



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
People's Democratic republic of Algeria
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministry of Higher Education and Scientific Research
جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم
Abdelhamid Ibn Badis University - Mostaganem
كلية العلوم والتكنولوجيا
Faculty of Sciences and Technology
قسم هندسة الطرائق
Department of Process Engineering



N° D'ORDRE : D.....GP/2024

THÈSE

Présenté pour obtenir le

DIPLÔME DE DOCTORAT 3^{ème} cycle

En Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés des Matériaux

Par

M. BELHACHEMI Mohammed Hadj Mortada

**Etude vibrationnelle et structurale de nouvelles molécules pour
l'optoélectronique**

Soutenue le : .../.../2024 à ...

Devant le jury composé de :

M. BENDERDOUCHE Nouredine	Président	Professeur	Université de Mostaganem
M^{me}. DRISSI Mokhtaria	Examinatrice	Professeur	Université de Tiaret
M. DJAFAR Abderrahmane	Examinateur	Professeur	Université de Chlef
M^{me}. ATTOUTI Salima	Examinatrice	MCA	Université de Mostaganem
M. BOUKABCHA Nouridine	Directeur de thèse	MCA	Université de Chlef
M. CHOUAIIH Abdelkader	Co-directeur de thèse	Professeur	Université de Mostaganem
M. MEGROUSS Youcef	Invité	MCA	Université de Chlef
M. ZANOUN Abdelouahab	Invité	Professeur	ENSET D'Oran

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023/2024

Remerciements

C'est avec un immense plaisir et un grand enthousiasme que j'écris cette page. Avant tout, je remercie « الله » tout-puissant qui m'a accordé la volonté, la santé et la patience au cours de l'achèvement de cette thèse.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Technologie et propriétés des solides (LTPS), Département Génie des Procédés, Faculté des sciences et de la Technologie, Université d'Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, sous la direction de Monsieur **BOUKABCHA Nourdine**, Maître de conférences classe "A" à l'Université Hassiba Benbouali de Chlef, et de Monsieur **CHOUAIIH Abdelkader**, Professeur à l'Université de Mostaganem.

Je voudrais tout d'abord exprimer mes plus chaleureux remerciements à Monsieur le Docteur **BOUKABCHA Nourdine** pour l'honneur qu'il m'a fait pour avoir accepté de me superviser et pour m'avoir proposé ce sujet de recherche en m'accompagnant jusqu'au bout de mon travail de recherche, ainsi que pour la confiance accordée tout au long de ces quatre années sous sa responsabilité. Grâce à ses compétences, sa patience et à son support inconditionnel, j'ai pu acquérir énormément de connaissances au cours de mes études de doctorat.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur **CHOUAIIH Abdelkader**, Chef de l'équipe de cristallographie et mon Co-encadrant, pour son écoute, son aide et sa disponibilité tout au long de la préparation de cette thèse, ainsi que pour son inspiration. Vous demeurerez un véritable exemple pour nous d'attention et de compétence pour ce que vous apportez au développement de la recherche scientifique.

Ma reconnaissance va également à Monsieur le Professeur **BENDERDOUCHE Nouredine**, Professeur à l'Université de Mostaganem, pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

De même, je souhaite remercier Madame **DRISSI Mokhtaria**, Professeur à l'Université de Tiaret, pour m'avoir honoré en acceptant de faire partie de ce jury et d'examiner ce travail et de faire le déplacement de Tiaret pour participer au jury.

Ma profonde et sincère gratitude va également à Monsieur **Abderrahmane DJAFAR** Professeur à l'Université de Hassiba Benbouali Chlef, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de venir pour évaluer mon travail.

Mes vifs et sincères remerciements vont également à Madame **ATTOUTI Salima** Maitre de conférences classe "A" à l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour l'honneur qu'elle m'a fait d'accepter de juger mon travail.

J'adresse également mes sincères remerciements au Monsieur **ZANOUN Abdelouahab** Professeur retraité à l'ENSET d'Oran et au Monsieur **MEGROUSS Youcef** Maitre de conférences classe A à l'université de Hassiba benbouali à Chlef, pour avoir accepté l'invitation à enrichir nos travaux.

Je suis reconnaissant envers nos collaborateurs du Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée (LSOA) de l'Université d'Oran 1 pour avoir réalisé la synthèse du matériau organique sur lequel est basée cette thèse.

Un immense merci à tous les membres du laboratoire LTPS, en particulier Mesdames les Docteurs **RAHMANI Rachida** et **KHELLOUL Nawel** et Messieurs les Docteurs **SAIDJ Merzouk** et **DJAFRI Ahmed**, qui m'ont beaucoup aidé lors de la préparation de cette thèse.

