d'interaction hyperconjugative montrent la présence d'un important transfert de charge intramoléculaire (ICT) à l'intérieur du DBHDE. Il est bien connu que les ICT induisent les propriétés optiques non linéaires des systèmes moléculaires [26].

Tableau IV.4. Évaluation des interactions donneur-accepteur dans DBHDE à partir de la théorie des perturbations du second ordre appliquée à la matrice de Fock dans la base NBO.

Donneur(i)	ED(i) (e)	Accepteur(j)	ED(j) (e)	$E^{(2)a}$ (Kcal/mol)	$E(j)-E(i)^b$ (a,u)	$F(i, j)^c$ (a,u)
$\pi(C16-C17)$	1,64569	$\pi^*(C18-C19)$	0,41131	15,49	0,27	0,058
$\pi(C16-C17)$	1,64569	$\pi^*(C15-N2)$	0,17844	19,81	0,27	0,069
$\pi(C16-C17)$	1,64569	$\pi^*(C20-C21)$	0,37344	25,74	0,27	0,075
$\pi(N1-C8)$	1,88686	$\pi^*(C14-C9)$	0,37367	8,97	0,36	0,054
$\pi(N1-C8)$	1,88686	$\pi^*(C15-N2)$	0,17844	11,25	0,35	0,057

Chapitre IV Propriétés électroniques et thermodynamiques du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

π (C18- C19)	1,64272	π^* (C16 -C17)	0,38631	26,54	0,30	0,080
π (C18- C19)	1,64272	π^* (C20–C21)	0,37344	14,14	0,28	0,057
π (C14-C9)	1,63063	π^* (N1-C8)	0,18670	18,43	0,28	0,067
π (C14-C9)	1,63063	π^* (C13-C12)	0,32497	19,67	0,28	0,067
π (C14-C9)	1,63063	π^* (C10-C11)	0,28910	19,28	0,29	0,068
π (C6-C1)	1,62704	π^* (C7-O1)	0,12768	18,96	0,28	0,069
π (C6-C1)	1,62704	π^* (C5-C4)	0,28939	20,42	0,28	0,069
π (C6-C1)	1,62704	π^* (C2-C3)	0,32212	18,98	0,28	0,066
π (C15-N2)	1,88290	π^* (N1-C8)	0,18670	13,91	0,35	0,063
π (C20-C21)	1,70330	π^* (C16-C17)	0,38631	12,94	0,30	0,057
π (C20-C21)	1,70330	π^* (C18-C19)	0,41131	24,47	0,29	0,077
π (C13-C12)	1,65934	π^* (C14-C9)	0,37367	21,06	0,29	0,070
π (C13-C12)	1,65934	π^* (C10-C11)	0,28910	18,59	0,29	0,066
π (C10-C11)	1,66938	π^* (C14-C9)	0,37367	19,20	0,28	0,067
π (C10-C11)	1,66938	π^* (C13-C12)	0,32497	21,09	0,28	0,069
π (C5-C4)	1,65544	π^* (C6-C1)	0,36254	19,20	0,29	0,066
π (C5-C4)	1,65544	π^* (C2-C3)	0,32212	21,90	0,28	0,070
π (C2-C3)	1,65083	π^* (C6-C1)	0,36254	22,00	0,29	0,071
π (C2-C3)	1,65083	π^* (C5-C4)	0,28939	18,00	0,29	0,065
LP(2) O2	1,83529	π^* (C20-C21)	0,37344	32,46	0,35	0,100
LP(2) O1	1,87793	π^* (C8-C7)	0,08564	21,22	0,65	0,106

LP(2) O1	1,87793	π^* (C6-C1)	0,06867	17,67	0,71	0,101
LP(1) N1	1,94237	π^* (C8-C7)	0,08564	11,12	0,78	0,084
LP(2) O3	1,82938	π^* (C18-C19)	0,41131	32,07	0,34	0,100
LP(1) N2	1,93641	σ^* (C15-H15)	0,03011	7,59	0,82	0,071

ED(e) est la densité électronique du donneur et de l'accepteur des orbitales NBO.

^a $E^{(2)}$ signifie l'énergie de l'interaction hyper conjuguative (énergie de stabilisation).

^b Différence d'énergie entre les orbitales i et j du NBO du donneur et de l'accepteur.

^c Élément hors-diagonal de la matrice de Fock entre les orbitales i et j du NBO, correspondant à l'écart-type de l'interaction.

IV.2. Propriétés thermodynamiques

Les paramètres thermodynamiques sont nécessaires pour comprendre les processus chimiques. La DFT est une méthode efficace pour prédire ces paramètres [27].

Pour la molécule DBHDE, les fonctions thermodynamiques, telles que l'entropie (S), la capacité calorifique (C) et les variations d'enthalpie ($\Delta H = H(T) - H(0)$), ont été déterminées à partir des calculs de fréquences vibratoires obtenus avec la méthode DFT et l'ensemble de base 6-311G (d, p). Ces calculs ont été réalisés en phase gazeuse avec un facteur d'échelle de **0,96**. Les valeurs obtenues en fonction de la température sont présentées dans le **Tableau IV.5** et représentées graphiquement à la **Figure IV.5**.

Comme le montre le **Tableau IV.5**, les fonctions thermodynamiques (H, S et C) augmentent à n'importe quelle température entre 100 et 1000 K, car l'intensité des vibrations moléculaires augmente avec la température [28]. Il est important de noter que la compréhension des propriétés thermodynamiques d'une molécule peut donner un aperçu de sa stabilité, de sa réactivité et de son comportement dans différentes conditions.

Tableau IV.5. Propriétés thermodynamiques du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$ obtenues par la méthode B3LYP/6-311G (d, p).

Température (K)	B3LYP/6-311G (d, p)		
	S (J/mol K)	C_p (J/mol K)	ΔH (kJ/mol)
100	462,61	180,53	8,11
200	623,33	297,39	27,64
300	767,47	422,61	61,28
400	905,69	541,73	106,29
500	1037,73	642,06	162,33
600	1162,21	722,85	227,4
700	1278,69	787,79	299,72
800	1387,45	840,68	377,91
900	1489,07	884,35	460,9
1000	1584,19	920,81	547,88

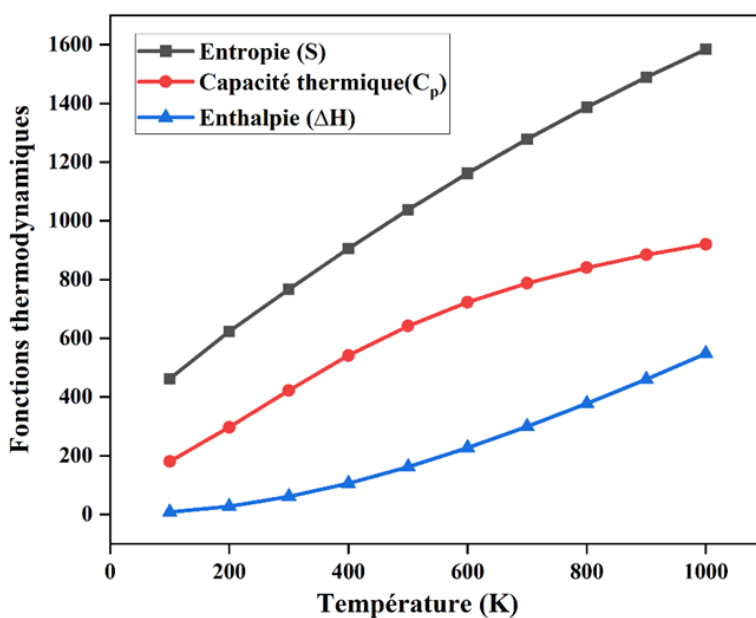


Figure IV.5. Graphique montrant la variation des fonctions thermodynamiques en fonction de la température (K).

Conclusion

Dans ce travail, nous avons examiné en profondeur les propriétés électroniques et thermodynamiques du composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$ en nous appuyant sur les calculs de la DFT. L'étude du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a mis en évidence les zones les plus réactives de la molécule, permettant d'anticiper les interactions possibles avec des espèces électrophiles ou nucléophiles.

L'analyse des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) a montré que la différence d'énergie entre ces niveaux constitue un paramètre déterminant pour apprécier la stabilité et la réactivité. Une valeur réduite de cet intervalle traduit une réactivité accrue, ce qui est corroboré par les indices de Fukui, identifiant les sites privilégiés pour les attaques électrophiles et nucléophiles.

En outre, les descripteurs globaux de réactivité (électronégativité, dureté, indice d'électrophilie) offrent une vision générale du comportement chimique de la molécule et représentent un cadre de référence pour concevoir de nouveaux dérivés destinés à des applications potentielles en science des matériaux ou en chimie pharmaceutique.

Les résultats des propriétés thermodynamiques montrent que le DBHDE est stable à température ambiante et devient plus apte à absorber de l'énergie à des températures plus élevées, ce qui laisse envisager des applications dans des environnements thermiques élevés.

Références

- [1] D. G. Truhlar, P. Politzer, Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials: reactivity, structure, scattering, and energetics of organic, inorganic, and biological systems. Plenum Press. (1981). <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9634-6>.
- [2] P. Politzer, J. S. Murray, The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules, *Theor. Chem. Acc.* 108 (2002) 134-142. <https://doi.org/10.1007/s00214-002-0363-9>.
- [3] C. S. Chidan Kumar et al., Synthesis, crystal growth, single crystal X-ray analysis and vibrational spectral studies of (2E)-3-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one: A combined DFT study, *J. Mol. Struct.* 1100 (2015) 299-310. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.07.041>.
- [4] S. Demir, F. Tinmaz, N. Dege, I. O. Ilhan, Vibrational spectroscopic studies, NMR, HOMO–LUMO, NLO and NBO analysis of 1-(2-nitrobenzoyl)-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1 H -pyrazole with use X-ray diffractions and DFT calculations, *J. Mol. Struct.* 1108 (2016) 637-648. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.057>.
- [5] Ş. Yurdakul, S. Tanrıbuyurdu, Theoretical and experimental study of solvent effects on the structure, vibrational spectra, and tautomerism of 3-amino-1,2,4-triazine, *J. Mol. Struct.* 1052 (2013) 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.08.046>.
- [6] Ç. Arioğlu et al., A theoretical study on 2-amino-5-nitropyridinium trifluoroacetate, *AIP Conf. Proc.* 1722 (2016) 200005. <https://doi.org/10.1063/1.4944220>.
- [7] N. M. O'Boyle, A. L. Tenderholt, K. M. Langner, cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.* 29 (2008) 839-845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>.
- [8] P. Politzer, F. Abu-Awwad, A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies, *Theor. Chim. Acta.* 99 (2) (1998) 83-87. <https://doi.org/10.1007/s002140050307>.
- [9] R. S. Mulliken, A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities, *J. Chem. Phys.* 2 (11) (1934) 782-793. <https://doi.org/10.1063/1.1749394>.
- [10] R. G. Pearson, Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry, *J. Org. Chem.* 54 (6) (1989) 1423-1430. <https://doi.org/10.1021/jo00267a034>.
- [11] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, 1^{re} éd. Wiley. (1997). <https://doi.org/10.1002/3527606173>.

- [12] N.E.H. Belkafouf et al., Synthesis, PXRD structural determination, Hirshfeld surface analysis and DFT/TD-DFT investigation of 3N-ethyl-2N'-(2-ethylphenylimino) thiazolidin-4-one, *J. Mol. Struct.* 1189 (2019) 8-20. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.028>.
- [13] P. Senet, Chemical hardnesses of atoms and molecules from frontier orbitals, *Chem. Phys. Lett.* 275 (1997) 527-532. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00799-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00799-9).
- [14] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. K. Chattaraj, Electrophilicity-Based Charge Transfer Descriptor, *J. Phys. Chem. A.* 111(7) (2007) 1358-1361. <https://doi.org/10.1021/jp0649549>.
- [15] S. Figueredo, M. Páez, F. Torres, The electrophilic descriptor, *Comput. Theor. Chem.* 1157 (2019) 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2019.04.011>.
- [16] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study, *J. Org. Chem.* 73 (12) (2008) 4615-4624. <https://doi.org/10.1021/jo800572a>.
- [17] P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials, *J. Mol. Struct.* 865 (1-3) (2008) 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.06.022>.
- [18] R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (9) (1989) 1922-1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [19] R. G. Parr, W. Yang, Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (14) (1984) 4049-4050. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [20] A. Benmohammed et al., Insight into (Z)-ethyl-2-(2-((E)-2,4-dinitro benzylydene amino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene) acetate in-silico anti-SARS-CoV-2 performance: Synthesis, structural-spectral characterizations and DFT computations, *J. Mol. Struct.* 1295 (2024) 136696. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136696>.
- [21] P. Devi et al., Synthesis, spectroscopic investigation, molecular docking and DFT studies of novel (2Z,4Z)-2,4-bis(4-chlorobenzylidene)-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-3-carboxylic acid (BCOPCA), *Heliyon.* 4 (12) (2018) e01009. <https://doi.org/10.1016/Heliyon.2018.e01009>.
- [22] D. Avcı et al., Solvent effect in implicit/explicit model on FT-IR, 1H , ^{13}C and ^{19}F NMR, UV-vis and fluorescence spectra, linear, second- and third-nonlinear optical parameters of 2-

- (trifluoromethyl)benzoic acid: Experimental and computational study, *J. Mol. Struct.* 1143 (2017) 116-126. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.080>.
- [23] S. Demir, F. Tinmaz, N. Dege, I. O. Ilhan, Vibrational spectroscopic studies, NMR, HOMO–LUMO, NLO and NBO analysis of 1-(2-nitrobenzoyl)-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1 H -pyrazole with use X-ray diffractions and DFT calculations, *J. Mol. Struct.* 1108 (2016) 637-648. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.057>.
- [24] T. Kavitha, G. Velraj, Density functional theory analysis and molecular docking evaluation of 1-(2, 5-dichloro-4-sulfophenyl)-3-methyl-5-pyrazolone as COX2 inhibitor against inflammatory diseases, *J. Mol. Struct.* 1141 (2017) 335-345. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.03.061>.
- [25] Ö. Tamer et al., Structural, spectroscopic, nonlinear optical and electronic properties of calcium N-phthaloylglycinate: A combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1125 (2016) 315-322. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.084>.
- [26] Ö. Tamer et al., Synthesis, molecular structure, spectral analysis and nonlinear optical studies on 4-(4-bromophenyl)-1-tert-butyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-amine: A combined experimental and DFT approach, *J. Mol. Struct.* 1106 (2016) 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.10.084>.
- [27] K. K. Irikura, chapter 2 Obtaining Molecular Thermochemistry from Calculations, in *Comprehensive Chemical Kinetics, Modeling. Chem. React.* 42 (2007) 7-42. [https://doi.org/10.1016/S0069-8040\(07\)42002-7](https://doi.org/10.1016/S0069-8040(07)42002-7).
- [28] H. Tanak, K. Pawlus, M. K. Marchewka, Molecular structure, vibrational spectra and DFT computational studies of melaminium N-acetylglycinate dihydrate, *J. Mol. Struct.* 1121(2016) 142-155. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.05.059>.

Chapitre V

Structure & Activités du

composé $C_{23}H_{20}N_2O_3$

Introduction

Les molécules organiques, en raison de leur grande polyvalence et de leur capacité d'adaptation, suscitent un intérêt croissant pour un large éventail d'applications dans les domaines scientifique et technologique. Dans ce chapitre, nous nous concentrerons sur les potentialités offertes par notre composé **DBHDE** dans deux domaines particulièrement porteurs : l'optique non linéaire et la biologie. Chacun de ces secteurs constitue un champ d'exploration privilégié pour valoriser les propriétés innovantes de ce composé organique.

Dans un premier temps, nous étudierons les progrès réalisés dans le domaine de l'optique non linéaire, en mettant en avant les caractéristiques remarquables du **DBHDE** qui pourraient en faire un matériau de choix pour les technologies photoniques avancées.

Dans un second temps, nous nous intéresserons aux perspectives d'utilisation de ce composé en biologie, notamment dans les domaines de la recherche biomédicale et des applications thérapeutiques, où ses propriétés spécifiques ouvrent de nouvelles voies d'exploration.

V.1. Effets optiques non linéaires

Les effets optiques non linéaires se manifestent lorsque l'intensité d'un champ lumineux interagit fortement avec un matériau, modifiant ainsi les propriétés de celui-ci d'une manière qui n'est pas linéaire par rapport à l'intensité du champ. Contrairement à l'optique linéaire, où la réponse d'un matériau est proportionnelle à l'intensité du champ électrique incident, dans l'optique non linéaire, cette réponse dépend de manière complexe et souvent non proportionnelle à cette intensité. Cela entraîne des phénomènes qui n'apparaissent pas à faible intensité lumineuse.

L'optique est en effet une branche de l'électromagnétisme qui traite des propriétés et des comportements des ondes lumineuses, spécifiquement des oscillations des champs électrique et magnétique qui composent la lumière. Cependant, dans de nombreux cas pratiques, et notamment en optique non linéaire, on se concentre souvent uniquement sur le **champ électrique** de la lumière, car les matériaux avec lesquels on interagit n'ont pas de propriétés magnétiques significatives.

L'intervalle de l'optique s'étend de l'ultraviolet (UV) à l'infrarouge lointain, couvrant les domaines de l'ultraviolet, du visible et de l'infrarouge (IR), soit une plage de longueurs d'onde allant d'environ 10 nm

à 100 μm [1]. La relation entre la longueur d'onde λ , la vitesse de la lumière C , la période T , et la fréquence ν est donnée par l'équation V.1 :

$$\lambda = C.T = \frac{C}{\nu} \quad \text{V.1}$$

Où :

C : Vitesse de la lumière, T : Période, λ : Longueur d'onde, et ν : Fréquence.

L'optique non linéaire étudie donc les phénomènes qui surviennent lorsque les propriétés optiques d'un matériau diélectrique changent sous l'effet d'une onde électromagnétique intense [2]. Ces phénomènes sont qualifiés de non linéaires car le champ appliqué modifie la distribution des charges à l'équilibre.

Divers matériaux actifs dans l'optique non linéaire incluent les matériaux organiques [3], inorganiques [4], et hybrides [5]. Les matériaux organiques offrent des avantages par rapport aux matériaux inorganiques : ils sont plus facilement disponibles, moins coûteux à synthétiser, et présentent une large gamme de transparence dans l'UV-visible. Ils se distinguent par leur forte susceptibilité non linéaire, leur grande résistance mécanique aux rayonnements laser, et leur stabilité thermique ($> 350^\circ\text{C}$).