J'exprime sincèrement mes remerciements à toute l'équipe du laboratoire '**Atomic and molecular physics**' du département de physique, Université Sakarya - Turquie et plus particulièrement Professeur **Yusuf ATALAY** et Docteur **Omer TAMER**, pour m'avoir donné l'occasion de réaliser deux stages de perfectionnement à court durée pour finaliser cette thèse.

Enfin, je voudrais remercier chaleureusement **Mes parents, Mon frère et Ma sœur**, à que je dois beaucoup. Leur soutien indéfectible a été un pilier essentiel tout au long de ce parcours académique. Leurs encouragements constants et leur présence bienveillante ont été pour moi une source inestimable de motivation et de réconfort. Leur sacrifice et leur soutien inconditionnel m'ont permis de persévérer dans les moments difficiles et de célébrer ensemble les succès. Que Dieu les bénisse abondamment en leur accordant une bonne santé, une longue vie et tout le bonheur qu'ils méritent. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi. Je vous suis infiniment reconnaissant et je vous aime profondément.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents, toujours présents là pour moi, en me donnant un excellent modèle de labeur et de persévérance ;

A mon frère, ma sœur, mon neveu et ma nièce ;

A toute ma famille ;

A tous mes amis.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
Références bibliographiques	5
CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES ISATINES	9
I.1. Généralités sur les isatines	10
I.2. Synthèse de l'isatine	11
I.2.1. Synthèse de Sandmeyer	11
I.2.2. Synthèse de Gassman	11
I.2.3. Synthèse de Stolle	12
I.2.4. Synthèse de Martinet	12
I.2.5. Synthèse de métallisation de l'anilide	12
I.2.6. Autres méthodes de synthèse	13
I.3. Réactivité de l'isatine et de ses dérivés	14
I.3.1. Nitration des isatines	14
I.3.2. Halogénéation des isatines	14
I.3.3. N-alkylation des isatines	16
I.4. Domaines d'utilisation des isatines	18
I.4.1. Applications des dérivés de l'isatine en biologie	18
I.4.2. Applications des dérivés de l'isatine en optoélectronique	22
Références Bibliographiques	23
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES	29
II. Introduction	30
II.1. Méthodes d'analyse	30
II.1.1. Diffraction des rayons X	30
II.1.2. Spectroscopie infra-rouge	44
II.1.3. Spectroscopie résonance magnétique nucléaire	45
II.1.4. Spectroscopie UV-Visible	46
II.2. Modélisation Moléculaire	46
II.2.1. La mécanique quantique	47
II.2.2. Equation de Schrödinger	47
II.2.3. Les approximations fondamentales	49
II.2.4. La méthode de Hartree-Fock	52

II.2.5. Approximation LCAO-MO	54
II.2.6. Fonctions de base.....	56
II.2.7. Théorie de la fonctionnelle de la densité	62
Références bibliographiques	66

CHAPITRE III : ANALYSES STRUCTURALES ET SPECTROSCOPIQUES DU COMPOSE C₁₅H₉BrFNO₂.....

III. Introduction.....	71
III.1. Synthèse de la molécule FBID	71
III.1.1. Mode opératoire	71
III.1.2. Résultats	72
III.2. Détermination structurale du composé C₁₅H₉BrFNO₂	73
III.2.1. Détermination structurale du composé C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂ par diffraction des rayons X sur monocristal	73
III.2.2. Détermination structurale du composé C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂ par modélisation moléculaire ...	84
III.3. Analyses structurales et spectroscopiques du composé C₁₅H₉BrFNO₂.....	85
III.3.1. Analyses structurales du composé C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂	85
III.3.2. Analyses spectroscopiques du composé C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂	106
III.4. Conclusion	118
Références Bibliographiques	119

CHAPITRE IV : PROPRIETES MOLECULAIRES DU COMPOSE C₁₅H₉BrFNO₂.....