Ces matériaux organiques sont souvent des molécules de type *push-pull* [6], constituées d'un système π -conjugué reliant un groupe donneur d'électrons à un groupe accepteur d'électrons. Cette structure favorise la délocalisation électronique et facilite le transfert de charge intramoléculaire (ICT), un mécanisme directement lié à l'amplitude de la réponse non linéaire [7-9].

V.1.1. Les éléments clés de l'optique non linéaire

Dans l'optique non linéaire, les matériaux réagissent à des champs électriques intenses de manière différente qu'en optique linéaire. Lorsqu'une onde lumineuse, en particulier une onde intense telle qu'un laser, interagit avec un matériau, l'induction de dipôles et la réponse du matériau ne sont plus proportionnelles au champ électrique de l'onde incidente. Cela conduit à une série d'effets non linéaires qui sont à la base des phénomènes tels que la génération d'harmoniques, la conversion de fréquences, l'effet Kerr, et plus encore.

Voici un aperçu des composants clés de l'optique non linéaire, avec un focus particulier sur les propriétés essentielles des matériaux :

V.1.1.1. Moment dipolaire (μ)

Le moment dipolaire est une mesure de la séparation des charges dans un matériau lorsqu'il est soumis à un champ électrique. En présence d'une lumière intense, la distribution de charges dans un matériau peut être perturbée, ce qui crée un moment dipolaire.

Dans un régime linéaire, le moment dipolaire \mathbf{P} est proportionnel au champ électrique \mathbf{E} , selon :

$$\mathbf{P} = \alpha\mathbf{E} \quad \text{V.2}$$

Où α est la polarisabilité du matériau.

V.1.1.2. Polarisation (α)

La polarisation est la capacité d'un matériau à se polariser en réponse à un champ électrique externe. Elle représente la réponse linéaire du matériau, c'est-à-dire la proportionnalité entre le champ électrique appliqué et le moment dipolaire induit dans le matériau.

Dans un régime linéaire, la polarisation détermine comment un matériau interagit avec la lumière et réfracte ou réfléchit cette lumière. Cependant, à des intensités lumineuses élevées, la réponse n'est plus strictement linéaire.

V.1.1.3. Première hyperpolarisation (β)

La première hyperpolarisation est un paramètre crucial pour décrire la réponse non linéaire de second ordre d'un matériau. Elle intervient dans les processus non linéaires de second ordre, comme la génération de seconde harmonique (GSH) et l'effet Pockels.

Dans ce cas, le moment dipolaire \mathbf{p} dépend non seulement du champ électrique \mathbf{E} linéaire, mais aussi d'une contribution non linéaire de second ordre :

$$\mathbf{P} = \alpha\mathbf{E} + \beta\mathbf{E}^2 \quad \text{V.3}$$

La première hyperpolarisabilité (β) est donc responsable des phénomènes qui dépendent de la **symétrie** du matériau. Seuls les matériaux non centrosymétriques (sans symétrie d'inversion) peuvent montrer des effets de second ordre, comme la génération d'harmoniques de second ordre.

V.1.1.4. Seconde hyperpolarisabilité (γ)

La seconde hyperpolarisabilité (γ) est un paramètre qui caractérise la réponse non linéaire de troisième ordre du matériau. Elle intervient dans des processus non linéaires de troisième ordre tels que la génération de troisième harmonique, l'effet Kerr, et la diffusion Raman stimulée.

Dans ce cas, le moment dipolaire \mathbf{p} inclut un terme non linéaire de troisième ordre :

$$\mathbf{P} = \alpha\mathbf{E} + \beta\mathbf{E}^2 + \gamma\mathbf{E}^3 \quad \text{V.4}$$

La seconde hyperpolarisabilité γ est donc responsable des effets de **troisième ordre** dans les matériaux. Ces effets peuvent se produire dans des matériaux à symétrie d'inversion, ce qui les rend plus courants que ceux de second ordre.

V.1.2. Analyse de l'ONL du composé DBHDE

L'objectif de cette étude est de mieux comprendre les mécanismes microscopiques qui sous-tendent le comportement non linéaire du DBHDE. Afin d'évaluer son potentiel en tant que matériau optique non linéaire (ONL), nous avons examiné les propriétés optiques de ce composé organique. Cela inclut le moment dipolaire électrique (μ_t), la polarisation moyenne $\langle\alpha\rangle$, l'hyperpolarisabilité du premier ordre (β), ainsi que l'hyperpolarisabilité du second ordre (γ).

Le moment dipolaire μ_t est une propriété fondamentale d'un composé, offrant des informations précieuses sur les interactions intermoléculaires, notamment celles liées aux interactions dipôle-dipôle non liées. Le moment dipolaire total peut être estimé à partir de l'équation suivante :

$$\overline{\mu}_t = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{\frac{1}{2}} \quad \text{[10]} \quad \text{V.5}$$

La polarisabilité moyenne $\langle\alpha\rangle$ est une mesure de la manière dont un matériau ou une molécule réagit à un champ électrique externe en modifiant la distribution de ses charges. Elle est souvent utilisée pour

évaluer les interactions dipolaires induites dans une molécule. La polarisabilité moyenne est calculée à partir des composantes principales de la polarisabilité α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} le long des axes x, y, et z selon l'équation suivante :

$$\langle \alpha \rangle = \frac{1}{3} (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad [11] \quad \text{V.6}$$

La première hyperpolarisabilité β_t est un tenseur de troisième rang, souvent représenté sous forme de matrice $3 \times 3 \times 3$. Cela signifie qu'elle possède 27 composantes au total. Toutefois, grâce à la symétrie de *Kleinman*, ces 27 composantes peuvent être réduites à 10 éléments distincts. Cette simplification est due au fait que, dans certaines conditions de symétrie, plusieurs des composantes du tenseur sont équivalentes.

Le fichier de sortie des calculs de fréquence réalisés avec **Gaussian 09** fournit ces 10 composantes distinctes de la première hyperpolarisabilité comme suit : β_{xxx} , β_{xxy} , β_{xyy} , β_{yyy} , β_{xxz} , β_{xyz} , β_{yyz} , β_{xzz} , β_{yzz} , β_{zzz} . Ces constituants décrivent comment la molécule interagit avec un champ électrique externe pour produire des effets optiques non linéaires de premier ordre, tels que la génération de seconde harmonique (SHG) et la rectification optique.

Pour calculer l'hyperpolarisabilité totale β_t , nous utilisons l'expression suivante :

$$\beta_t = (\beta_X^2 + \beta_Y^2 + \beta_Z^2)^{\frac{1}{2}} \quad [12] \quad \text{V.7}$$

Avec,

$$\beta_X = \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz}$$

$$\beta_Y = \beta_{yyy} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz}$$

$$\beta_Z = \beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy}$$

La seconde hyperpolarisabilité (γ) est une propriété optique non linéaire de troisième ordre, qui peut être déterminée par des calculs de chimie quantique. Son calcul repose sur l'énergie du système en présence d'un champ électrique ainsi que sur les composantes de ce champ.

La seconde hyperpolarisabilité (γ) est exprimée par l'équation suivante : [13]

$$\gamma = \frac{1}{5} [\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})] \quad \text{V.8}$$

Les composantes du tenseur mentionnées ci-dessus ont été obtenues à partir du fichier de sortie gaussien en unités atomiques (**u.a**), puis converties en unités électrostatiques (**esu**) à l'aide des coefficients suivants [14-15] :

$$\alpha : 1 \text{ u.a} = 0.1482 \times 10^{-24} \text{ esu}$$

$$\beta : 1 \text{ u.a} = 8.6393 \times 10^{-33} \text{ esu}$$

$$\gamma : 1 \text{ u.a} = 0.50367 \times 10^{-39} \text{ esu}$$

Les propriétés optiques non linéaires de notre composé ont été calculées en utilisant les fonctionnelles hybrides B3LYP et CAM-B3LYP, avec la même base 6-311G (d, p), à une fréquence de **949 nm**.

Le **Tableau V.1** présente les résultats obtenus par les fonctionnelles B3LYP/6-311G (d, p) et CAM-B3LYP/6-311G (d, p) pour les propriétés ONL de la molécule DBHDE.

Les moments dipolaires calculés par les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP sont de (4,52 et 4,38 D) respectivement. Comparée à la fonctionnelle CAM-B3LYP, la fonctionnelle B3LYP donne une meilleure valeur pour le moment dipolaire. Cette valeur ($\mu_t = 4,52 \text{ D}$) est **3,28** fois supérieure à celle de l'urée en raison de la présence d'une unité d'acceptation forte (CO), où la valeur la plus élevée du moment dipolaire est observée pour la composante μ_z . Les résultats de la littérature ont révélé que l'urée a été utilisée comme chromophore standard pour l'analyse comparative dans l'étude ONL et que le moment dipolaire de l'urée est de **1,3732 D** [16].

La polarisabilité de la molécule titre devient plus importante en raison de la distribution asymétrique des charges électroniques. Les valeurs de cette propriété sont de ($50,766 \times 10^{-24} \text{ esu}$) pour B3LYP et de ($47,582 \times 10^{-24} \text{ esu}$) pour CAM-B3LYP. α_{zz} est la composante la plus importante de la polarisabilité, ce qui indique que la variation de cette composante le long de la direction **z** est importante.

Les hyperpolarisabilités de premier ordre ($\beta_{||}$) calculées pour la molécule DBHDE en utilisant B3LYP et CAM-B3LYP sont d'environ ($71,610 \times 10^{-30} \text{ esu}$ et $33,307 \times 10^{-30} \text{ esu}$), respectivement, soit environ 192,5 et 89,53 fois plus grandes que la valeur β_t de l'urée ($0,372 \times 10^{-30} \text{ esu}$), la composante dominante contribuant à cette valeur est β_{zz} . Ainsi, la valeur β élevée et le faible écart énergétique HOMO-LUMO indiquent que la molécule titre est un excellent candidat pour l'application ONL [17].

Dans le cas de notre molécule, la présence d'un groupe donneur d'électrons (2,4-diméthoxybenzylidène) et d'un groupe accepteur d'électrons (C=O) séparés par une chaîne de conjugaison, favorise le transfert d'électrons dans toute la molécule, créant ainsi une distribution asymétrique des charges électroniques. Cette configuration entraîne une hyperpolarisation du deuxième ordre γ généralement plus élevée.

L'hyperpolarisabilité de second ordre γ joue un rôle important dans la détermination du comportement ONL des composés. Les valeurs de l'hyperpolarisabilité (γ) pour la molécule titre sont approximativement (764.732×10^{-36} et 304.628×10^{-36} esu) obtenues par les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, parmi les différents tenseurs, γ_z a montré la plus grande et la plus importante dans notre molécule contrairement aux autres composants du tenseur. Cela montre qu'une charge plus importante est transférée le long de l'axe z.

Tableau V.1. Propriétés ONL calculées pour le DBHDE avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP.

Paramètres ONL	B3LYP /6-311G (d, p)	CAM-B3LYP /6-311G (d, p)
<i>Moment dipolaire (μ)</i>		
μ_x	0	0
μ_y	0	0
μ_z	4,52	4,38
μ_t (Debye)	4,52	4,38
<i>Polarisabilité (β)</i>		
α_{xx}	303,076	288,274
α_{yx}	7,314	7,791
α_{yy}	315,576	307,159
α_{zx}	160,996	138,768
α_{zy}	10,045	7,369
α_{zz}	409,111	367,877
$\langle \alpha \rangle$ (u,a)	342,588	321,103
$\langle \alpha \rangle \times 10^{-24}$(esu)	50,766	47,582
<i>Hyperpolarisabilité de premier ordre(β)</i>		
β_{xxx}	-3362,60	-1713,09
β_{yxy}	147,857	173,998
β_{zxx}	-4322,15	-2482,93
β_{yyy}	8,934	11,029
β_{xxy}	163,363	30,499
β_{zyz}	436,839	146,019
β_{zzz}	-6422,54	-2823,57
β_{xxz}	- 4322,15	-2141,62
β_{yxz}	409,027	205,889
β_{yyz}	-54,8272	-12,266
$\beta \parallel$ (u,a)	8288,97	3855,40
$\beta \parallel \times 10^{-30}$(esu)	71,610	33,307

<i>Hyperpolarisabilité de second ordre (γ)</i>		
γ_{xxxx}	1050600	465688
γ_{yyyy}	98402,8	52090
γ_{zzzz}	2804430	1035740
γ_{xxyy}	48380	15792,4
γ_{xxzz}	1686100	343499
γ_{yyzz}	95582,4	19857,4
$\gamma(\mathbf{u}, \mathbf{a})$	1518320	604816
$\gamma \times 10^{-36}(\text{esu})$	764,732	304,628

$\alpha : 1 \text{ u}, a = 0,1482 \times 10^{-24} \text{ esu}, \beta : 1 \text{ u}, a = 8,6393 \times 10^{-33} \text{ esu}, \gamma : 1 \text{ u}, a = 5,0367 \times 10^{-40} \text{ esu}$

V.2. Etude de l'activité biologique en utilisant le docking moléculaire

L'étude de l'activité biologique à l'aide du docking moléculaire consiste à prédire la manière dont une molécule, généralement un ligand, interagit avec une cible biologique, telle qu'une enzyme ou un récepteur. Cette méthode est couramment utilisée dans le développement de nouveaux médicaments, pour identifier des composés capables de se lier efficacement à des cibles thérapeutiques et moduler leur activité [18-19].

Le docking moléculaire repose sur la modélisation des interactions entre le ligand et la cible au niveau atomique. Il permet de prédire :

- La position ou conformation optimale du ligand dans le site actif de la cible (pose de docking),
- Les interactions énergétiques entre le ligand et la cible, incluant les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et les forces de Van der Waals,
- Le score de liaison ou affinité, qui quantifie la probabilité d'une interaction favorable entre le ligand et la cible.

L'objectif principal de cette étude est de comprendre comment le composé testé se lie à la cible biologique et d'évaluer son potentiel en tant que modulateur biologique. Cela permet de guider le design de nouveaux composés plus efficaces ou d'optimiser ceux déjà existants.

Dans ce chapitre, nous explorerons les concepts fondamentaux du docking moléculaire, les divers algorithmes utilisés, ainsi que son importance dans différentes disciplines scientifiques. Nous appliquerons ces concepts à notre molécule d'intérêt, le **DBHDE**.

L'utilisation du docking moléculaire dans cette étude nous a permis de mener une comparaison détaillée de l'inhibition de la tyrosine kinase entre notre ligand DBHDE et le composé commercial **Erlotinib**, un inhibiteur de la tyrosine kinase bien établi. Grâce à cette approche, nous avons pu évaluer l'efficacité de liaison et les interactions moléculaires de DBHDE avec la tyrosine kinase, en les comparant à celles d'Erlotinib.

Cette étude comparative a permis de mieux comprendre le potentiel inhibiteur de DBHDE et son mode d'interaction avec le site actif de la tyrosine kinase, ouvrant ainsi des perspectives sur son application thérapeutique potentielle en tant qu'inhibiteur compétitif.

V.2.1. Les différentes étapes du processus de docking moléculaire

Les principales étapes du docking moléculaire sont les suivantes :

V.2.1.1. Prédiction de l'activité biologique

Le programme en ligne **PASS** (Prediction of Activity Spectra for Substances) [20] est un outil de chimio-informatique conçu pour prédire l'activité biologique potentielle des composés chimiques, y compris leurs propriétés pharmacologiques, toxicologiques et biologiques. Il fonctionne à partir d'une vaste base de données de composés ayant des activités connues et utilise des méthodes d'apprentissage automatique pour établir des liens entre les structures chimiques et leurs activités biologiques.

Pour effectuer une prédiction, l'utilisateur entre la structure chimique du composé dans l'interface de PASS. Le programme compare cette structure à celles de sa base de données et, sur la base des similarités, prédit les activités potentielles du composé pour diverses cibles biologiques.

Dans le cadre de notre étude, nous avons prédit l'activité biologique de la molécule DBHDE. Le spectre d'activité prédit est exprimé par l'activité probable (P_a) et l'inactivité probable (P_i), avec les résultats présentés dans le **Tableau V.2**, pour $P_a > P_i$ et $P_a \geq 0,50$. Les résultats de l'analyse PASS indiquent que le composé DBHDE pourrait avoir un effet inhibiteur potentiel sur la tyrosine kinase. Le choix de cette activité et de cette protéine est justifié par la valeur élevée de P_a ($P_a = 0,914$).

Tableau V.2. Prédiction PASS pour le spectre d'activité du DBHDE, avec $P_a > P_i$ et $P_a > 0,500$.

P_a	P_i	Activité
0,914	0,004	Inhibiteur de la tyrosine kinase
0,792	0,005	Renforceur de l'expression de HMGCS2
0,784	0,038	Inhibiteur de l'aspulvinone dimethylallyltransferase
0,712	0,037	Inhibiteur de la chlordécone réductase
0,641	0,027	Inhibiteur de la feruloyl estérase
0,676	0,071	Inhibiteur de la gluconate 2-déshydrogénase (accepteur)
0,614	0,011	Inhibiteur de Protéine Kinase
0,587	0,028	Agent bloquant neuromusculaire de l'acétylcholine
0,583	0,036	Cytoprotectant
0,562	0,020	Stimulateur de caspase 3

Avec : P_a (probabilité d'être actif) / P_i (probabilité d'être inactif)

V.2.1.2. Choix de la protéine

La base de données RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) [21] est une ressource incontournable pour les études en biologie structurale. Elle rassemble de nombreuses structures tridimensionnelles de protéines, de complexes protéiques et d'autres biomolécules, déterminées par des méthodes expérimentales avancées telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN), la cristallographie aux rayons X et la cryo-microscopie électronique (cryo-EM). L'accès libre à ces données permet aux chercheurs de mieux comprendre les interactions moléculaires et d'identifier de nouvelles cibles pour le développement thérapeutique.

Dans notre étude, le choix de la protéine cible a été basé sur les données structurales disponibles dans cette base de données. L'accès à ces informations nous a permis de sélectionner une protéine d'intérêt en fonction de sa structure cristalline détaillée, de son rôle biologique, et de son potentiel thérapeutique. En analysant les informations fournies par le RCSB, nous avons pu identifier les résidus clés du site actif de la protéine et mieux comprendre son mécanisme d'action, ce qui a facilité le processus de sélection et de prédiction des interactions avec le ligand étudié.