IV. Introduction	127
IV.1. Moment dipolaire	127
IV.2. Potentiel Electrostatique	128
IV.3. Les charges atomiques.....	130
IV.4. Orbitales moléculaires frontières.....	132
IV.5. Gap Optique.....	134
IV.6. Descripteurs chimiques globaux de la réactivité du composé FBID.....	137
Références Bibliographiques	140

CHAPITRE V : PROPRIETES OPTOELECTRONIQUES ET ACTIVITE BIOLOGIQUE

.....	143
V.1. Propriétés optoélectroniques.....	144
V.1.1. La polarisation et l'optique	144
V.1.2. Polarisabilités et hyperpolarisabilités	145

V.1.3. Effets de substitution et de position sur les propriétés optiques non linéaires.....	147
V.2. Etude In silico et In vivo du FBID	155
V.2.1. Exploration In silico du ligand FBID.....	155
V.2.2. Applications pharmacologiques : potentiel anti-hypoxique cérébral.....	169
V.3. Conclusion	176
Références Bibliographiques	177
<i>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</i>	187

Liste des Tableaux

Chapitre I : Revue Bibliographique Sur les Isatines

Tableau I.1. Solvants et bases utilisés pour la N-alkylation des produits suivants l'isatine.....16

Chapitre III : Analyses Structurales et Spectroscopiques du Composé C₁₅H₉BrFNO₂

Tableau III.1. Les caractéristiques physiques obtenus de 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione.....72

Tableau III.2. Données cristallines et conditions d'enregistrement du FBID.....77

Tableau III.3. Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent du FBID.81

Tableau III.4. Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope. ...82

Tableau III.5. Les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule FBID.83

Tableau III.6. Longueurs de liaison de la molécule FBID obtenues par diffraction des rayons X et modélisation moléculaire.86

Tableau III.7. Angle de valence (°) de la molécule FBID obtenues par diffraction des rayons X et modélisation moléculaire.89

Tableau III.8. Angle de torsion de la molécule FBID obtenues par diffraction des rayons X et modélisation moléculaire.91

Tableau III.9. Liaisons hydrogènes de la molécule FBID.95

Tableau III.10. Les valeurs standards des facteurs d'échelle donnés par le logiciel CrystalExplorer 17.5 par la méthode CE-B3LYP/6-31G(d,p).101

Tableau III.11. Energie d'interaction (kJ/mol⁻¹) pour un groupe de molécules sélectionnées.....102

Tableau III.12. Fréquences vibratoires observées (FT-IR) et calculées en cm⁻¹ et assignations probables de le molécule FBID.109

Tableau III.13. Transitions électroniques expérimentales et théoriques, énergie d'excitation, force de l'oscillateur (*f*) et contributions majeures pour la FBID.114

Tableau III.14. Déplacements chimiques isotropes (en ppm) du TMS pour le ¹³C et le ¹H calculés avec l'ensemble B3LYP/6-311G(d,p).114

Tableau III.15. Déplacements chimiques isotropes théoriques et expérimentaux du ¹³C et du ¹H RMN (ppm) pour la molécule FBID.116

Chapitre IV : Propriétés Moléculaires du composé C₁₅H₉BrFNO₂

Tableau IV.1. Valeurs du moment dipolaire de la molécule FBID.....	128
Tableau IV.2. Comparaison des charges atomiques mulliken et NPA de la molécule FBID.	131
Tableau IV.3. Réactivité chimique globale calculée de la molécule titre.....	139

Chapitre V : Propriétés Optoélectroniques et Activité Biologique

Tableau V.1. Structures et nomenclatures des molécules étudiées.....	148
Tableau V.2. Effet de substituant des halogènes (X = Br, F et Cl) sur les propriétés optiques non linéaires de la molécule FBID.....	149
Tableau V.3. Prédiction PASS pour le spectre d'activité du composé titre.....	157
Tableau V.4. Les noms abrégés des acides aminés.....	160
Tableau V.5. Energie d'affinité (kcal/mol) et constante d'inhibition (μM) pour le composé titre en comparaison avec le médicament standard Piracetam pour le traitement anti-hypoxique contre le récepteur de l'anhydrase carbonique humaine II (HCA II).....	163
Tableau V.6. Distances, types des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine anhydrase carbonique humaine II (ACH II) (PDB ID: 3HS4) et les deux ligands FBID et Piracetam.....	165
Tableau V.7. Energie d'affinité (kcal/mol) et constante d'inhibition (μM) pour le composé titre en comparaison avec le médicament standard Piracetam pour le traitement anti-hypoxique contre le récepteur de l'albumine sérique humaine (HSA).....	166
Tableau V.8. Distances, types des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine albumine sérique humaine (ASH) (PDB ID: 2BXF) et les deux ligands FBID et Piracetam.	168
Tableau V.9. Effet de FBID sur la durée de vie en hypoxie hypercapnique normobarique et hématologique chez la souris.	173