D'après la littérature, la structure cristalline de la tyrosine kinase a été obtenue à partir de la base RCSB Protein Data Bank sous le code PDB : 8E4T [21]. Cette structure a une résolution de 1,95 Å. Le site actif de la protéine 8E4T est caractérisé par la présence des résidus suivants : ASN1671 (Asparagine 1671), ASP1666 (Acide Aspartique 1666), ASP1684 (Acide Aspartique 1684), LEU1687 (Leucine 1687), TRP1708 (Tryptophane 1708), ALA1668 (Alanine 1668), ARG1670 (Arginine 1670), PRO1705 (Proline 1705), et ARG1700 (Arginine 1700) [22]. Ces résidus, situés à proximité immédiate du site catalytique, jouent un rôle central dans la reconnaissance et la liaison du substrat, ainsi que dans la phosphorylation de la tyrosine, essentielle à la signalisation cellulaire.

Les tyrosines kinases (TK) sont des enzymes phosphorylantes appartenant à la famille des protéines kinases, impliquées dans la régulation de la quasi-totalité des voies de signalisation cellulaire responsables de la croissance, de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Leur dérèglement est associé à de nombreuses pathologies, notamment le cancer, les maladies inflammatoires et les troubles neurodégénératifs [23].

Les TK sont classées en protéines kinases réceptrices (protéines kinases localisées dans la membrane), telles que le récepteur de l'insuline et les facteurs de croissance (EGFR), et en protéines kinases non réceptrices (protéines kinases cytoplasmiques) (*Pawson, 2002*). Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) agissent en inhibant la phosphorylation des protéines catalysée par les tyrosines kinases. Cette interférence arrête le cycle cellulaire et induit l'apoptose des cellules tumorales. Par conséquent, les TKI sont devenus des outils précieux dans le traitement ciblé de divers types de cancer [24].

VI.2.1.3. Préparation du ligand et de la protéine cible

La structure cristalline de l'Erlotinib a été téléchargée à partir de la National Library of Medicine PubChem [25], puis préparée avec notre composé pour l'amarrage en minimisant leurs énergies avec la méthode DFT à B3LYP/6-311 G (d, p), avant d'être convertie au format PDB.

Avant l'amarrage moléculaire, les ligands et les molécules d'eau de la cible [PDB ID : 8E4T] ont été supprimés, et l'hydrogène polaire et les charges de Kollman ont été attribués au récepteur.

VI.2.1.4. Détermination du site actif

Le site actif d'une protéine est la région où elle interagit spécifiquement avec d'autres molécules, telles que des ligands ou des substrats, et joue un rôle central dans le processus de docking moléculaire. Dans ce contexte, l'importance du site actif repose sur plusieurs aspects :

a. **Reconnaissance moléculaire** : Le site actif permet à la protéine de reconnaître et se lier spécifiquement aux ligands. Comprendre cette interaction est essentiel pour prédire l'affinité de liaison entre le ligand et la cible.

b. **Prédiction d'affinité** : L'identification du site actif est nécessaire pour évaluer l'affinité de liaison entre la protéine et le ligand, ce qui est crucial pour la découverte de médicaments. Une forte affinité de liaison peut signaler un potentiel thérapeutique.

c. **Conception de médicaments** : En ciblant spécifiquement le site actif d'une protéine impliquée dans une maladie, le docking moléculaire aide à concevoir des ligands capables de moduler l'activité de la protéine, offrant ainsi des pistes pour le développement de nouveaux traitements.

Ainsi, la détermination du site actif est essentielle pour la compréhension des interactions moléculaires et le développement de thérapies ciblées.

VI.2.1.5. Application du docking moléculaire et analyse des résultats pour la molécule DBHDE

Dans notre étude, les deux molécules ont été ancrées sur le même site catalytique de la cible qui est délimité par une grille contenant trois dimensions : x, y et z avec des tailles de $40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}^3$, le centre de la grille a été fixé à 20, 268, 22,228 et 13,226 pour x, y et z, respectivement, et l'espacement de la grille a été fixé à la valeur par défaut de $0,375 \text{ \AA}$. Ces valeurs ont été obtenues à l'aide du programme Autodock Tools [26].

Le programme Auto Dock Vina a été utilisé pour évaluer l'énergie de liaison entre la protéine [PDB ID :8E4T] et le ligand DBHDE [27], puis comparé avec le composé Erlotinib.

Les données présentées dans le **Tableau V.3**, la **Figure V.1(a)** et la **Figure V.2 (a)** ont été obtenues par le programme de visualisation Discovery Studio [28], indiquant la distance, le type et les positions des interactions intermoléculaires ligand-récepteur.

L'interaction principale entre le ligand titre (DBHDE) et la cible (PDB ID : 8E4T) est de type liaison hydrogène désignée par la couleur verte, il y a donc trois liaisons hydrogène conventionnelles fortes. La première interaction se produit entre l'acide aminé ASN1671 et l'atome O1, la deuxième entre ASP1666 et C15 et la troisième entre le résidu ASP1684 et l'atome C22 du troisième cycle benzénique de la molécule DBHDE créant des distances de 2,369Å, 3,409Å et 3,401Å, respectivement, ces atomes (O1, C15 et C22) renforcent l'interaction entre DBHDE et la protéine. Les interactions π -Alkyl ont été observées entre les résidus (ALA1668, ARG1670 et PRO1705) et le centre de cycle benzénique 2 avec des distances de 4,371Å, 5,360Å et 5,450 Å, respectivement, et entre ARG1700 et le centre de cycle benzénique 3. En outre, il existe d'autres types d'interaction tels que π - σ , π - π en forme de T et Alkyl, comme le montre la **Figure V.1(a)**. Ces résultats suggèrent que le composé de titre a une affinité de liaison inhibitrice significative contre la protéine tyrosine kinase (PDB ID : 8E4T) et qu'il pourrait être utilisé dans la conception de nouveaux médicaments.

En outre, l'énergie de liaison et la constante d'inhibition des ligands DBHDE et Erlotinib sont répertoriées dans le **Tableau V.4**. Les énergies de liaison les plus faibles ont été estimées à -7,5 et -6,0 kcal/mol pour le DBHDE et l'Erlotinib, respectivement. La constante d'inhibition (K_i) pour les deux ligands a été calculée à l'aide de la relation $K_i = \text{Exp}(\Delta G/RT)$, où G, R et T représentent respectivement l'énergie d'amarrage (kcal/mol), la constante des gaz ($1,9872036 \times 10^{-3}$ kcal/mol.k) et la température ambiante (298,15 K) [29]. Sur la base de ces valeurs d'énergie de liaison et de constante d'inhibition (K_i), le composé titre présente des interactions de liaison plus élevées avec la protéine cible [PDB ID : 8E4T], par rapport au médicament de référence Erlotinib (**Tableau V.4**). La valeur de la constante d'inhibition du complexe DBHDE- 8E4T a été déterminée à 3,18 μ M, ce qui signifie que le complexe peut être utilisé dans des recherches in vitro et in vivo dans le but de développer un médicament pour le traitement du cancer.

Tableau V.3. Types de distance et emplacement des interactions intermoléculaires formées par les résidus de la protéine TYROSINE KINASE (PDB ID : 8E4T) et DBHDE.

Protéine	Résidues	Composé	Atome/groupe	Catégorie	Types	Distances (Å)
Tyrosine kinase (PDB ID :8E4T)	ASN1671	2-((2,4-dimethoxybenzylidene) hydrazono)-1,2-diphenylethanone (DBHDE)	O1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène conventionnelle	2,369
	ASP1666		C15	Liaison Hydrogène	Liaison carbone-hydrogène	3,409
	ASP1684		C22	Liaison Hydrogène	Liaison carbone-hydrogène	3,401
	LEU1687		Cycle3	Hydrophobe	$\pi_i-\sigma$	3,858
	TRP1708		Cycle2	Hydrophobe	$\pi_i-\pi_i$ en forme de T	5,370
	LEU1687		C23	Hydrophobe	Alkyle	4,588
	ALA1668		Cycle2	Hydrophobe	π_i -Alkyle	4,371
	ARG1670		Cycle2	Hydrophobe	π_i -Alkyle	5,360
	PRO1705		Cycle2	Hydrophobe	π_i -Alkyle	5,450
	ARG1700		Cycle3	Hydrophobe	π_i -Alkyle	4,682

Cycle 1 : C1C2C3C4C5C6 ; Cycle 2 : C9C10C11C12C13C14 ; Cycle 3 : C16C17C18C19C20C21.

Tableau V.4. Score de liaison (kcal/mol) et constante d'inhibition (μM) pour le composé titre en comparaison avec le médicament standard Erlotinib pour le traitement anticancéreux contre le récepteur de la tyrosine kinase (TK).

Composés	Energie de liaison (kcal/mol)	Constante d'inhibition (μM)
DBHDE	-7,5	3,18
Erlotinib	-6,0	39,99

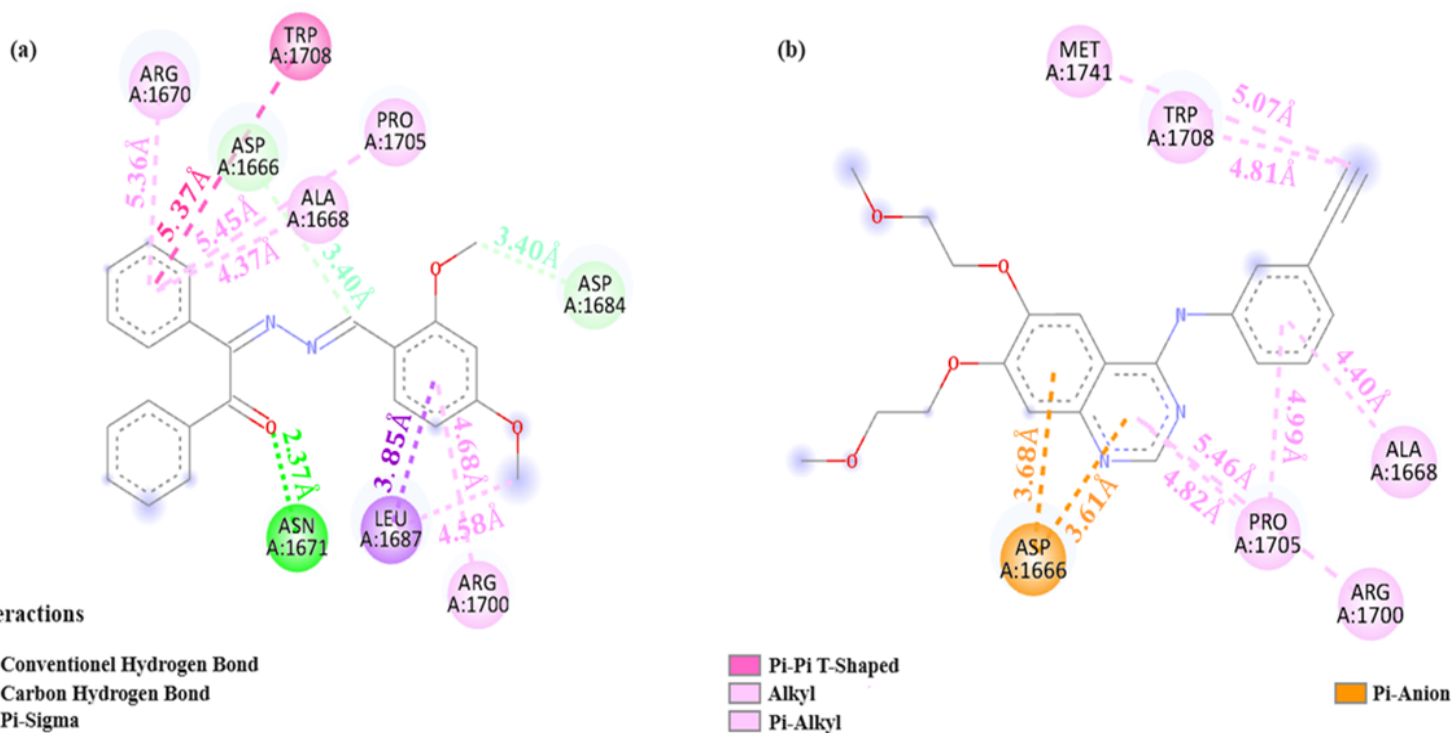


Figure V.1. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D ; (a) ligand DBHDE - récepteur tyrosine kinase (TK) et (b) ligand Erlotinib - récepteur tyrosine kinase (TK).

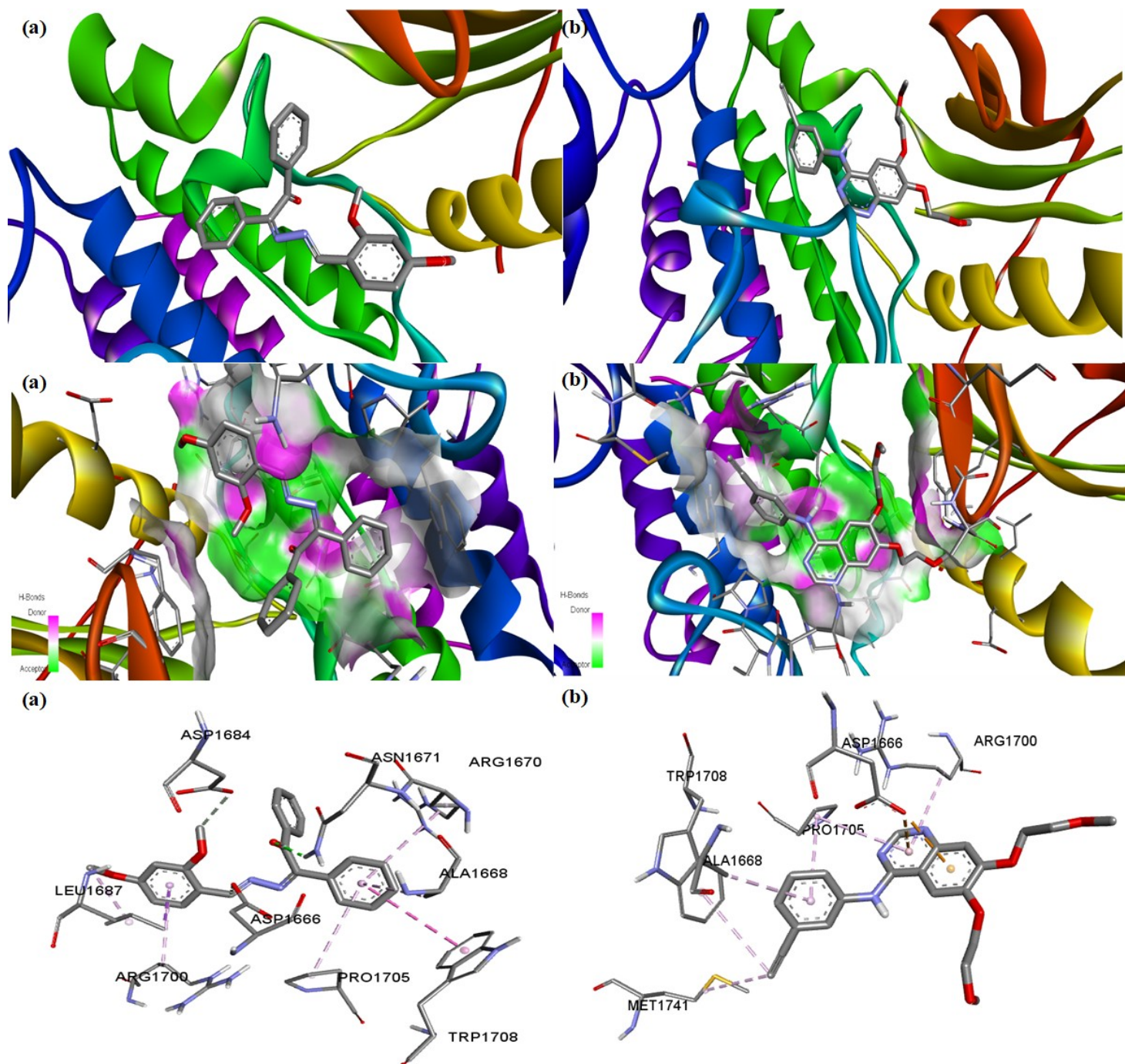


Figure V.2. Mode de liaison détaillé en 3D du DBHDE et de l'Erlotinib dans le récepteur de la tyrosine kinase (TK) [PDB ID :8E4T] (a) Position optimale du DBHDE dans le site catalytique actif de la protéine cible (b) Position optimale de l'Erlotinib dans le même site catalytique actif.

V. 3. Etude ADME-T In Silico

L'évaluation de l'activité biologique des composés organiques passe souvent par l'analyse de leurs propriétés d'absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité (ADMET). Pour qu'un candidat-médicament soit efficace, il doit présenter une bonne biodisponibilité orale, un profil toxicologique minimal et des caractéristiques pharmacocinétiques favorables. Dans cette étude, les paramètres ADMET de la molécule DBHDE ont été évalués à l'aide des outils en ligne SwissADME [30] et pkCSM [31].

Selon le **Tableau V.5**, la molécule DBHDE doit répondre aux propriétés physicochimiques requises pour une administration par voie orale. Selon *Lipinski et al*, cinq paramètres majeurs peuvent affecter l'absorption des médicaments. Ces paramètres sont le poids moléculaire (MW) <500, La lipophilie doit être inférieure ou égale à 5 ($\log P \leq 5$) ou $MLog P \leq 4,15$, le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (HBA) inférieur à 10, le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (HBD) au maximum de 5, et le nombre de liaisons rotatives (NRB) inférieur à 10 [32]. Lorsqu'un composé ne répond pas à au moins deux des critères suivants, il est moins susceptible d'être absorbé par voie orale [33].

Pour obtenir un aperçu plus détaillé de la biodisponibilité orale des composés, les règles de bonne biodisponibilité (*Lipinski, Veber, Egan, Ghose, Muegge*) ont été appliquées. Selon les données du **Tableau V.5**, le composé DBHDE satisfait pleinement aux critères de la règle des cinq de *Lipinski*, ce qui en fait un bon candidat pour un médicament administré par voie orale. Des recherches antérieures indiquent que les composés présentant au maximum 10 liaisons rotatives ($NRB \leq 10$) et ayant une surface polaire égale ou inférieure à 140 \AA^2 ($TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$), ont une forte probabilité d'une biodisponibilité orale satisfaisante chez le rat. D'après les résultats de ce tableau, le composé sélectionné possède 7 liaisons rotatives et une surface polaire de $60,25 \text{ \AA}^2$, ce qui est souhaitable, et possède très probablement la rigidité nécessaire pour qu'une molécule devienne un candidat-médicament oral [34].