Liste des Figures

Introduction générale

Figure 1. La molécule d'isatine.	1
--	---

Chapitre I : Revue Bibliographique Sur les Isatines

Figure I.1. Structure d'isatine.	10
Figure I.2. Synthèse de l'isatine de Sandmeyer.	11
Figure I.3. Synthèse de l'isatine de Gassman.	11
Figure I.4. Synthèse de l'isatine de Stolle.	12
Figure I.5. Synthèse de l'isatine de Martinet.	12
Figure I.6. Synthèse de métallisation de l'anilide.	13
Figure I.7. Synthèse de l'isatine par oxydation.	13
Figure I.8. Synthèse de l'isatine proposée par Yamamoto.	14
Figure I.9. Nitration de l'isatine.	14
Figure I.10. La chloration de l'isatine en position C-5.	15
Figure I.11. Halogénéation de l'isatine.	15
Figure I.12. N-alkylation des isatines.	16
Figure I.13. N-alkylation de l'isatine en utilisant CaH_2 et DMF.	17
Figure I.14. N-alkylation de l'isatine en utilisant LiH ou NaH et DMF.	17
Figure I.15. N-alkylation de l'isatine en utilisant K_2CO_3 et KI.	18
Figure I.16. 2-((4-carbamoylphenyl)amino)-2-oxoacetimidic acid.	19
Figure I.17. 1-(4-methoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)indoline-2,3- dione.	19
Figure I.18. (Z)-2-hydroxy-N'-(5-substitued-2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide.	20
Figure I.19. 5-substitued-3-hydroxy-3-(2-oxocyclohexyl)indolin-2-one.	20
Figure I.20. Dérivés de l'isatine contenant une activité anticonvulsive.	21
Figure I.21. Dérivés de l'isatine contenant des activités antituberculeuses.	21
Figure I.22. Synthèse d'isatines contenant des activités antituberculeuses.	22
Figure I.23. Poly 3-(10H-phenothiazin-3-yl) indolin-2-one.	23

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Figure II.1. Illustration d'une figure de diffraction des rayons X.	31
Figure II.2. Evolution du facteur de diffusion en fonction de $\sin \theta / \lambda$	33
Figure II.3. Facteur de structure en fonction des facteurs de diffusion atomique.	34

Figure II.4. Facteur de Lorentz.	36
Figure II.5. Facteur de polarisation.	36
Figure II.6. Absorption des rayons X par la matière.	37
Figure II.7. Schémas des trois processus d'extinction se produisant dans les cristaux. A extinction primaire, où le faisceau s'éteint progressivement en traversant le cristal. c) extinction secondaire due à la mosaïcité.	38
Figure II.8. Schéma décrivant les processus impliqués dans la cristallographie aux rayons X.	44
Figure II.9. Les orbitales de type Slater (STO).	57
Figure II.10. Les orbitales de type Gaussienne (GTO).	58
Figure II.11. STO vs GTO.	59
Figure II.12. L'orbitale 1S du carbone (STO-3G).	60

Chapitre III : Analyses Structurales et Spectroscopiques du Composé C₁₅H₉BrFNO₂

Figure III.1. Synthèse de la 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione.	72
Figure III.2. Un microscope optique.	74
Figure III.3. Le composé cristallin de la molécule C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂	75
Figure III.4. Équipement expérimental d'un diffractomètre STOE IPDS II.	75
Figure III.5. Présentation du groupe d'espace P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ dans un système cristallin orthorhombique.	77
Figure III.6. Pics de densité de notre molécule FBID.	78
Figure III.7. Structure de la molécule FBID après résolution (sans atomes d'hydrogène).	79
Figure III.8. Structure finale de la molécule FBID après l'affinement.	84
Figure III.9. Structure optimale de la molécule FBID obtenue avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p).	85
Figure III.10. La molécule C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂ avec la numérotation des atomes et des cycles.	86
Figure III.11. Représentation des valeurs des distances interatomiques de FBID obtenus par (A) DRX et (B) DFT/B3LYP/6-311G(d,p).	87
Figure III.12. Représentation des valeurs des angles de valence de FBID obtenus par (A) DRX et (B) DFT/B3LYP/6-311G(d,p).	90
Figure III.13. Courbe de corrélation des (A) distances interatomiques, (B) angles de valence et (C) angles de torsion expérimentaux et théoriques de la molécule FBID.	93
Figure III.14. Superposition des deux structures obtenues par DRX (structure colorées) et optimisée par la méthode DFT/B3LYP (structure noire).	94
Figure III.15. Représentation des liaisons intermoléculaires dans le cristal FBID.	95