La possibilité d'absorption gastro-intestinale et de pénétration cérébrale a été analysée à l'aide du modèle BOILED-Egg [35]. Le modèle BOILED-Egg est un modèle de prédiction prometteur basé sur les prédictions de lipophilie ($\log P$) et de polarité (TPSA) des petites molécules [36], il se compose de trois parties. Selon la **Figure V.3**, la partie blanche (albumine) du graphique de l'œuf BOILED indique le potentiel d'absorption gastro-intestinale (GI), tandis que la partie jaune indique le potentiel de

perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), et la zone grise est consacrée à la molécule ayant une faible absorption gastro-intestinale et une faible pénétration cérébrale [37].

Le composé étudié se situe dans la zone jaune (**Figure V.3**), suggérant une pénétration efficace de la BHE. Le modèle BOILED-Egg permet également de prédire l'interaction avec la glycoprotéine P (PGP), en distinguant les substrats (PGP^+) des non-substrats (PGP^-). Les points bleus représentent les molécules susceptibles d'être éliminées du système nerveux central par la PGP, tandis que les points rouges représentent celles qui ne devraient pas être éliminées par la glycoprotéine P (PGP^-). Par conséquent, le composé du titre (DBHDE) ne devrait pas être éliminé par la P-glycoprotéine (PGP^-), et pourrait donc représenter un médicament potentiel pour le traitement des troubles du SNC, ainsi que du cancer du cerveau [34]. Les résultats ADMET présentés dans le **Tableau V.6** montrent que le composé titre a une excellente absorption en raison de sa solubilité et de sa perméabilité prometteuse. La molécule DBHDE présente une perméabilité élevée au Caco2 (1,096) et une bonne absorption (95,865 % >30 %) dans le tractus gastro-intestinal. Le composé étudié peut pénétrer dans le système nerveux central (SNC) en raison de sa valeur ($\log PS = -1,992$).

Les cytochromes P450 (CYP) jouent un rôle crucial dans l'élimination des médicaments par biotransformation métabolique. Cinq de ces enzymes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4) sont responsables du métabolisme de plus de 80 % des médicaments utilisés en clinique [38], [39], [40], [41]. Le composé inhibe les isomères du cytochrome P450 en tant que régulateurs du métabolisme des médicaments, tels que CYP2C9, CYP1A2 et CYP2D6, à l'exception de CYP2C19 et CYP3A4. La sensibilisation cutanée est un indicateur d'évaluation de la sécurité qui fournit des informations sur la capacité d'un composé à provoquer une allergie cutanée lorsqu'il est administré [42]. Les résultats de toxicité montrent que le ligand titre est incapable de provoquer une allergie cutanée et n'est pas hépatotoxique. L'analyse des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de la molécule titre permet de conclure que cette molécule peut avoir des caractéristiques similaires à celles d'un médicament.

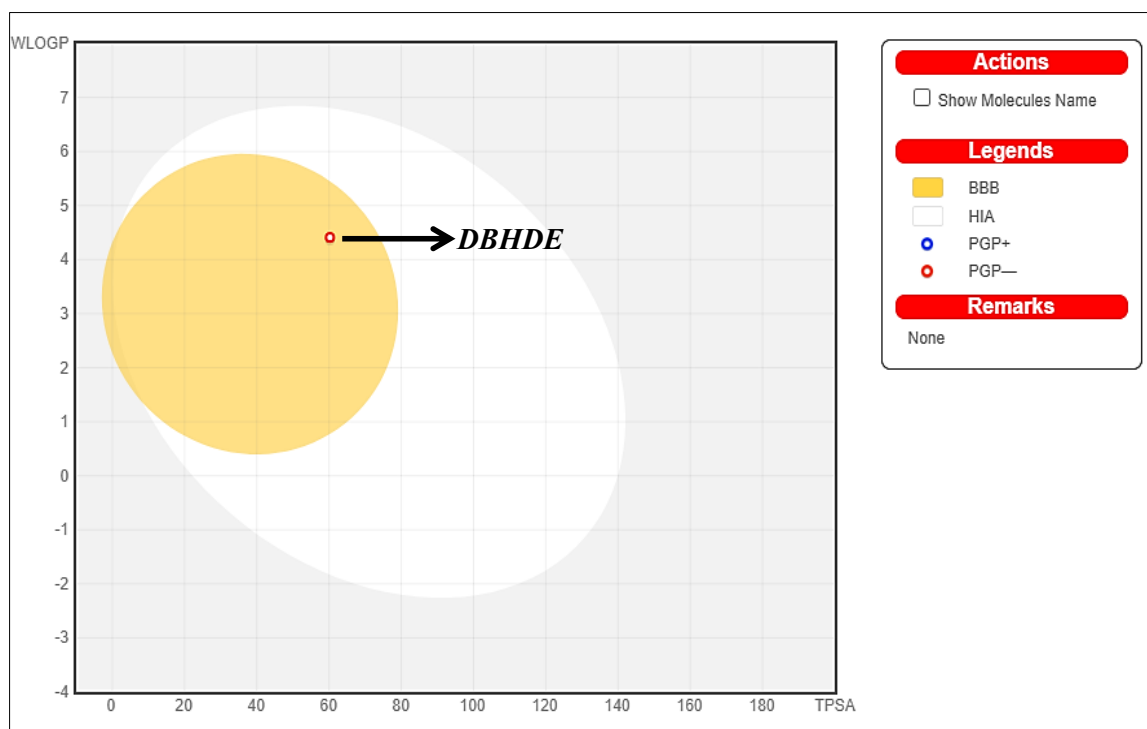


Figure V.3. Diagramme BOILED-Egg de DBHDE.

Tableau V.5. Quelques paramètres physicochimiques calculés du DBHDE.

Paramètres	MW ^a (g/mol)	NHA ^b	NHD ^c	NRB ^d	Log P ^e	TPSA(Å ²) ^f	Violation de Lipinski
Valeurs	372,42	5	0	7	4,40	60,25	0
Préféré	<500	<10	≤ 5	<10	≤ 5	<500	≤ 1

^a Masse moléculaire, ^b Nombre d'accepteurs de liaisons Hydrogène, ^c Nombre de donneurs de liaisons hydrogène, ^d Nombre de liaisons rotatives, ^e lipophilie, ^f Surface polaire topologique.

Tableau V.6. Propriétés pharmacocinétiques et risques de toxicité du DBHDE.

Propriété	Nom du modèle	Valeur prédite	Unité	Préféré
Absorption	Solubilité dans l'eau	-6,258	Numérique (log mol/L)	-
	Perméabilité du Caco2	1,096	Numérique (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	>0,90
	Absorption intestinale (humain)	95,865	Numérique (%Absorbé)	>30%
	Perméabilité cutanée	-2,627	Numérique (log K _p)	-
	Substrat de la glycoprotéine P	Non	Catégorique (Oui/Non)	-

Distribution	VDss (humaine)	-0,104	Numérique (log L/kg)	-
	Fraction non liée (humaine)	0	Numérique (Fu)	-
	Perméabilité de la BHE	0,09	Numérique (log BB)	-1
	Perméabilité du SNC	-1,992	Numérique (log PS)	>-2 (capable); <-3(incapable)
Métabolisme	Substrat du CYP2D6	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Substrat du CYP3A4	Oui	Catégorique (Oui/Non)	-
	Inhibiteur du CYP1A2	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Inhibiteur du CYP2C19	Oui	Catégorique (Oui/Non)	-
	Inhibiteur du CYP2C9	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Inhibiteur du CYP2D6	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Inhibiteur du CYP3A4	Oui	Catégorique (Oui/Non)	-
Excrétion	Dégagement total	0,556	Numérique (log ml/min/kg)	<1,28
	Substrat rénal OCT2	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
Toxicité	Toxicité d'AMES	Oui	Catégorique (Oui/Non)	-
	Dose maximale tolérée (humaine)	0,663	Numérique (log mg/kg/jour)	>0,477
	Inhibiteur de hERG I	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Inhibiteur de hERG II	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Oral Rat Toxicité aiguë (DL50)	2,424	Numérique (mol/kg)	-
	Toxicité chronique orale pour le rat (LOAEL)	1,427	Numérique (log mg/kg_bw/jour)	-
	Hépatotoxicité	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Sensibilisation cutanée	Non	Catégorique (Oui/Non)	-
	Toxicité de Pyriformis	0,51	Numérique (log µg/L)	-
	Toxicité du vairon	-2,295	Numérique (log mM)	-
	Inhibiteur de hERG II	-6,258	Numérique (log mol/L)	-
	Toxicité aiguë orale chez le rat (LD ₅₀)	1,096	Numérique (log mol/kg)	-
	Toxicité chronique orale chez le rat (LOAEL)	95,865	Numérique (% Absorbé)	-

V.4. Dynamique moléculaire

Des simulations de dynamique moléculaire ont été effectuées avec **Desmond 2019** sur une durée de 100 nanosecondes (ns) [43] pour comprendre les changements de conformation sur les interactions de liaison et la stabilité du complexe ligand-récepteur [44]. Le complexe d'entrée pour la simulation a été extrait des résultats de l'amarrage moléculaire. En utilisant le modèle de solvant TIP3P (Intermolecular Interaction Potential 3 Point Transferable), notre complexe a été immergé dans une boîte orthorhombique de $15\text{\AA} \times 15\text{\AA} \times 15\text{\AA}$ [45]. Pour équilibrer la charge du complexe, le système a été neutralisé avec des ions Na^+ et Cl^- à une concentration de sel de 0,15 M. En outre, la pression a été fixée à 1 bar et la température à 310 K [46].

La simulation de la dynamique moléculaire est une procédure puissante pour comprendre la stabilité du ligand dans le site actif et la contribution des acides aminés clés à l'interaction ligand-protéine. La molécule DBHDE a été sélectionnée pour la dynamique moléculaire à 100 nanosecondes (ns). La trajectoire MD a été analysée à l'aide des paramètres RMSD et RMSF.

V.4.1. Écart quadratique moyen (RMSD)

L'écart quadratique moyen (RMSD) est une mesure fréquemment utilisée dans les simulations de dynamique moléculaire (MD) pour évaluer les similitudes ou les différences structurelles entre une conformation donnée (**correspondant à une image x**) et une structure de référence (**image ref**). Elle permet de quantifier le déplacement moyen des atomes sélectionnés au fil du temps.

La RMSD pour une image x est calculée comme suit :

$$RMSD_x = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (r'_i(t_x) - r_i(t_{ref}))^2} \quad \text{V.9}$$

Avec,

N : Nombre d'atomes dans le sous-ensemble sélectionné (par exemple, les atomes du squelette, les carbones alpha ou tous les atomes).

$r'_i(t_x)$: Vecteur position du i -ème atome dans l'image x, après superposition sur l'image de référence.

$r_i(t_{ref})$: Vecteur position du i -ème atome dans l'image de référence.

t_x : Temps correspondant à l'image x.

t_{ref} : Temps correspondant à l'image de référence.

L'évolution temporelle des valeurs de RMSD [47] est couramment analysée pour vérifier la stabilité conformationnelle du ligand par rapport à la protéine et à sa poche de liaison tout au long de la simulation.

Un écart de 1 à 3 Å est considéré comme acceptable [48]. Au-delà, l'équilibre n'est pas atteint et le système est considéré comme instable. La déviation dans notre complexe est très stable tout au long de la simulation, montrant que la protéine est en équilibre avec la RMSD maximale de 3 Å, avec une déviation moyenne de 1,4 Å. D'après la **Figure V.4**, le ligand DBHDE montre une certaine instabilité pendant les phases initiales (les 50 premières ns) et atteint ensuite la stabilité, qui est également dans la limite de la déviation de 3 Å.

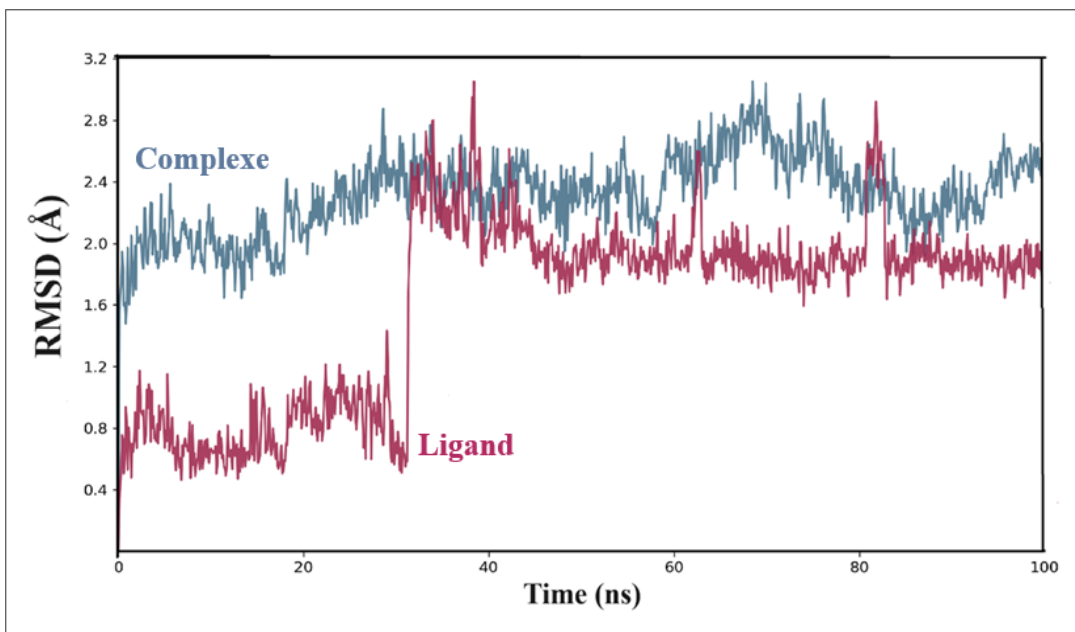


Figure V.4. Tracés RMSD pour le complexe DBHDE-8E4T.

V.4.2. Fluctuation quadratique moyenne (RMSF)

La fluctuation quadratique moyenne (RMSF) est une mesure utilisée en dynamique moléculaire (MD) pour évaluer la flexibilité des atomes ou des résidus individuels au cours de la simulation. Elle permet de caractériser les variations locales dans la chaîne protéique [49].

La RMSF pour un atome ou un résidu i est calculée comme suit :

$$RMSF_i = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T (r_i(t) - \langle r_i \rangle)^2} \quad \text{V.10}$$

Avec,

T : Nombre total de frames (images) dans la trajectoire.

$r_i(t)$: Position du i -ème atome ou résidu à un instant t .

$\langle r_i \rangle$: Position moyenne du i -ème atome ou résidu au cours de la simulation.

Comme illustré dans la **Figure V.5**, les pics sur le graphique RMSF indiquent les régions de la protéine présentant les fluctuations les plus importantes pendant la simulation. Les fluctuations RMSF de chaque résidu ont été analysées pour déterminer l'effet du ligand sur le comportement dynamique des résidus protéiques. D'après le tracé de la trajectoire RMSF (**Figure V.5**), les fluctuations de la protéine restent inférieures à 3 Å, ce qui reflète une structure rigide. Cette déviation n'indique pas nécessairement une instabilité du complexe.

Un nombre accru d'interactions a été observé entre les résidus d'acides aminés situés entre les positions 25 et 120. Les résidus protéiques en interaction avec le ligand sont signalés par des barres verticales vertes. Divers types de liaisons, incluant des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes et des ponts d'eau (**Figure V.6**), ont participé à la stabilisation de l'interaction ligand-protéine tout au long de la simulation par dynamique moléculaire (MD).

Les résultats montrent que le composé DBHDE a formé des interactions stables par liaison hydrogène avec plusieurs acides aminés du site actif, notamment LEU1549, GLN1551, LYS1575, MET1624, ARG1625, ASN1626, GLY1627, ASP1631 et ASP1684. Des interactions hydrophobes ont été observées

entre le ligand DBHDE et la protéine 8E4T au niveau des acides aminés LEU1549, PHE1554, VAL1557, ALA1573, LYS1575, LEU1621, LEU1673 et ALA1683. Les ponts d'eau entre le ligand et la protéine à plusieurs résidus du site actif sont LEU1549, GLN1551, LYS1575, ARG1675, ASN1626, GLY1627, SER1628, ASP1631, ARG1670, LEU1674 et ASP1684. Les résultats de la simulation MD permettent de mieux comprendre l'interaction entre le composé DBHDE et la protéine 8E4T et soutiennent le potentiel du composé en tant qu'inhibiteur de tyrosine kinase.

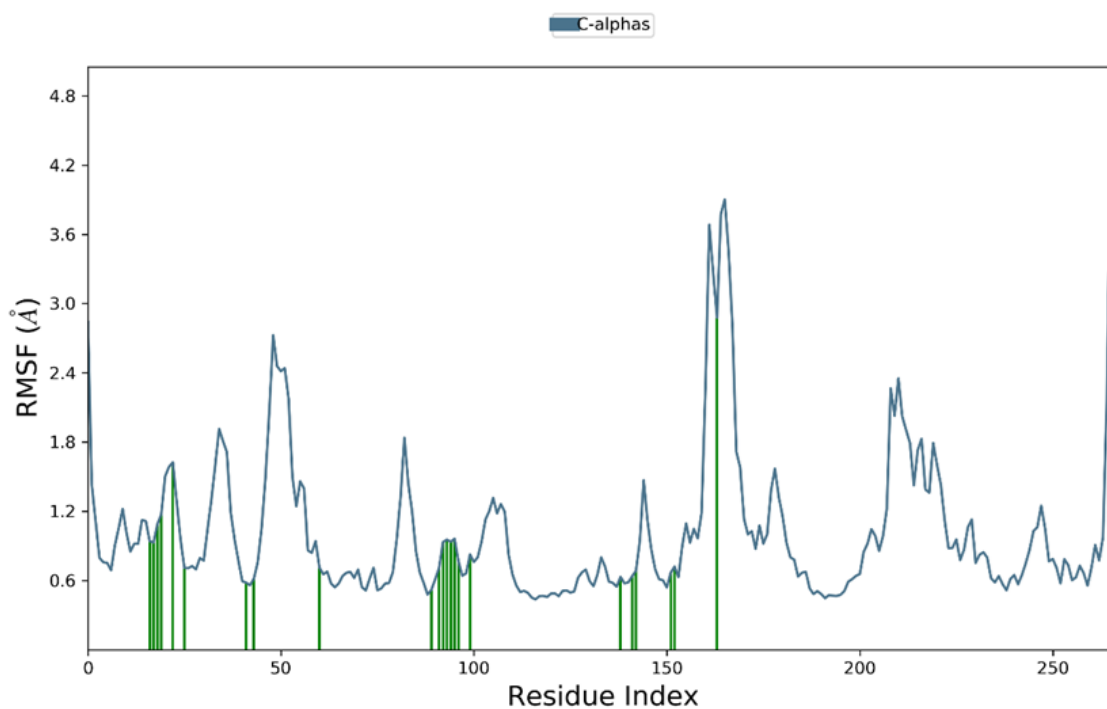


Figure V.5. Graphiques RMSF pour la protéine 8E4T.

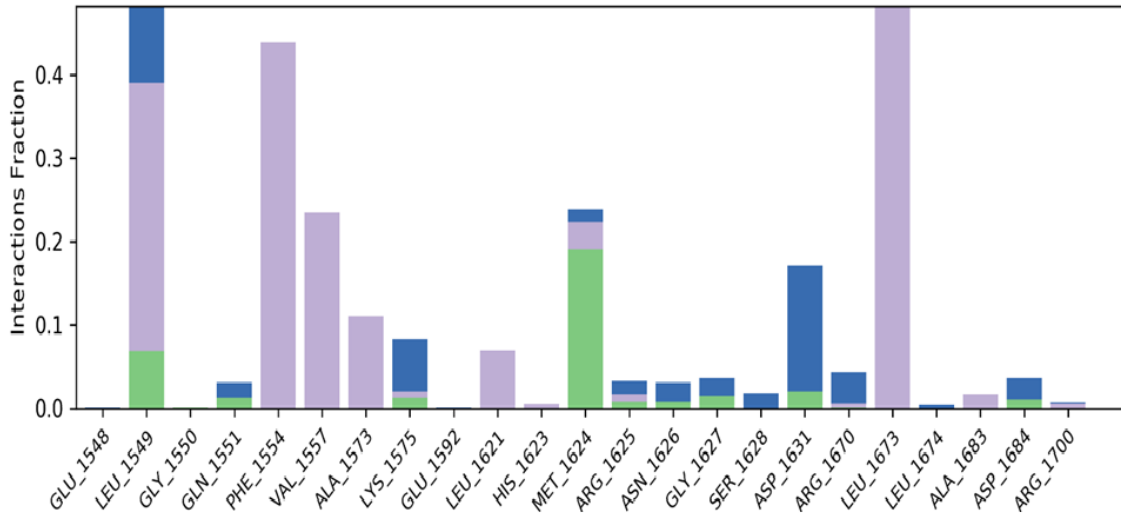


Figure V.6. Fraction des interactions protéine-ligand.

V.5. Évaluation de la toxicité du DBHDE chez les rats Wistar

Dans cette section, nous avons étudié l'effet du DBHDE sur les paramètres biochimiques des rats traités avec deux doses croissantes pendant un mois.

V. 5. 1. Traitement des rats

L'étude a été menée sur 15 rats Wistar Fischer mâles et femelles, âgés de deux mois et pesant en moyenne 250 g, provenant de l'Institut Pasteur d'Algérie. Les animaux ont été répartis en trois groupes de cinq rats chacun : deux groupes expérimentaux (G1 et G2) et un groupe témoin (G3). Les groupes expérimentaux ont reçu deux doses de DBHDE (100 et 300 mg/kg) par voie orale, respectivement, pendant un mois, tandis que le groupe témoin a été nourri avec des aliments normaux. Les cages ont été nettoyées tous les jours et les rats ont été maintenus dans des conditions normales : cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h, température ambiante, avec un accès libre à l'eau et à la nourriture.

V. 5.2. Sacrifice des rats et prélèvement de sang

À l'issue de la période expérimentale de 4 semaines, les rats ont été euthanasiés, et le sang a été prélevé dans des tubes contenant de l'héparine. Les échantillons ont été centrifugés pendant 15 minutes afin d'isoler le plasma, qui a ensuite été conservé à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en vue de l'analyse ultérieure de divers paramètres biochimiques plasmatiques.

V. 5.3. Analyse statistique

Le logiciel stat Plus LE 7, 3, 0 a été utilisé pour l'analyse statistique. Les données ont été exprimées en moyenne \pm SD, et $P < 0,05$ a été considéré comme significatif.

V. 5. 4. Détermination des paramètres biochimiques

Afin d'évaluer la toxicité de cette dose de DBHDE (100 et 300 mg/kg), divers paramètres biochimiques ont été dosés chez les rats traités à la fin de l'expérience (J_{30}) et comparés à ceux des rats témoins.

A. Bilan lipidique (cholestérol total)

Le cholestérol constitue un élément essentiel des membranes cellulaires et régule leur fluidité [50]. Des taux anormaux de cholestérol ou de ses précurseurs sont associés à diverses pathologies, notamment les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète de type II et certaines affections cérébrales [51]. Le taux de cholestérol est donc un indicateur clé fréquemment analysé dans les bilans sanguins [52].

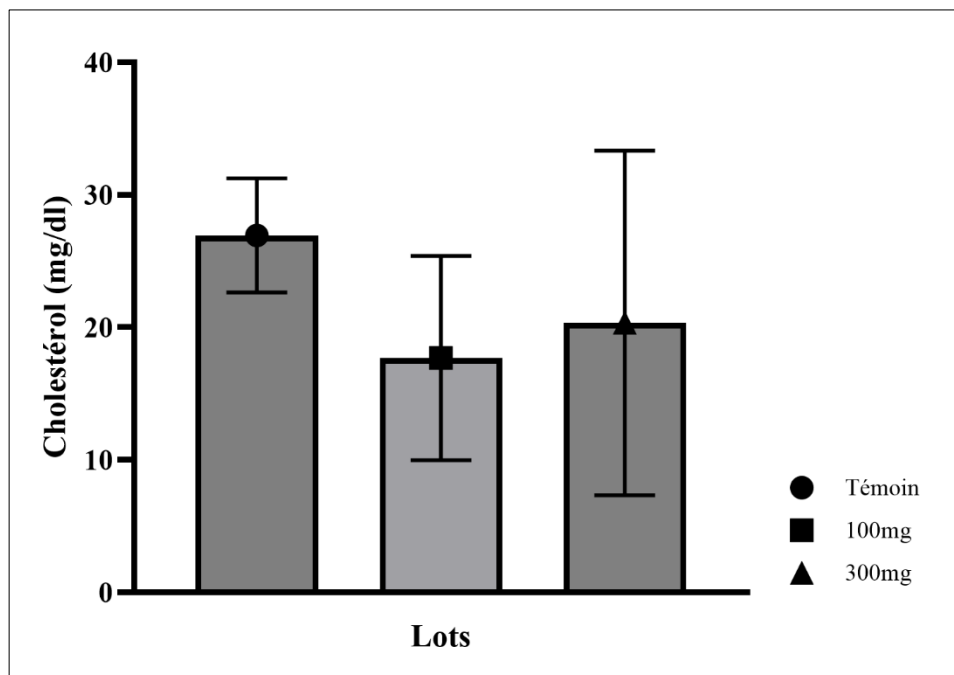


Figure V.7. Taux de cholestérol sanguin dans les lots de rats traités avec le DBHDE 100mg et 300mg par rapport au lot de contrôle. (Traité vs contrôle : $p < 0,001$).

Les résultats ci-dessous (**Figure V.7**) montrent une réduction significative des niveaux de cholestérol total (TC) chez les rats traités avec 100 mg de DBHDE par rapport au groupe témoin ($26,95 \pm 4,30$; $17,69 \pm 7,71$ mg/dl) à $P < 0,05$ respectivement. Selon l'Organisation mondiale de la santé [53], l'hypertension, l'hypercholestérolémie, la consommation d'alcool et le tabagisme constituent les principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (MCV). La réduction du cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) est particulièrement importante pour la prévention des maladies coronariennes, notamment chez les patients à risque élevé [54].

B. Test hépatique (transaminases)

Les transaminases sont des enzymes localisées principalement dans les cellules du foie et des muscles. Une élévation de leur concentration dans le sérum indique des lésions cellulaires, en particulier hépatiques. Dans cette étude, les niveaux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été mesurés dans le sang des rats traités avec un composé de type hydrazone afin d'évaluer son impact hépatique.

Tableau V.7. Activité des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) chez les rats traités avec DBHDE comparée aux rats témoins.

	Control	DBHDE 100 mg	DBHDE 300mg
ALAT (UI/L)	296,61±205,47	504,37±98,07	365,98±110,87
ASAT (UI/L)	171,15±95,91	182,08±56,06	178,44±51,62

Selon le **Tableau V.7**, les résultats du test a montré que l'ALAT et l'ASAT des groupes DBHDE (100 et 300 mg) étaient non significatifs par rapport au groupe témoin ($p > 0,05$).

Le foie est le principal organe de métabolisation et d'élimination des médicaments [55]. Les lésions hépatiques sont classées en fonction de l'augmentation des aminotransférases sériques [56]. Ces enzymes sont majoritairement concentrées dans le foie, l'AST étant également présente dans le cœur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau et les globules rouges, tandis que l'ALT est détectable à faible concentration dans les muscles squelettiques et les reins [57]. Ainsi, une augmentation sérique de l'ALT est un indicateur plus spécifique d'atteinte hépatique [58].

Cela confirme nos résultats, à savoir que l'hydrazone utilisée dans notre expérience n'a pas aggravé les lésions ou la toxicité chez les rats. Ce résultat peut être dû au fait que les hydrazones et leurs dérivés sont connus pour présenter un large éventail d'activités biologiques intéressantes, telles que les activités antioxydantes, anti-inflammatoires, anticonvulsives, antimicrobiennes, anticancéreuses et ainsi de suite [59].

C. Évaluation rénale (créatinine)

La créatinine est mesurée par la méthode cinétique colorimétrique ou réaction de Jaffé [60]. La créatinine est un excellent marqueur de la fonction rénale et son augmentation ou sa diminution reflète un dysfonctionnement rénal [61].

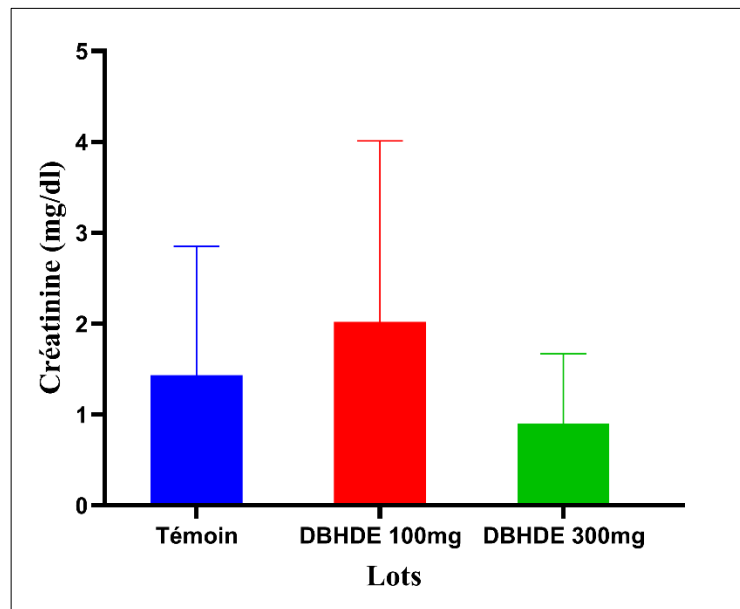


Figure V.8. Effet du DBHDE sur la créatinine chez les rats Wistar.

(Traités vs contrôle : $p < 0,04$).

La **Figure V.8** montre l'effet de l'hydrazone (DBHDE) sur la créatinine. Les résultats montrent que la créatinine (300 mg) dans le groupe expérimental était significativement plus basse que dans le groupe de contrôle ($0,90 \pm 0,76$; $1,43 \pm 1,42$ mg/dl) à $p < 0,01$, respectivement. Néanmoins, dans le groupe traité (DBHDE 100 mg), il n'y avait pas de différence par rapport au groupe témoin ($p > 0,05$). Cela suggère que l'hydrazone n'est pas néphrotoxique et n'a pas d'effets néfastes sur la santé des rats. Ces observations concordent avec les conclusions de *Jenna Wahbeh et Sarah Milkowski* [62], qui rapportent que les

hydrazones pourraient améliorer l'efficacité thérapeutique tout en limitant la toxicité des traitements agressifs. Par ailleurs, ces composés pourraient également agir comme agents chélateurs, réduisant les effets indésirables associés à certains métaux comme le fer et le cobalt [63-64].

V.6. Activité antioxydante : Évaluation de la capacité de piégeage du radical DPPH

Pour évaluer l'activité antiradicalaire des différents extraits, nous avons utilisé le radical stable DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), selon la méthode décrite par *Mansouri et al. (2005)* [65]. Dans ce test, les antioxydants présents dans l'échantillon réduisent le DPPH, de couleur violette, en un composé jaune, la diminution de l'intensité colorimétrique reflétant la capacité des antioxydants à fournir des protons [66]. Concrètement, 100 μ l des solutions d'extraits ont été mélangés avec 1300 μ l de DPPH (0,004 % en méthanol). Un contrôle négatif a été préparé en remplaçant l'extrait par 100 μ l de méthanol. L'absorbance a été mesurée à 517 nm après 30 minutes d'incubation à l'obscurité et à température ambiante, par rapport à un blanc correspondant à chaque concentration.

Comme contrôle positif, des solutions standard d'acide ascorbique et de butylhydroxytoluène (BHT) ont été utilisées [67], mesurées dans les mêmes conditions que les échantillons. Chaque test a été répété trois fois pour garantir la reproductibilité. La capacité de piégeage du radical DPPH (%) a été calculée selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition(RSA)} = \frac{A_{\text{Blanc}} - A_{\text{Sample}}}{A_{\text{Blanc}}} \times 100 \quad \text{V.11}$$

Avec ; RSA (activité de scarification radicale)

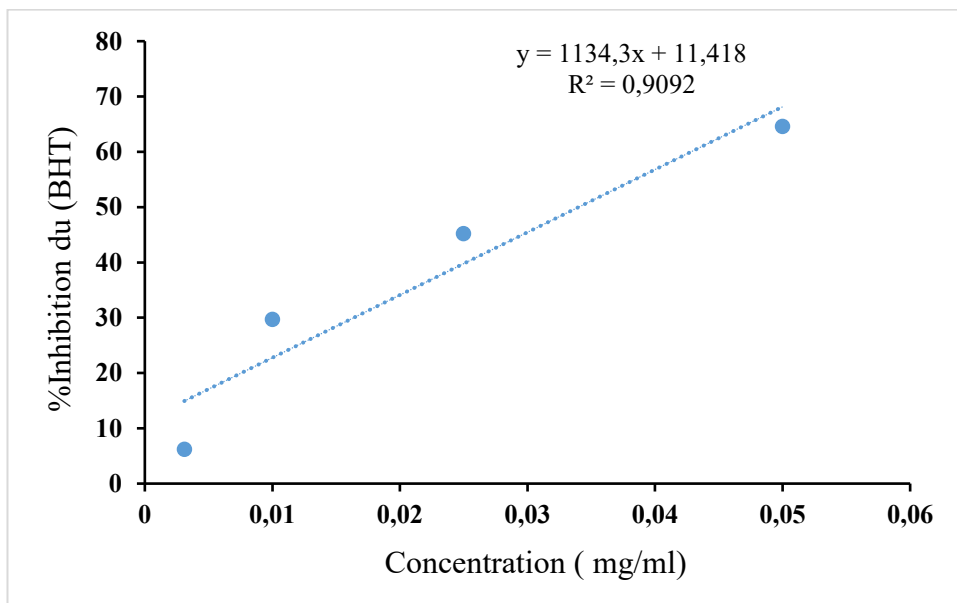
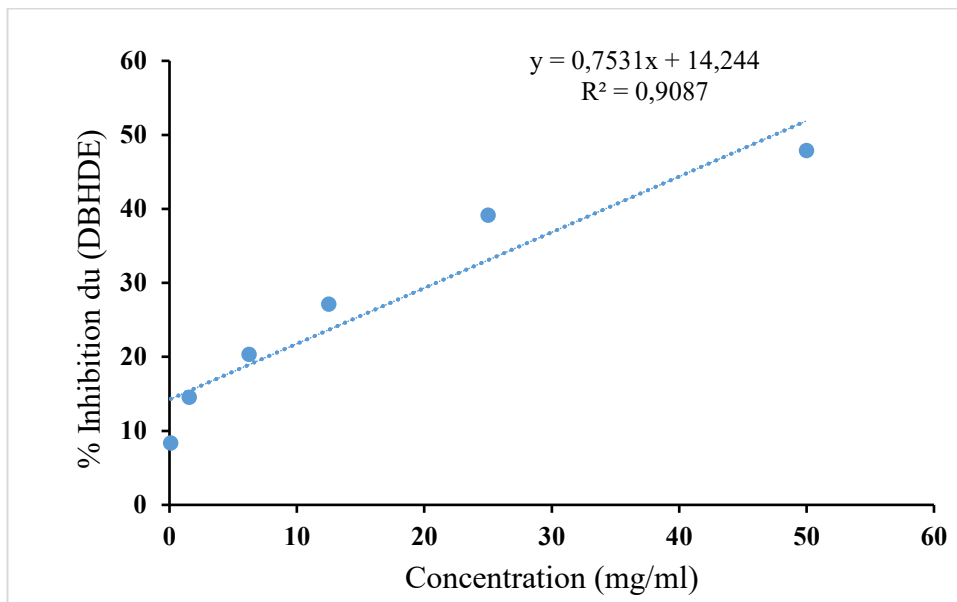
Où A_{blanc} est l'absorbance de la réaction de contrôle (contenant tous les réactifs sauf le composé testé) et A_{sample} est l'absorbance du composé testé. La concentration du composé permettant une inhibition de 50 % (IC_{50}) a été calculée à partir du graphique du pourcentage d'inhibition [68-69].

$$Y = aX + b \quad , \text{Où } Y = 50$$

Ensuite, la valeur de X correspondant à Y=50 est calculée comme suit :

$$X = \frac{(50-b)}{a} = \frac{(50-14,244)}{0,7531} \quad \text{V.12}$$

$$X=IC_{50} = 47,47 \text{ mg/ml.}$$



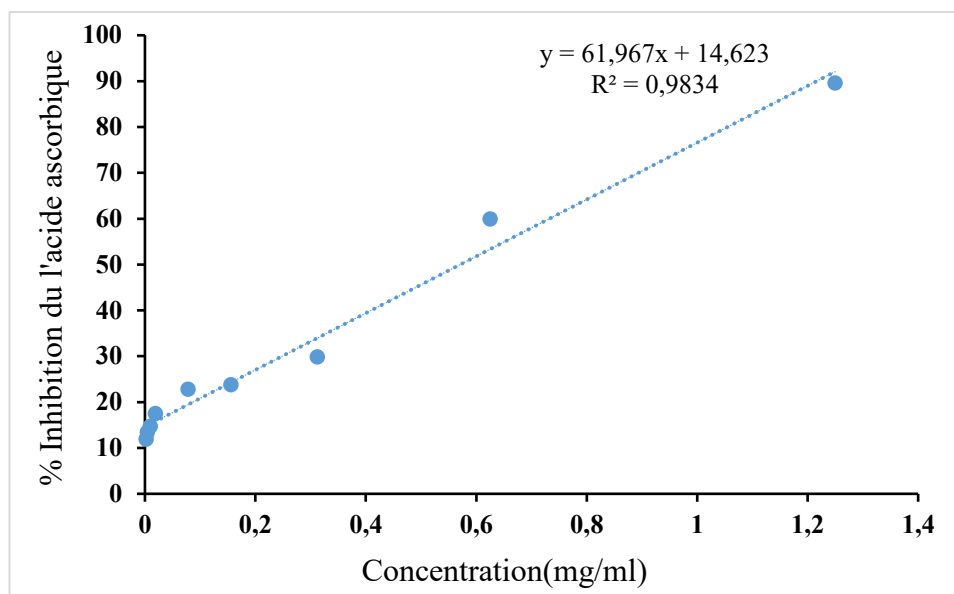


Figure V.9. Courbes *dose-réponse* du : DBHDE, BHT et acide L-ascorbique.