Figure III.16. Empilement moléculaire du cristal dans la maille élémentaire.....	96
Figure III.17. Analyse de surface de Hirshfeld du composé FBID avec (A) : d_{norm} , (B) : d_i , (C) : d_e , (D) : indice de forme et (E) : courbure.	98
Figure III.18. Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld de FBID tracée sur d_{norm}	98
Figure III.19. Empreintes 2D de la molécule FBID montrant la contribution individuelle de chaque interaction à la surface totale de Hirshfeld.	100
Figure III.20. Représentation des interactions moléculaires entre la molécule centrale analysée (couleur noire) et les molécules environnant dans une unité d'un rayon de 3,8 Å.	102
Figure III.21. Illustration des réseaux énergétiques pour le composé FBID, y compris l'énergie de coulomb, l'énergie de dispersion et l'énergie totale.	103
Figure III.22. Paires de molécules sélectionnées avec leurs énergies d'interaction.....	104
Figure III.23. Analyse du gradient de densité réduite montrant les interactions faibles et fortes. .	106
Figure III.24. Comparaison des spectres IR expérimental et calculé pour la molécule FBID.	109
Figure III.25. Courbe de corrélation entre les nombres d'onde théoriques et expérimentales de la molécule titre.	112
Figure III.26. Comparaison entre les spectres UV-visible expérimental et théorique pour la molécule FBID.....	113
Figure III.27. Spectre RMN 1H calculé avec le niveau de calcul B3LYP/6-311G(d,p) de la molécule FBID.....	117
Figure III.28. Spectre RMN ^{13}C calculé avec le niveau de calcul B3LYP/6-311G(d,p) de la molécule FBID.....	118

Chapitre IV : Propriétés Moléculaires du composé $C_{15}H_9BrFNO_2$

Figure IV.1. Moment dipolaire électrique de deux charges.	127
Figure IV.2. Orientation du moment dipolaire de la molécule FBID.....	128
Figure IV.3. Carte du potentiel électrostatique moléculaire de la FBID.	130
Figure IV.4. Histogramme des charges atomiques du FBID.	132
Figure IV.5. Diagramme HOMO-LUMO du FBID.	133
Figure IV.6. Spectre densité d'état de la FBID.....	134
Figure IV.7. Diagrammes de TAUC et l'estimation du gap optique.....	136

Chapitre V : Propriétés Optoélectroniques et Activité Biologique

Figure V.1. Représentation de l'effet du champ électrique E sur la déformation du nuage électronique.	144
---	-----

Figure V.2. Squelette de la molécule étudiée : (A) X est en position Para, (B) X est en position Meta et (C) X est en position Ortho avec X = F, Cl et Br.....	148
Figure V.3. Variation du moment dipolaire des molécules FBID, CIBID et BrBID en position para, meta et ortho.....	151
Figure V.4. Variation de polarisabilité des molécules FBID, CIBID et BrBID en position para, meta et ortho.....	152
Figure V.5. Variation d'hyperpolarisabilité du premier (A) et deuxième (B) ordre des molécules FBID, CIBID et BrBID en position para, meta et ortho.....	154
Figure V.6. L'anhydrase carbonique humaine (ACH).	159
Figure V.7. Albumine sérique humain (ASH).	160
Figure V.8. Les interactions intermoléculaires détaillé en 3D (a) Meilleure position de FBID dans le site actif du ACH II et (b) Meilleure position du piracétam dans le site actif du ACH II.	164
Figure V.9. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D ; (a) ligand FBID - récepteur de l'ACH II et (b) ligand du Piracetam - récepteur de l'ACH II.	164
Figure V.10. Les interactions intermoléculaires détaillé en 3D (a) Meilleure position de FBID dans le site actif du ASH et (b) Meilleure position du piracétam dans le site actif ASH.	167
Figure V.11. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D ; (a) ligand FBID - récepteur de l'ASH et (b) ligand du Piracetam - récepteur de l'ASH.....	168
Figure V.12. Le test en champ ouvert.	171
Figure V.13. Résultats du test en champ libre après administration de FBID à des doses de 50 et 100 mg/kg (moyenne \pm SEM, n=8).....	174

Liste des abréviations

FBID	1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione
BrBID	1-(4-bromobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione
CIBID	1-(4-chlorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione
B3LYP	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr
CCD	Charges Coupled Device
GTO	Gaussian Type Orbital
FMO	Frontier Molecular Orbital
MEP	Molecular Electrostatic Potential
GGA	Generalized Gradient Approximation
STO	Slater Type Orbital
SCF	Self Consistent Field
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
HF	Hartree Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
ICT	Intramolecular Charge Transfer
IR	Infrarouge
PED	Potential Energy Distribution
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RDG	Reduced Density Gradient
DFT	Density Functional Theory
LDA	Local Density Approximation
TD-DFT	Time-Dependent Density Functional Theory
NBO	Natural Bond Orbitals
ONL	Optique Non Linéaire

Introduction Générale

Introduction générale

Les molécules organiques hétérocycliques bicycliques constituent une famille particulière de composés définis par la présence de deux anneaux de carbone interconnectés, dont un cycle comporte au moins un hétéroatome, c'est-à-dire un atome différent du carbone. Les isatines sont un exemple de ces composés. Ces molécules, connues pour leurs propriétés de transfert de charge, exercent une forte influence sur un large éventail de domaines d'application, notamment les activités biologiques [1,2], l'électronique, où elles trouvent leur utilité dans les cellules solaires [3–5] et leur importance s'étend également au domaine de l'optique non linéaire [6]. L'interaction de ces molécules avec leur environnement a suscité un intérêt croissant chez les chercheurs et les scientifiques.