Cette étude démontre que l'extrait méthanolique de DBHDE présente une faible activité de piégeage des radicaux libres avec une valeur IC_{50} élevée, comparée aux deux composés standards, le butylhydroxytoluène (BHT) et l'acide ascorbique, qui ont des valeurs IC_{50} de 47,47 mg/ml, 0,034 mg/ml, et 0,57 mg/ml, respectivement (**Figure V.9**).

Les résultats obtenus dans cet essai sont similaires à ceux de *Latifa El Ouasif et al. (2017) [70]*, qui ont rapporté une forte activité de piégeage du radical DPPH pour les 1-alkyl-2-(alkylthio) -1H-benzimidazoles ($R=-CH_2(CH_2)_{10}CH_3$) avec une IC_{50} de 43,75 mg/ml. En outre, les composés 1,3-Didecyl-2-(decylthio) -1H-benzimidazolium Bromide ($R-CH_2(CH_2)_8CH_3$) et 1,3-dialkyl-2-(alkylthio) -1H-benzimidazolium bromides ($R=-CH_2(CH_2)_{10}CH_3$) ont été signalés comme ayant des valeurs IC_{50} de 62,5 et 71,87 mg/ml, respectivement.

D'autre part, *Hammad Khan et al. (2024) [71]* ont montré une excellente activité d'inhibition, les valeurs IC_{50} de tous les nouveaux dérivés hydrazide-hydrazone de l'acide 3,4 dihydroxyphénylacétique se situant entre $12,84 \pm 0,52 \mu M$ et $20,35 \pm 1,27 \mu M$. Cependant, les hydrazones à base de 1H indole 2,3 dione [72], synthétisés par *Karali et al. (2007) [73]*, ont présenté une concentration inhibitrice semi-maximale (IC_{50}) de 7,6 $\mu g/ml$. Le chercheur *Imran Khan et al. (2023) [74]* a également noté que les dérivés 1,2,4-Triazole-Bearingbis-Hydrazone agissent comme essai antidiabétique étaient très encourageants et ont montré des potentiels inhibiteurs modérés à bons avec des valeurs IC_{50} allant de $0,70 \pm 0,05$ à $35,70 \pm 0,80$

μM (α -amylase) et $1,10 \pm 0,05$ à $30,40 \pm 0,70\mu\text{M}$ (α -glucosidase). De plus, *Naseer et al. (2022)* [75] ont démontré que les composés 5-chloropyridine-2-yl-méthylène hydrazine carbothioamide (Rx-6) et pyridine-2-yl-méthylène hydrazine carboxamide (Rx-7) possèdent des IC_{50} respectives de $1,07 \pm 0,043 \mu\text{M}$ et $2,18 \pm 0,058 \mu\text{M}$.

La différence entre les résultats pourrait être attribuée à la structure moléculaire du composé synthétisé et à la méthode utilisée pour obtenir des propriétés antioxydantes et ses applications potentielles [76]. En outre, les corrélations entre l'activité antioxydante et les teneurs totales en polyphénols et en flavonoïdes ont été établies [77]. Toutefois, le potentiel antioxydant d'un produit dépend non seulement de sa teneur en composés phénoliques, mais aussi d'autres composés chimiques [78].

Conclusion

Le DBHDE se distingue comme un composé à fort potentiel, offrant des perspectives prometteuses dans des domaines variés tels que les matériaux optiques non linéaires (ONL), les traitements anticancéreux, et les thérapies anti-hyperlipidémiques. L'étude approfondie de ses propriétés met en avant son importante polarisation linéaire et son hyperpolarisation de premier ordre, qui en font un candidat idéal pour des applications ONL. Les résultats d'amarrage moléculaire révèlent une forte affinité de liaison ($-7,5 \text{ kcal/mol}$) avec la protéine TYROSINE KINASE (PDB ID : 8E4T), surpassant celle de l'Erlotinib ($-6,0 \text{ kcal/mol}$). De plus, la faible constante d'inhibition ($3,18 \mu\text{M}$) et la stabilité du complexe DBHDE-8E4T sur une période de 100 ns, démontrée par les simulations de dynamique moléculaire, confirment son potentiel en tant qu'agent anticancéreux prometteur.

Par ailleurs, les analyses *in silico* ADME-T mettent en évidence des caractéristiques favorables, telles qu'une excellente biodisponibilité orale, l'absence d'hépatotoxicité, et des propriétés compatibles avec une utilisation pharmaceutique. Les études biochimiques révèlent également un effet bénéfique du DBHDE sur la réduction du cholestérol total (TC), soutenant son intérêt potentiel en tant qu'agent antihyperlipidémique. Notamment, aucune toxicité significative n'a été observée au niveau hépatique ou rénal, confirmant ainsi la sécurité du composé.

Cependant, les résultats relatifs à l'activité antioxydante indiquent une capacité limitée de piégeage des radicaux libres, avec une IC_{50} élevée ($47,47 \text{ mg/ml}$) par rapport aux standards tels que le BHT et l'acide ascorbique. Cette faiblesse pourrait être attribuée à des particularités structurelles du composé et aux techniques analytiques utilisées.

Ainsi, le DBHDE apparaît comme un composé polyvalent, aux applications potentielles variées et prometteuses, méritant des investigations supplémentaires pour maximiser son exploitation dans des domaines stratégiques.

Références

- [1] P.-H. Matthew J, S. Robert T, F. Thomas J, D. Michael W., *Optique non-linéaire*, Natl. High Magn. Field Lab. 1800 East Paul Dirac Dr, Fla. State Univ. Tallahassee, Fla. 32310 (2018).
- [2] T. Verbiest, K. Clays, V. Rodriguez, *Second-order Nonlinear Optical Characterization Techniques: An Introduction*. CRC Press, (2009).
- [3] J. Zyss, D. S. Chemla, J. F. Nicoud, Demonstration of efficient nonlinear optical crystals with vanishing molecular dipole moment: Second-harmonic generation in 3-methyl-4-nitropyridine-1-oxide, *J. Chem. Phys.* 74(9) (1981) 4800-4811. <https://doi.org/10.1063/1.441759>.
- [4] B. Boulanger et al., Relative sign and absolute magnitude of $d^{(2)}$ nonlinear coefficients of KTP from second-harmonic-generation measurements, *J. Opt. Soc. Am. B.* 11(5) (1994) 750. <https://doi.org/10.1364/JOSAB.11.000750>.
- [5] T. L. Bahers, E. Brémond, I. Ciofini, C. Adamo, the nature of vertical excited states of dyes containing metals for DSSC applications: insights from TD-DFT and density-based indexes, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (28) (2014)14435-14444. <https://doi.org/10.1039/C3CP55032J>.
- [6] F. Castet, A. Pic, B. Champagne, Linear and nonlinear optical properties of arylvinylidiazine dyes: A theoretical investigation, *Dyes and Pigments.* 110 (2014) 256-260. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.03.021>.
- [7] J. Kulhánek et al., Push-pull molecules with a systematically extended π -conjugated system featuring 4,5-dicyanoimidazole, *Dyes and Pigments.* 85(1-2) (2010) 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2009.10.004>.
- [8] N. S. Labidi, A. Djebaili, Enhancement of molecular polarizabilities by the push-pull mechanism: A DFT study of substituted hexatriene, *Materials Science and Engineering: B.* 169 (1-3) (2010) 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2009.12.043>.
- [9] A. J. Garza, N. A. Wazzan, A. M. Asiri, G. E. Scuseria, Can Short- and Middle-Range Hybrids Describe the Hyperpolarizabilities of Long-Range Charge-Transfer Compounds? *J. Phys. Chem. A.* 118 (50) (2014) 11787-11796. <https://doi.org/10.1021/jp510062b>.
- [10] L. Kara Zaitri, S. M. Mekelleche, Computational study of linear and nonlinear optical properties of substituted thiophene imino dyes using long-range corrected hybrid DFT methods, *Molecular Physics.* 118 (4) (2020) 1618508. <https://doi.org/10.1080/00268976.2019.1618508>.

- [11] A. Alparone, Linear and nonlinear optical properties of nucleic acid bases, *Chemical Physics*. 410 (2013) 90-98, <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2012.11.005>.
- [12] A. Plaquet et al., In silico optimization of merocyanine-spiropyran compounds as second-order nonlinear optical molecular switches, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (41) (2008) 6223. <https://doi.org/1039/b806561f>.
- [13] A. Alparone, Second Harmonic Generation, Electrooptical Pockels Effect, and Static First-Order Hyperpolarizabilities of 2,2'-Bithiophene Conformers: An HF, MP2, and DFT Theoretical Investigation, *Advances in Physical Chemistry*. (2013) 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/394697>.
- [14] M. Côme Damien Désiré et al., Density functional theory study of optoelectronic, nonlinear optical, piezoelectric and thermodynamic properties of poly(3,4-ethylenedioxythiophene), poly(3,4-ethylenedioxy-selenophene) and their derivatives, *Optical and Quantum Electronics*. 52 (2020) <https://doi.org/10.1007/s11082-020-02492-5>.
- [15] A. Benmohammed et al., Insight into (Z)-ethyl-2-(2-((E)-2,4-dinitro benzylidene amino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene) acetate in-silico anti-SARS-CoV-2 performance: Synthesis, structural-spectral characterizations and DFT computations, *J. Mol. Struct.* 1295 (2024)136696. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136696>.
- [16] P. N. Prasad et D. J. Williams, INTRODUCTION TO NONLINEAR OPTICAL EFFECTS IN MOLECULES AND POLYMERS.
- [17] A. R. Guerroudj et al., Synthesis, crystal structure, vibrational spectral investigation, intermolecular interactions, chemical reactivity, NLO properties and molecular docking analysis on (E)-N-(4-nitrobenzylidene)-3-chlorobenzenamine: A combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1240 (2021)130589. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130589>.
- [18] K.K. Chaudhary, N. Mishra, A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery, *JSM Chem.* (2016). <https://www.jscimedcentral.com/article/A-Review-on-Molecular-Docking%3A-Novel-Tool-for-Drug-Discovery> (accessed September 12, 2023).
- [19] O. Trott, A.J. Olson, AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.* (2009) NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.

- [20] A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov, PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances, *Bioinformatics*. 16(8) (2000) 747-748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>.
- [21] S. K. Burley et al., RCSB Protein Data Bank: Celebrating 50 years of the PDB with new tools for understanding and visualizing biological macromolecules in 3D, *Protein Sci.* 31(1) (2022)187-208. <https://doi.org/10.1002/pro.4213>.
- [22] T. Bajaj, J. Kuriyan, C. L. Gee, Crystal structure of the kinase domain of a receptor tyrosine kinase from a choanoflagellate, *Monosiga brevicollis*, *PLOS ONE*. 18(6) (2023) e0276413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276413>.
- [23] J. Gao, J. Jian, Z. Jiang, A. Van Schepdael, Screening assays for tyrosine kinase inhibitors: A review, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 223 (2023) 115166. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115166>.
- [24] P. Korucu Aktas et al., Recent progress in drug delivery systems for tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer, *Int. J. Pharm.* 650 (2024) 123703. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123703>.
- [25] S. Kim et al., PubChem Substance and Compound databases, *Nucleic Acids Res.* 44 (2016) D1202-D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>.
- [26] S. Yahiaoui et al., Structural characterization, molecular docking assessment, drug-likeness study and DFT investigation of 2-(2-{1,2-dibromo-2-[3-(4-chloro-phenyl)- [1,2,4] oxadiazol-5-yl]-2-fluoroethyl}-phenyl)-methyl 3-methoxy-acrylic ester, *J. Indian. Chem. Soc.* 99 (2022) 100745. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100745>.
- [27] O. Trott, A. J. Olson, Software news and update AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, *J. Comput. Chem.* 31(2009) 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- [28] P. B. Cox, R. Gupta, Contemporary Computational Applications and Tools in Drug Discovery, *ACS Med. Chem. Lett.* 13 (2022) 1016-1029. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00662>.
- [29] S. Shityakov, C. Foerster, in silico structure-based screening of versatile P-glycoprotein inhibitors using polynomial empirical scoring functions, *Adv. Appl. Bioinform. Chem.* 7 (2014) 1-9. <https://doi.org/10.2147/AABC.S56046>.

- [30] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci Rep.* 7 (2017) 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- [31] D. E. V. Pires, T. L. Blundell, D. B. Ascher, pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 4066-4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- [32] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X (96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1, *Adv. Drug Del. Rev.* 46 (2001) 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
- [33] K. Mkhayar et al., in silico studies of 2-aryloxy-1,4- naphthoquinone derivatives as antibacterial agents against *Escherichia coli* using 3D-QSAR, ADMET properties, molecular docking, and molecular dynamics, *Chem. Data Coll.* 47(2023) 101060. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2023.101060>.
- [34] T. Lj. Šestić et al., In silico ADMET analysis of the A-, B- and D-modified androstane derivatives with potential anticancer effects, *Steroids.* 189 (2023) 109147. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2022.109147>.
- [35] A. Daina, V. Zoete, A BOILED-Egg to Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules, *J. Chem. Med. Chem.* 11 (11) (2016) 1117-1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>.
- [36] W. J. Egan, K. M. Merz, J. J. Baldwin, Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics, *J. Med. Chem.* 43 (21) (2000) 3867-3877. <https://doi.org/10.1021/jm000292e>.
- [37] L. Chedik, D. Mias-Lucquin, A. Bruyere, O. Fardel, In Silico Prediction for Intestinal Absorption and Brain Penetration of Chemical Pesticides in Humans, *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 14 (7) (2017) 708. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070708>.
- [38] T. Lynch, A. Price, The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects, *Am Fam Physician.* 76 (3) (2007) 391-396.

- [39] F. P. Guengerich, Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity, *J. AAPS*. 8 (2006) E101-E111. <https://doi.org/10.1208/aapsj080112>.
- [40] H. Veith et al., Comprehensive characterization of cytochrome P450 isozyme selectivity across chemical libraries, *Nat Biotechnol*. 27(11) (2009) 1050-1055. <https://doi.org/10.1038/nbt.1581>.
- [41] P. Banerjee, M. Dunkel, E. Kemmler, R. Preissner, SuperCYPsPred—a web server for the prediction of cytochrome activity, *Nucleic Acids Res*. 48 (W1) (2020) W580-W585. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa166>.
- [42] Q. S. Obu et al., Synthesis, spectra (FT-IR, NMR) investigations, DFT study, in silico ADMET and Molecular docking analysis of 2-amino-4-(4-aminophenyl) thiophene-3-carbonitrile as a potential anti-tubercular agent, *J. Mol. Struct*. 1244 (2021) 130880. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130880>.
- [43] K. Bhanukiran, S. Hemalatha, Single crystal X-ray, DFT, molecular dynamic simulations, and biological evaluation of 3-OH pyrrolidine derivative VA10 from alkaloid vasicine for BACE1 inhibition, *J. Mol. Struct*. 1300 (2024) 137196. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137196>.
- [44] K. Tabti et al., In silico design of novel PIN1 inhibitors by combined of 3D-QSAR, molecular docking, molecular dynamic simulation and ADMET studies, *J. Mol. Struct*. 1253 (2022) 132291.
- [45] E. Harder et al., OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins, *J. Chem. Theory Comput*. 12 (2016) 281-296. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00864>.
- [46] C. B. Lambring, H. Fiadjoe, S. K. Behera, R. Basha, Docking and molecular dynamic simulations of Mithramycin-A and Tolfenamic acid against Sp1 and survivin, *Process Biochem*. 137 (2024) 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2023.12.014>.
- [47] V. N. Maiorov, G. M. Crippen, Significance of Root-Mean-Square Deviation in Comparing Three-dimensional Structures of Globular Proteins, *J. Mol. Biol*. 235 (1994) 625-634. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1017>.
- [48] S. D. Packiapalavesam et al., Identification of novel CA IX inhibitor: Pharmacophore modeling, docking, DFT, and dynamic simulation, *Comput. Biol Chem*. 110 (2024) 108073. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.108073>.