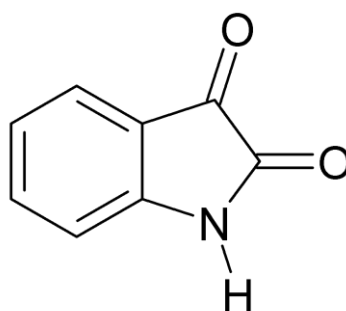


Figure 1. La molécule d'isatine.

Par ailleurs, la détermination des structures tridimensionnelles des isatines que ce soit par les techniques performantes de la diffraction des rayons X ou par des approches de modélisation moléculaire est devenue un sujet de nombreuses études [7-10]. Cette quête de la précision structurale marque une étape clé dans la recherche des propriétés physiques et chimiques qui caractérisent les isatines. En outre, elle constitue un élément fondamental pour leur conception et leur utilisation [11,12].

Un des principaux objectifs visés par cette thèse concerne la détermination de la structure cristalline d'un nouveau matériau organique hétérocyclique faisant partie de la famille des isatines, nommé 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione, au moyen de la diffraction des rayons X à haute résolution sur monocristal, des mesures spectroscopiques (infrarouge, résonance magnétique nucléaire et ultra-violet-visible) et de la modélisation moléculaire via des calculs théoriques afin de comparer avec la structure expérimentale.

À cet égard, la diffraction des rayons X s'est avérée être un outil indispensable, car elle permet de visualiser et de déterminer directement les positions atomiques au sein des molécules d'isatine.

Cette technique, souvent utilisée dans les études cristallines, fournit une multitude d'informations structurales, nous permettant d'examiner la disposition des atomes dans l'espace tridimensionnel.

Grâce à l'expérience de diffraction, il est possible en effet d'obtenir un facteur de structure depuis les intensités diffractées. Ces informations ne peuvent être utilisées que si les données sont soumises à un certain nombre d'étapes de correction. Pour mener à bien cette étude, nous avons utilisé le logiciel WingX, qui contient les programmes nécessaires pour traiter la majorité des problèmes cristallographiques. Le processus de détermination des structures en trois dimensions repose sur deux étapes principales : la résolution et affinement structurale. La résolution permet de résoudre le problème de la phase sans connaissance préalable de la structure, alors que l'affinement permet d'affiner les positions atomiques afin d'augmenter la précision de la structure. Une telle approche combine la théorie et l'expérience afin de dévoiler la structure moléculaire en détail, y compris les longueurs de liaison, les angles et d'autres caractéristiques géométriques, ce qui permet de comprendre les molécules en profondeur.

Le second objectif sur lequel porte cette étude concerne l'analyse structurale et spectrale de ce nouveau composé organique. Les informations recueillies au cours de ces expériences seront ensuite confrontées aux résultats obtenus par la modélisation moléculaire. Cette analyse comparative est essentielle afin d'améliorer la compréhension des propriétés du composé et valider la précision des calculs.

La modélisation moléculaire consiste à utiliser des techniques informatiques pour étudier des systèmes moléculaires et prédire leurs propriétés physico-chimiques. Cette approche repose sur les principes fondamentaux de la chimie quantique et s'appuie sur l'équation de Schrödinger, qui décrit le comportement des électrons au sein d'un système moléculaire. En résolvant cette équation, grâce à la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), il est possible de prédire les propriétés moléculaires telles que les niveaux d'énergie, les propriétés électroniques et la réactivité chimique de notre composé.

L'étude comparative entre les données expérimentales et les prédictions théoriques renforce non seulement la compréhension du composé organique, mais confirme également la validité et la fiabilité de la DFT dans la mise en évidence des particularités des systèmes moléculaires.

Notre recherche vise aussi à apporter des contributions significatives dans deux domaines essentiels : le développement de nouveaux composés organiques ayant des potentiels en biologie et en optoélectronique. Ce dernier est un domaine multidisciplinaire à l'intersection de l'optique et de l'électronique, joue un rôle crucial dans diverses technologies, notamment les diodes, les cellules

solaires et les systèmes de communication optique. Dans ce travail, notre attention se porte sur l'exploration de la relation entre la structure moléculaire et les propriétés optoélectroniques des dérivés d'isatine. Plus précisément, nous nous intéressons au domaine des propriétés optiques non linéaires qui à son tour se concentre sur les phénomènes optiques caractérisés par des champs électriques intenses, qui diffèrent des interactions classiques entre la lumière et la matière. L'application de faisceaux lumineux intenses peut déclencher une réponse non linéaire du milieu, conduisant à différents phénomènes optiques non linéaires. L'interaction entre une onde électromagnétique et un matériau non linéaire (un milieu non centrosymétrique) peut générer une onde de fréquence différente.

L'importance des propriétés ONL des molécules dépend de leur hyperpolarisabilité, qui fait l'objet de nombreuses recherches [13–16]. Pour une meilleure réponse ONL, l'existence d'une délocalisation des électrons π est considérée comme cruciale. En outre, la conception des cristaux ONL organiques prennent en compte la sélection des donneurs, des accepteurs et du système des électrons π conjugué [17,18]. Les simulations DFT permettent de mieux comprendre le comportement des matériaux lorsqu'il s'agit d'optique non linéaire [19–23].

Dans cette thèse, nous avons adopté le logiciel Gaussian 09 [24] en tant qu'outil de modélisation moléculaire. Nous avons choisi ce logiciel pour sa multiplicité de calculs, pour sa capacité à nous fournir des propriétés moléculaires structurales, électroniques et énergétiques... et pour sa mise à disposition au sein de notre laboratoire de recherche scientifique « Laboratoire de Technologie et Propriétés des Solides (LTPS) ». Ce qui fait la force de cette étude, ce sont principalement les équipes pluridisciplinaires et leurs laboratoires de recherche qui ont apporté leur contribution à ce travail pour encourager le sens de la collaboration scientifique pour un futur encore meilleur.

Pour atteindre nos objectifs, cette thèse a été structurée en cinq chapitres, organisés de la manière suivante :

Le premier chapitre sera consacré aux recherches bibliographiques sur la molécule étudiée. Alors, nous nous pencherons sur les molécules de la famille des isatines et leurs dérivés, ainsi que leurs différentes méthodes de synthèse, leurs réactivités et leurs applications dans de nombreux domaines.

Le deuxième chapitre sera consacré aux méthodes et matériels utilisés dans cette thèse et est divisé en deux parties. Dans la première partie, Nous décrivons en détail la détermination de la

structure d'un composé sur la base de la diffraction des rayons X d'un monocristal. Ici, toutes les étapes de cette technique sont présentées. D'autres techniques d'analyse telles que l'infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), la résonance magnétique nucléaire (RMN) du ^1H et ^{13}C et l'ultraviolet-visible (UV-Vis) sont également décrites. La deuxième partie de ce chapitre, fournit des informations théoriques relatives à la modélisation moléculaire à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en présentant ses concepts fondamentaux. Nous décrirons ensuite les opérations essentielles considérées lors de l'application de la DFT à un système moléculaire.

Le troisième chapitre traitera dans un premier temps la synthèse du composé 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione et la détermination de sa structure cristalline par diffraction des rayons X sur monocristal, en effectuant les étapes de résolution et d'affinement des données expérimentales. Ainsi, une autre détermination structurale se fera par modélisation moléculaire, en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et le logiciel Gaussian pour les calculs. En outre, nous effectuerons une analyse structurale détaillée de notre composé organique. Cela comprendra l'empilement moléculaire et la comparaison entre les résultats expérimentaux de la géométrie moléculaire obtenus par la diffraction des rayons X sur monocristal (notamment les distances interatomiques, les angles de valence et les angles de torsion) et ceux obtenus théoriquement par la DFT. Ensuite, l'étude des interactions intermoléculaires sera également complétée par l'analyse de la surface de Hirshfeld, le réseau énergétique 3D et la densité de gradient réduite (RDG). Par ailleurs, nous réaliserons également des analyses spectroscopiques par IR, UV-Visible et RMN permettant de mettre en parallèle les résultats expérimentaux et les résultats obtenus par les calculs théoriques.

Par la suite, dans le quatrième chapitre, nous analyserons théoriquement et en profondeur les propriétés moléculaires afin de mieux comprendre le transfert de charge intramoléculaire entre les deux extrémités de notre molécule. Plusieurs facteurs seront abordés, y compris les charges atomiques, le moment dipolaire, le potentiel électrostatique, les orbitales moléculaires frontières (HOMO-LUMO), le gap optique et les descripteurs chimiques globaux de la réactivité.