- [49] S. Lorin et al., N'-(3,4-dimethoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide derivatives: Synthesis, quantum chemical method, in silico ADMET, molecular docking and molecular dynamic simulations, *J. Mol Struct.* 1291(2023) 135933. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135933>.
- [50] M. Maekawa, G. Fairn, Complementary probes reveal that phosphatidylserine is required for the proper transbilayer distribution of cholesterol, *J. Cell. Sci.* 128 (2015) 1422-1433. <https://doi.org/10.1242/jcs.164715>.
- [51] L.-H. Li et al., Analytical methods for cholesterol quantification, *J. Food. Drug. Ana.* 27 (2019) 375-386. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.09.001>.
- [52] S. M. Grundy et al., Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines, *Circulation.* 110 (2004) 227-239. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E>.
- [53] D. Wood, Established and emerging cardiovascular risk factors, *Am Heart J.* 141 (2001) S49-S57. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.109951>.
- [54] D. J. Maron, S. Fazio, M. F. Linton, Current Perspectives on Statins, *Circulation.* 101(2000) 207-213. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.2.207>.
- [55] S. Robin, K. Sunil, R.A.C., S. Nidhi, DIFFERENT MODELS OF HEPATOTOXICITY AND RELATED LIVER DISEASES: A REVIEW, *IRJP.* 3(7) (2012) 86-95.
- [56] E. G. Giannini, Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, *CMAJ.* 172 (3) (2005) 367-379. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>.
- [57] F. Wróblewski, The Clinical Significance of Alterations in Transaminase Activities of Serum and Other Body Fluids, in *Advances in Clinical Chemistry.* 1 (1958) 313-351. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(08\)60362-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(08)60362-5).
- [58] R.-Z. Yang et al., Alanine aminotransferase isoenzymes: molecular cloning and quantitative analysis of tissue expression in rats and serum elevation in liver toxicity, *Hepatology.* 49 (2) (2009) 598-607. <https://doi.org/10.1002/hep.22657>.
- [59] N. Singh, R. Ranjana, M. Kumari, A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives, *IJPCR.* 8 (3) (2016) 162-166.
- [60] D. L. Fabiny, G. Ertingshausen, Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem, *Clin Chem.* 17 (8) (1971) 696-700. <https://doi.org/10.1093/clinchem/17.8.696>.

- [61] S. Z. Al-Rumaidh, A.S. Abdulhasn, R.T. Al-Muswie, B. R. Ali, Fasting sugar, blood pressure, and uric acid are factors related to positive kidney disease and an impaired GFR, *J. Sci.* 9 (1) (2022) 54-58. <https://doi.org/10.32792/utq/utjsci/v9i2.904>.
- [62] J. Wahbeh, S. Milkowski, The Use of Hydrazones for Biomedical Applications, *SLAS Technology.* 24 (2) (2019) 161-168. <https://doi.org/10.1177/2472630318822713>.
- [63] B. Nikolova-Mladenova, D. Ivanov, Synthesis of new Co (II) complexes with 3-methoxy-salicylaldehyde based hydrazones as a possible approach in the treatment of cobalt poisoning, *J. Med. Biol. Sci.* 15 (2015) 1-3.
- [64] P. Poňka et al., A study of intracellular iron metabolism using pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and other synthetic chelating agents, *Biochim. Biophys. Acta.* 586 (1979) 278-297. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(79\)90100-4](https://doi.org/10.1016/0304-4165(79)90100-4).
- [65] A. Mansouri, G. Embarek, E. Kokkalou, P. Kefalas, Phenolic profile and antioxidant activity of the Algerian ripe date palm fruit (*Phoenix dactylifera*), *Food Chemistry.* 89 (3) (2005) 411-420. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.02.051>.
- [66] C. Sánchez-Moreno, Review: Methods Used to Evaluate the Free Radical Scavenging Activity in Foods and Biological Systems, *Food Sci. Technol. Int.* 8 (3) (2002) 121-137. <https://doi.org/10.1106/108201302026770>.
- [67] G. K. Jayaprakasha, B. S. Jena, P. S. Negi, K. K. Sakariah, Evaluation of Antioxidant Activities and Antimutagenicity of Turmeric Oil: A Byproduct from Curcumin Production, *Zeitschrift für Naturforschung C.* 57 (9-10) (2002) 828-835. <https://doi.org/10.1515/znc-2002-9-1013>.
- [68] R. M. Samarth et al., Evaluation of antioxidant and radical-scavenging activities of certain radioprotective plant extracts, *Food Chemistry.* 106 (2) (2008) 868-873. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.05.005>.
- [69] R. Torres et al., Antioxidant activity of coumarins and flavonols from the resinous exudate of *Haplopappus multifolius*, *Phytochemistry.* 67 (10) (2006) 984-987. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.03.016>.
- [70] L. El Ouasif et al., Novel 2-mercaptobenzimidazole derivatives: synthesis and evaluation of its antibacterial and antioxidant activities, *Mediterranean Journal of Chemistry.* 6 (3) (2017) 77-87. <https://doi.org/10.13171/mjc63/01704032355-elghoul>.

- [71] H. Khan et al. Design, synthesis, molecular docking study, and α -glucosidase inhibitory evaluation of novel hydrazide–hydrazone derivatives of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, *Sci Rep.* 14 (1) (2024) 11410. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62034-x>.
- [72] A. Kamal et al., Anti-tubercular agents. Part IV: Synthesis and antimycobacterial evaluation of nitroheterocyclic-based 1, 2, 4-benzothiadiazines, *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* 17(19) (2007) 5419-5422. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.07.027>.
- [73] N. Karali et al., Synthesis and structure–antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2, 3-dione derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry.* 15 (17) (2007) 5888-5904. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.063>.
- [74] I. Khan et al., Synthesis and In Vitro α -Amylase and α -Glucosidase Dual Inhibitory Activities of 1,2,4-Triazole-Bearing *bis-Hydrazone* Derivatives and Their Molecular Docking Study, *ACS Omega.* 8(25) (2023) 22508-22522. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00702>.
- [75] A. Naseer et al., Exploring novel pyridine carboxamide derivatives as urease inhibitors: synthesis, molecular docking, kinetic studies, and ADME profile, *Pharmaceuticals.* 15 (10) (2022) 1288. <https://doi.org/10.3390/ph15101288>.
- [76] J. O. Olugbami, M. A. Gbadegesin, O. A. Odunola, In vitro evaluation of the antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of the stem bark ethanol extract of *Anogeissus leiocarpus*, *Afr J Med Med Sci.* 43((Suppl 1) (2014) 101-109.
- [77] A. Bouyahya et al., Analyse phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante des échantillons du miel marocain, *Phytothérapie.* (2017) 1-5. <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1122-3>.
- [78] A. BOUYAHYA, Alicaments : des aliments aux médicaments, quel apport pour la santé ? *Annales des Sciences de la Santé.* 1(4) (2016) 1-3.

*Conclusion générale et
Perspectives*

Conclusion générale et Perspectives

Cette étude a porté sur une analyse approfondie des propriétés structurales, électroniques, optiques et biologiques du composé 2-[(2,4-diméthoxybenzylidène) hydrazono] -1,2-diphényléthanone (DBHDE), reconnu comme un représentant prometteur de la famille des hydrazones. Les résultats obtenus, issus d'une synergie entre analyses expérimentales et modélisations théoriques, ont mis en lumière le potentiel significatif de ce composé dans divers domaines scientifiques et technologiques.

Le composé DBHDE a été rigoureusement caractérisé par diffraction des rayons X, mettant en évidence une cristallisation dans le système monoclinique avec un groupe spatial $P2_1/c$. Les calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), réalisés à l'aide de la fonctionnelle B3LYP et du jeu de base 6-311G (d, p), ont démontré une excellente concordance avec les résultats expérimentaux, validant ainsi la fiabilité des prédictions théoriques. De plus, les spectres théoriques infrarouges, RMN et UV-Visible obtenus affichent une bonne correspondance avec les spectres expérimentaux, les écarts mineurs observés étant imputables à l'influence de l'environnement moléculaire sur le comportement du composé.

Le gradient de densité réduit (RDG) et les analyses de surface de Hirshfeld ont permis d'identifier les interactions intermoléculaires et intramoléculaires dominantes, mettant en évidence l'importance des interactions $H\cdots H$ et des régions d'interactions répulsives au sein des cycles benzéniques. Les propriétés électroniques, incluant un faible écart énergétique HOMO-LUMO (3,75 eV), ont révélé un transfert de charge actif, confirmant la réactivité chimique du composé. L'analyse des descripteurs de réactivité chimique et des cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a également mis en lumière les sites préférentiels d'attaques nucléophiles et électrophiles.

La DBHDE a montré une polarisabilité linéaire élevée et une hyperpolarisabilité de premier ordre remarquable, la positionnant comme un excellent candidat pour les matériaux optiques non linéaires (NLO). Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour des applications dans les domaines de la photonique et des technologies avancées.

L'étude des interactions biologiques a révélé un fort potentiel thérapeutique. Les essais de docking moléculaire ont mis en évidence une affinité de liaison significative entre la DBHDE et la protéine TYROSINE KINASE (PDB ID : 8E4T), avec une énergie de liaison de -7,5 kcal/mol, surpassant celle de l'Erlotinib, médicament de référence. Les simulations de dynamique moléculaire ont confirmé la stabilité du complexe DBHDE-8E4T, renforçant l'hypothèse de son efficacité dans le traitement du cancer. De plus, les analyses ADME-T ont montré que la DBHDE possède un profil pharmacocinétique favorable, sans toxicité pour le foie et les reins.

En outre, les essais biochimiques ont démontré une activité antihyperlipidémique prometteuse, le composé réduisant significativement le cholestérol total. Cependant, l'évaluation de l'activité antioxydante a révélé une efficacité modérée, suggérant que la DBHDE ne rivalise pas avec des standards tels que le BHT ou l'acide ascorbique dans ce domaine.

Les résultats obtenus dans cette thèse ouvrent la voie à plusieurs pistes de recherche. Il serait essentiel de mener des études fonctionnelles approfondies *in vivo* pour valider le potentiel thérapeutique de la DBHDE, notamment dans le traitement du cancer et des troubles liés à l'hyperlipidémie. Par ailleurs, la synthèse et la caractérisation de dérivés structuraux pourraient permettre d'optimiser ses propriétés biologiques et optiques. Enfin, l'intégration de la DBHDE dans des dispositifs optiques ou biologiques pourrait être explorée pour exploiter pleinement ses propriétés multifonctionnelles.

Ainsi, cette étude établit la DBHDE comme un composé polyvalent et prometteur, à la croisée des domaines pharmaceutiques et technologiques, ouvrant des perspectives nouvelles pour la recherche fondamentale et appliquée.

Résumé

Ce travail présente la synthèse et la caractérisation d'un nouveau composé hydrazone de formule brute $C_{23}H_{20}N_2O_3$. L'analyse par diffraction des rayons X a révélé une structure cristalline monoclinique appartenant au groupe d'espace $P2_1/c$ avec $Z = 4$. Les calculs de chimie quantique réalisés au niveau DFT/B3LYP/6-311G (d, p) montrent un bon accord avec les paramètres structuraux expérimentaux.

La caractérisation spectroscopique a été effectuée par RMN¹H, RMN¹³C, FT-IR et UV-Visible. Les fréquences vibrationnelles calculées, analysées à l'aide de la distribution d'énergie potentielle (PED), sont en bon accord avec les données expérimentales. Les calculs TD-DFT ont permis d'assigner les transitions électroniques et de mettre en évidence un transfert de charge intramoléculaire.

L'analyse de surface de Hirshfeld a mis en évidence la prédominance des interactions H...H et C...H/H...C dans l'empilement cristallin, tandis que l'étude NCI-RDG a révélé des interactions répulsives localisées au niveau des cycles aromatiques. Les analyses électroniques (charges de Mulliken, descripteurs de réactivité et NBO) ainsi que la cartographie MEP confirment la présence d'un transfert de charge intramoléculaire.

Les propriétés optiques non linéaires ont été évaluées à partir du moment dipolaire, de la polarisabilité et des hyperpolarisabilités. Enfin, le potentiel biologique du composé a été investigué par docking moléculaire, simulations de dynamique moléculaire, analyse ADME-T et essais in vivo chez des rats Wistar. Le composé présente une activité antioxydante modérée selon le test DPPH.

Mots clés : Structure ; DBHDE ; DRX ; DFT ; Tyrosine kinase.

Abstract

This work reports the synthesis and characterization of a new hydrazone compound with the molecular formula $C_{23}H_{20}N_2O_3$. Single-crystal X-ray diffraction analysis revealed a monoclinic crystal system belonging to the space group $P2_1/c$ with $Z = 4$. Quantum chemical calculations performed at the DFT/B3LYP/6-311G (d, p) level showed good agreement with the experimental structural parameters.

Spectroscopic characterization was carried out using RMN^1H , $RMN^{13}C$, FT-IR, and UV-Visible spectroscopy. The calculated vibrational frequencies, analyzed using potential energy distribution (PED), are in good agreement with the experimental data. TD-DFT calculations enabled the assignment of electronic transitions and highlighted the presence of intramolecular charge transfer.

Hirshfeld surface analysis indicated that $H\cdots H$ and $C\cdots H/H\cdots C$ interactions dominate the crystal packing, while NCI-RDG analysis revealed repulsive interactions localized in the aromatic rings. Electronic analyses (Mulliken charges, reactivity descriptors, and NBO analysis), along with molecular electrostatic potential (MEP) mapping, confirmed the presence of intramolecular charge transfer.

Nonlinear optical (NLO) properties were evaluated based on dipole moment, polarizability, and hyperpolarizabilities. Finally, the biological potential of the compound was investigated through molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME-T analysis, and in vivo assays on Wistar rats. The compound exhibited moderate antioxidant activity according to the DPPH assay.

Keywords: Structure; DBHDE; XRD; DFT; Tyrosine kinase.

المخلص

يتناول هذا العمل تحضير وتوصيف مركب هيدرازون جديد بصيغة جزيئية (C₂₃H₂₀N₂O₃). أظهرت دراسة حيود الأشعة السينية أحادية البلورة أن البنية البلورية تنتمي إلى النظام أحادي الميل (Monoclinic) ضمن زمرة الفضاء P2₁/c مع Z = 4. كما أظهرت الحسابات النظرية المعتمدة على نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) عند المستوى B3LYP/6-311G (d, p) توافقاً جيداً مع المعطيات البنيوية التجريبية.

تم إجراء التوصيف الطيفي باستخدام مطيافية الرنين المغناطيسي النووي للبروتون (¹H NMR) والكربون (¹³C NMR)، بالإضافة إلى مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) والأشعة فوق البنفسجية-المرئية (UV-Visible). وأظهرت الترددات الاهتزازية المحسوبة، والتي تم تحليلها باستخدام توزيع طاقة الجهد (PED)، توافقاً جيداً مع النتائج التجريبية. كما سمحت حسابات TD-DFT بتعيين الانتقالات الإلكترونية وإبراز ظاهرة انتقال الشحنة داخل الجزيء.

أظهر تحليل سطح هيرشفيدل أن تفاعلات H···H و C···H/H···C هي السائدة في ترتيب البلورة، في حين كشفت دراسة NCI-RDG عن وجود تفاعلات تنافرية متموضعة على مستوى الحلقات العطرية. كما أكدت التحليلات الإلكترونية (شحنات مولكن، مؤشرات التفاعلية، وتحليل NBO)، إلى جانب خرائط الجهد الكهروستاتيكي الجزيئي (MEP)، وجود انتقال للشحنة داخل الجزيء.

تم تقييم الخصائص البصرية غير الخطية اعتماداً على العزم ثنائي القطب وقابلية الاستقطاب وفرط الاستقطابية. وأخيراً، تمت دراسة النشاط البيولوجي للمركب باستخدام الإرساء الجزيئي (Docking)، ومحاكاة الديناميكيات الجزيئية، وتحليل ADME-T، إضافة إلى تجارب *in vivo* على فئران ويستار. وأظهر المركب نشاطاً مضاداً للأكسدة بدرجة متوسطة وفق اختبار DPPH.

الكلمات المفتاحية: البنية؛ DBHDE؛ حيود الأشعة السينية (XRD)؛ Tyrosine kinase؛ (DFT).

Données caractéristiques d'hydrazone synthétisée

Cette annexe présente les données physico-chimiques et spectroscopiques du composé **2-((2,4-diméthoxybenzylidène) hydrazono) -1,2-diphényléthanone**.

1. Identification du produit

- **Nom (IUPAC):** 2-((2,4-diméthoxybenzylidène) hydrazono)-1,2-diphényléthanone
- **Formule brute :** C₂₃H₂₀N₂O₃
- **Masse molaire:** 372,42 g/mol

2. Procédure expérimentale de synthèse

Le composé a été synthétisé en mélangeant de la benzilmonohydrazone (0,003 mol, 0,672 g) avec du 2, 4-diméthoxybenzaldéhyde (0,003 mol, 0,5g) dans 50 ml d'éthanol et deux gouttes d'acide acétique. Le mélange a été porté à reflux pendant 3 heures (l'évolution de la réaction a été contrôlée par CCM), puis refroidi, filtré et le solide a été lavé avec de l'éthanol. Le composé résultant a été recristallisé à partir d'un solvant approprié pour obtenir le produit souhaité.

3. Propriétés physiques et rendement

- **Aspect:** Solide cristallin
- **Point de fusion:** 150°C
- **Rendement:** 90 %

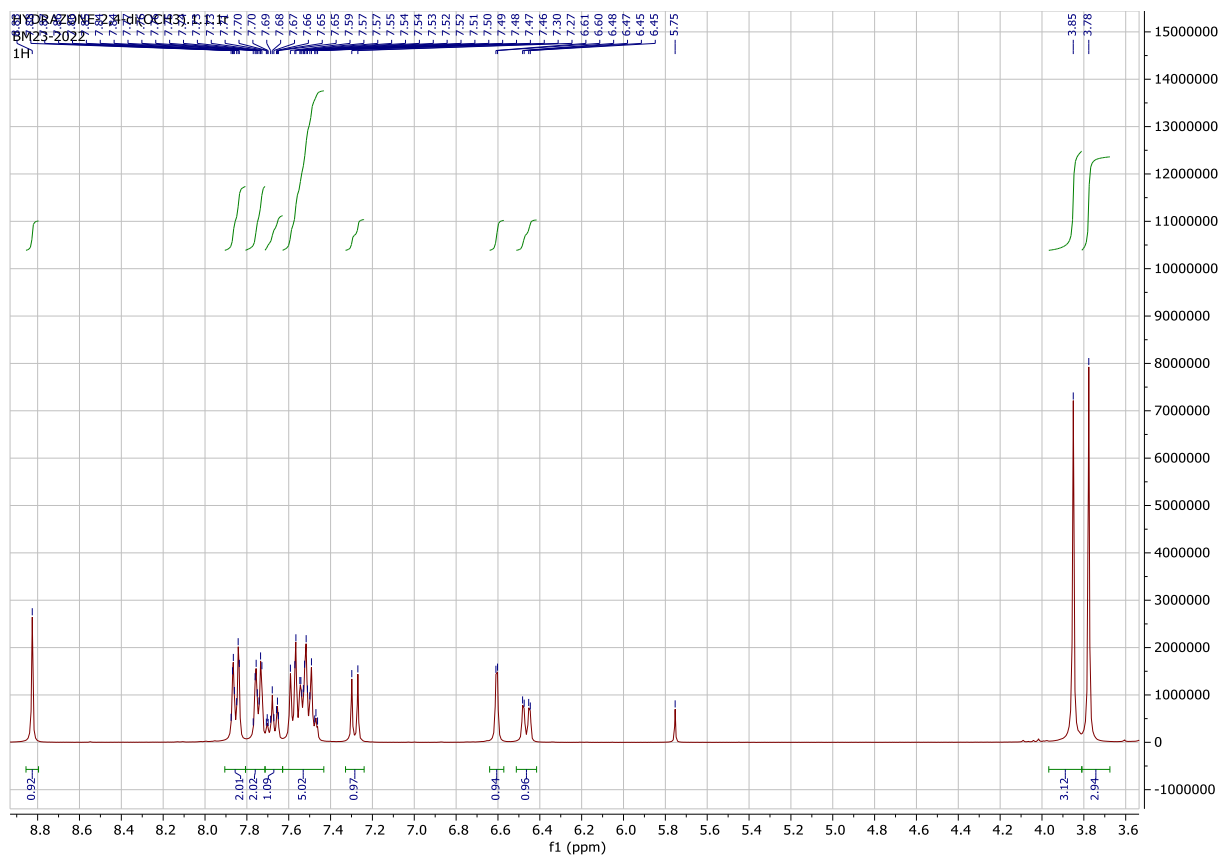
4. Caractérisations spectroscopiques

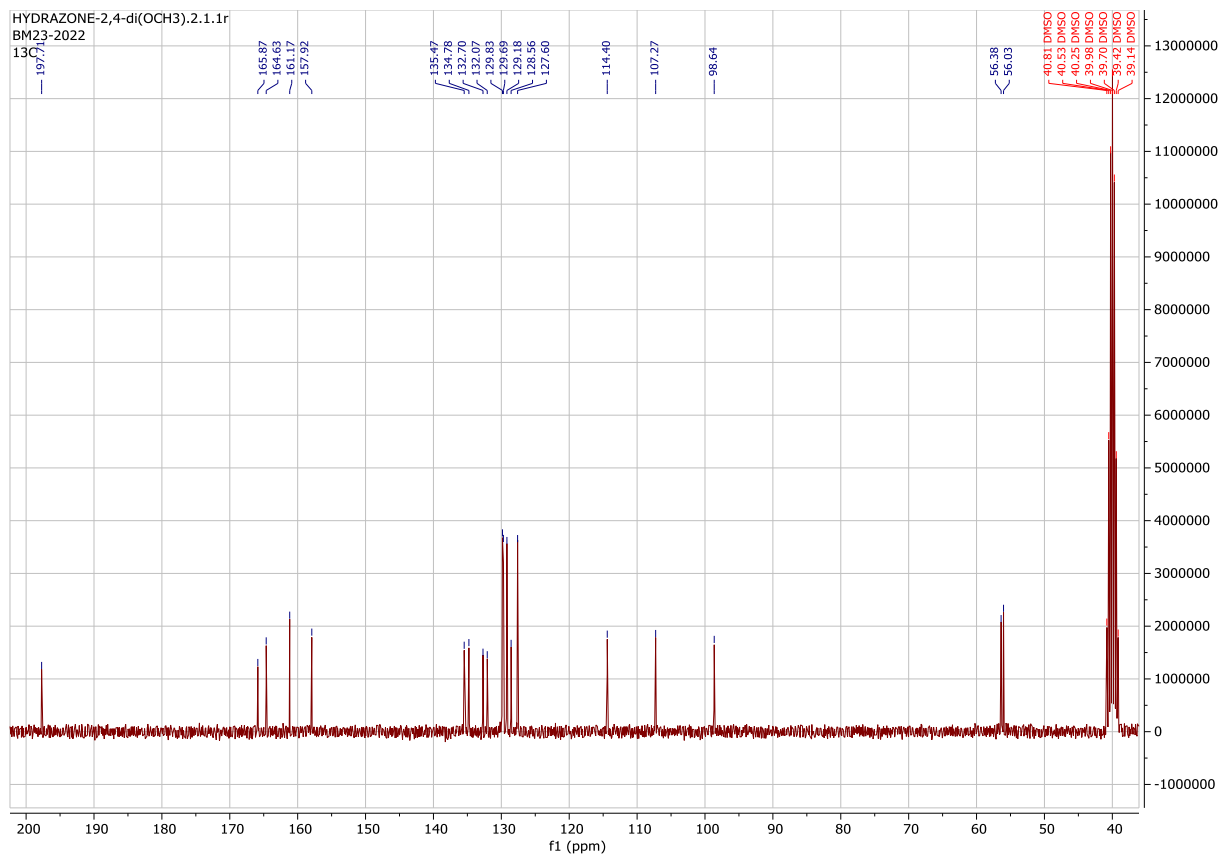
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ ppm):

δ 8.83 (s, 1H, -CH=N-), 7.85 (d, 2H, *J* = 7.85 Hz, Ar-H), 7.76 (dd, *J* = 7.85 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.31-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.46 (m, 5H, Ar-H), 7.3 (d, 1H, *J* = 8.26 Hz, Ar-H), 6.61 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, Ar-H), 7.3 (d, 1H, *J* = 8.30 Hz, *J* = 2.3 Hz, Ar-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ ppm) :

δ 197.71 (C=O), 165.87 (C), 164.63 (C), 161.17 (C), 157.92 (CH), 135.47 (C), 134.78 (CH), 132.70 (C), 132.07 (CH), 129.83 (2CH), 129.70 (2CH), 129.18 (2CH), 128.56 (CH), 127.60 (2CH), 114.40 (C), 107.27 (CH), 98.64 (CH), 56.38 (OCH₃), 56.38 (OCH₃).





Productions Scientifiques

A-Publications Internationales

1. **Samia DJABBOUR**, Abdelmadjid Benmohammed, Omar Besseboua, Nourdine Boukabcha, Meriem Goudjil, Youcef Megrouss, Mansour Azayez, Necmi Dege, Abdelkader Chouaih, Yusuf Atalay, Ayada Djafri. Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, molecular docking, molecular dynamic simulations, and toxicity assessment of 2-((2, 4-dimethoxybenzylidene) hydrazono) -1, 2-diphenylethanone. *Journal of Molecular Structure* 1324 (2025) 140756. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140756>.
2. **Samia DJABBOUR**, Omar BESSEBOUA, Abdelmadjid BENMOHAMMED, Nourdine BOUKABCHA, Meriem GOUDJIL, Youcef MEGROUSS, Mohamed Shahidul Islam, Abdelkader CHOUAIH. Theoretical Investigation, Spectroscopic Characterization, Global Chemical Reactivity, Nonlinear optical properties, and Antioxidant Activity of 2-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-hydrazono-1,2-diphenyl-ethanone. *Journal of Molecular Structure* 1334 (2025) 141792. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.141792>.
3. Mohammed BENABDALLAH, **Samia DJABBOUR**, Nourdine BOUKABCHA, Noureddine CHOU KCHOU-BRAHAM, Abdelkader CHOUAIH. Synthesis, Crystal Structure, Electronic Properties, and Molecular Docking Study of bis [5-Imino-7-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a] pyrimidine-6-carbonitrile]. *Journal of Molecular Structure* 1353 (2026) 144721. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144721>.

B- Communications Internationales

1. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIH. “Structural Determination, Molecular Docking and in silico ADME-T Analysis of a New Hydrazone Derivative”. The First International Conference on Chemistry Science, Materials Design, and Their Applications (ICCSM2024), November 18–20, 2024, HASSIBA BEN BOUALI University, CHLEF. iccsm2024@gmail.com.
2. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIH. “Crystal structure, theoretical study of electrostatic potential and nonlinear optical properties of a new organic compound”. The 3rd International Conference on Energy, Materials, and the Environment (ICEME2024), May 6–7, 2024, DJILALI BOUNAAMA University, KHEMIS MILIANA. [iceme2024@sciencesconf.org](https://www.iceme2024@sciencesconf.org).

3. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIIH. “Crystal structure, HOMO-LUMO and Hirshfeld surface analysis of a new organic compound”. The 3rd International Conference on Engineering, Natural, and Social Sciences (ICENSOS2024), May 16–17, 2024, Konya, Turkey. <https://www.icensos.com/>.
4. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIIH. “Crystal structure and molecular electrostatic potential study”. The 7th International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM 2024), May 16–17, 2024, Malatya, Türkiye. <http://2024.pcfm-conference.com/tankut.ates@ozal.edu.tr>.
5. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIIH. “Structure determination, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG and molecular docking analysis of a new hydrazone derivative”. The 3rd International Conference on Frontiers in Academic Research (ICFAR2024), June 15–16, 2024, Konya, Turkey. <https://www.icfarconf.com/>.
6. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIIH. “Crystal structure, molecular docking and toxicity assessment of 2-((2, 4-dimethoxybenzylidene) hydrazono) -1, 2- diphenylethanone [DBHDE]”. The 6th International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences (ICAENS2024), September 25–26, 2024, Konya, Turkey. <https://www.icaens.org/>.
7. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Crystal Structure, Molecular Docking, In Silico ADME-T Investigation and Toxicity Assessment of a new hydrazone derivative”. The 5th International Conference on Innovative Academic Studies (ICIAS), October 10–11, 2024, Konya/Turkey. <https://www.icias.net/>.
8. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “HOMO-LUMO gap, molecular electrostatic potential and the nonlinear optical properties, of 2-((2,4-dimethoxybenzylidene) hydrazono)-1,2-diphenylethanone”. The 4th International Conference on Engineering, Natural and Social Sciences (ICENSOS 2024), October 22–23, 2024, Konya/Turkey. <https://www.icensos.com/>.
9. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “FMOs and UV-Vis Absorption Spectra, Global and Local Chemical Reactivity and Mulliken atomic charges of new hydrazone derivative”. The 3rd International Conference on Contemporary Academic Research (ICCAR 2024), November 10–11, 2024, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/iccar/home>.
10. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Spectroscopic Characterization, Nonlinear Optical (NLO) Properties, and Antioxidant Activity of [2-[(2,4-Dimethoxybenzylidene)- hydrazono]-1,2-diphenylethanone]”. The 2nd International Conference on Trends in Advanced Research (ICTAR2024), November 22–23, 2024, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/ictar/home>.

11. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Vibrational Spectra, Molecular Electrostatic Potential, NBO Analysis, and Thermodynamic Properties of a Novel Hydrazone Derivative”. The 2nd International Conference on Trends in Advanced Research (ICTAR2024), November 22–23, 2024, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/ictar/home>.
12. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Structural and Spectroscopic Analysis, Fukui Function, Natural Bond Orbital (NBO) Study, and Biological Evaluation of a Novel Hydrazone Derivative”. The 3rd International Conference on Recent Academic Studies (ICRAS 2024), December 03-04, 2024, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icras/home>.
13. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “2-[(2,4-Dimethoxybenzylidene)-hydrazono 1,2-diphenyl-ethanone] derivative: Synthesis, Structural Analysis, Molecular Docking and Molecular Dynamic Simulations”. The 3rd International Conference on Recent Academic Studies (ICRAS 2024), December 03-04, 2024, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icras/home>.
14. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Synthesis, Structural Analysis, and Biological Evaluation of 2-((2,4- Dimethoxybenzylidene) hydrazono)-1,2-Diphenylethanone (DBHDE): A Combined Experimental and Computational Study”. The 4th International Conference on Frontiers in Academic Research (ICFAR2024), December 13-14, 2024, Konya/Turkey. <https://www.icfarconf.com/>.
15. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Insights into the Structural, Optical, and Antioxidant Properties of DBHDE through Experimental and DFT Studies”. The 5th International Conference on Scientific and Academic Research (ICSAR), December 23-24, 2024, Konya/Turkey. <https://www.icsarconf.com/>.
16. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Hydrazone-Based Compound (DBHDE): Structural Elucidation and Biological Investigations in Wistar Rats”. The 5th International Conference on Scientific and Academic Research (ICSAR), December 23-24, 2024, Konya/Turkey. <https://www.icsarconf.com/>.
17. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Comprehensive Analysis of Molecular Properties, Optical Behavior, and Antioxidant Activity of DBHDE: A Combined Experimental and Theoretical Approach”. The 2nd International Conference on Modern and Advanced Research (ICMAR), January 15-16, 2025, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icmar/home>.
18. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Comprehensive Study of DBHDE: From Synthesis and Crystal Structure to Biological Potential”. The 2nd International Conference on Modern and Advanced Research (ICMAR), January 15-16, 2025, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icmar/home>.
19. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Molecular Characterization, Charge Transfer Analysis, and Antioxidant Evaluation of DBHDE Using Spectroscopic and Computational Methods”. The 2nd

- International Conference on Pioneer and Innovative Studies (ICPIS), January 30-31, 2025, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icpis/home>.
20. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Hydrazone Derivative: Synthesis, Structural Insights, and Comprehensive Biological Assessment”. The 2nd International Conference on Pioneer and Innovative Studies ICPIS, January 30-31, 2025, Konya/Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icpis/home>.
21. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Structural, Computational, and Biological Investigation of a Novel Hydrazone-Like Compound (DBHDE): Synthesis, Molecular Interactions, and Pharmacological Potential”. The 2nd International Conference on Recent and Innovative Results in Engineering and Technology (ICRIRET), February 10-11, 2025, Konya, Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icriret/home>.
22. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Molecular Characterization, Charge Transfer Analysis, and Antioxidant Evaluation of DBHDE Using Spectroscopic and Computational Methods”. The 2nd International Conference on Recent and Innovative Results in Engineering and Technology (ICRIRET), February 10-11, 2025, Konya, Turkey. <https://asproceeding.com/index.php/icriret/home>.
23. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Structural and Electronic Properties of a Novel Hydrazone Derivative: DFT and Spectroscopic Investigations”. The 6th International Conference on Innovative Academic Studies (ICIAS), March 12 – 13, 2025, Konya/Turkey. <https://www.icias.net/>.
24. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Molecular Docking and Biochemical Evaluation of a Hydrazone-Based Compound: A Theoretical and Experimental Study”. The 6th International Conference on Innovative Academic Studies (ICIAS), March 12 – 13, 2025, Konya/Turkey. <https://www.icias.net/>.
25. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “DFT and Spectroscopic Investigations of a Hydrazone Derivative with Potential Biological Applications”. The 6th International Conference on Scientific and Academic Research (ICSAR), March 19 – 20, 2025, Konya/Turkey. <https://www.icsarconf.com/>.
26. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Electronic Structure, Antioxidant Activity, and ADME-T Properties of a Novel Hydrazone Compound”. The 6th International Conference on Scientific and Academic Research (ICSAR), March 19 – 20, 2025, Konya/Turkey. <https://www.icsarconf.com/>.
27. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “DFT and TD-DFT Studies of a Hydrazone-Based Compound: Electronic Transitions and Charge Transfer Mechanisms”. The 5th International Conference on Engineering, Natural and Social Sciences (ICENSOS), April 15 – 16, 2025, Konya/Turkey. <https://www.icensos.com/>.

28. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Hirshfeld Surface and FMO Analysis of a Hydrazone Derivative: Exploring Structural and Biological Aspects”. The 5th International Conference on Engineering, Natural and Social Sciences (ICENSOS), April 15 – 16, 2025, Konya/Turkey. <https://www.icensos.com/>.
29. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Integrated Experimental and DFT Study of a Novel Thiazolo[3,2-a] pyrimidine: Synthesis, Reactivity, and Molecular Docking with MCL-1”. The 5th International Conference on Frontiers in Academic Research (ICFAR), September 25–26,2025, Konya/Turkey. <https://www.icfarconf.com/>.
30. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Synthesis, DFT Analysis, and Biological Evaluation of [5-imino-7-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a] pyrimidine-6-carbonitrile]”. The Second International Conference on Chemistry Science, Materials Design and their applications (ICCSM’2025), November 18-19, 2025, Chlef. <https://www.univ-chlef.dz/ICCSM25/>.

C- Communications Nationales

1. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIH. “Crystal structure and non-linear optical properties of a new organic compound”. The First National Chemistry Seminar (FNCS-I2023), October 3-4, 2023, HASSIBA BEN BOUALI University, CHLEF. <https://www.univ-chlef.dz/FNSC1>.
2. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA, A. CHOUAIH. “Spectral study, TD-DFT study, and NMR spectra (¹H and ¹³C) of a new organic compound”. The second edition of the national conference ‘Computational and Applied Physics Symposium’ (CAPS2024), June 26, 2024, DJILALI BOUNAAMA University, KHEMIS MILIANA. caps2024@sciencesconf.org.
3. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Synthesis, Structural Study and Biological Evaluation of a New Hydrazone Derivative: 2-((2,4-Dimethoxybenzylidene) hydrazono)-1,2 diphenylethanone – Experimental Approach and Molecular Modeling”. The 3rd NATIONAL CONFERENCE ON MATERIALS SCIENCES AND ENGINEERING (MSE’25), June 11-12, 2025, HASSIBA BEN BOUALI University, CHLEF. <https://www.univ-chlef.dz/mse25/>.
4. **S. DJABBOUR**, N. BOUKABCHA. “Synthesis, Crystal Structure, Electronic Properties, and Molecular Docking Study of [5-Imino-7-phenyl-5H-thiazolo[3,2-a] pyrimidine-6-carbonitrile]”. The 3rd NATIONAL CONFERENCE ON MATERIALS SCIENCES AND ENGINEERING (MSE’25), June 11-12, 2025, HASSIBA BEN BOUALI University, CHLEF. <https://www.univ-chlef.dz/mse25/>.