Le dernier chapitre sera consacré aux applications de notre composé dans différents domaines et il est divisé en deux parties. En premier temps, nous essayerons de comprendre la relation entre la structure et l'activité optoélectronique, plus particulièrement l'optique non linéaire. Alors l'effet de la substitution et de la position sur les propriétés ONL seront décrites. Nous mettrons en valeur le moment dipolaire, la polarisabilité, l'hyperpolarisabilité de premier et deuxième ordre des différents molécules poly-substituées, de façon à pouvoir explorer la relation entre la structure moléculaire et

la réponse optique non linéaire. Dans la deuxième partie, l'activité biologique et la nature inhibitrice de la molécule FBID seront analysées grâce à un docking moléculaire et à des examens *in vivo* sur des souris en développant la capacité anti-hypoxique, dans le but de favoriser l'application de l'isatine dans l'industrie pharmaceutique.

Nous terminerons cette thèse par une conclusion générale récapitulant tous les résultats obtenus ainsi que les perspectives d'avenir.

Références bibliographiques

- [1] T. Aziz, Synthesis of Isatin and Its Derivatives and their Applications in Biological System, Biomed. J. Sci. Tech. Res. 30 (2020). <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.30.004991>.
- [2] N.M. Aljamali, Review on Phenylene diamine (Preparation, Reactions, Biological Applications, BIO-USES), (2020).
- [3] R. Stalder, J. Mei, K.R. Graham, L.A. Estrada, J.R. Reynolds, Isoindigo, a Versatile Electron-Deficient Unit For High-Performance Organic Electronics, Chem. Mater. 26 (2014) 664–678. <https://doi.org/10.1021/cm402219v>.
- [4] E. Wang, W. Mammo, M.R. Andersson, 25th Anniversary Article: Isoindigo-Based Polymers and Small Molecules for Bulk Heterojunction Solar Cells and Field Effect Transistors, Adv. Mater. 26 (2014) 1801–1826. <https://doi.org/10.1002/adma.201304945>.
- [5] N.M. Randell, T.L. Kelly, Recent Advances in Isoindigo-Inspired Organic Semiconductors, Chem. Rec. 19 (2019) 973–988. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800135>.
- [6] B. Thirumalaiselvam, R. Kanagadurai, V. Natarajan, D. Jayaraman, Growth, dielectric, thermal and Z-scan studies of isatin admixed 4-methyl benzene sulfonamide crystal, Optik (Stuttg). 158 (2018) 1194–1202. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2017.12.066>.
- [7] S. Bargavi, S. Gouthaman, M. Sugunalakshmi, S. Lakshmi, Synthesis, spectroscopic investigation, crystal structure analysis, quantum chemical study, biological activity and molecular docking of three isatin derivatives, Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. 77 (2021) 299–311. <https://doi.org/10.1107/S2053229621004940>.
- [8] F.Z. Qachchachi, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E.M. Essassi, F. Capet, H. Zouihri, 1-(3-Bromopropyl)indoline-2,3-dione, IUCrData. 1 (2016) x160593. <https://doi.org/10.1107/S2414314616005939>.

- [9] S. Bargavi, S. Kandhasamy, P.T. Perumal, S. Lakshmi, 5-Chloro-1-(prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione, *IUCrData*. 1 (2016) x160397. <https://doi.org/10.1107/S2414314616003977>.
- [10] F.-Z. Qachchachi, F. Ouazzani Chahdi, H. Misbahi, M. Bodensteiner, L. El Ammari, 1-(Prop-2-ynyl)indoline-2,3-dione, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*. 70 (2014) o360–o360. <https://doi.org/10.1107/S1600536814003973>.
- [11] O. Abdellaoui, T. Hökelek, F. Capet, C. Renard, A. Haoudi, M.K. Skalli, Y. Kandri Rodi, Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT studies of 5-bromo-1-{2-[2-(2-chloroethoxy)ethoxy]ethyl}indoline-2,3-dione, *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* 75 (2019) 1372–1378. <https://doi.org/10.1107/S2056989019011617>.
- [12] I. Rayni, Y. El Bakri, C.-H. Lai, J. Sebhaoui, E.M. Essassi, J.T. Mague, Crystal structure, DFT study and Hirshfeld surface analysis of 1-nonyl-2,3-dihydro-1 H -indole-2,3-dione, *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* 75 (2019) 1140–1144. <https://doi.org/10.1107/S2056989019009691>.
- [13] K. Toubal, N. Boukabcha, Tamer, N. Benhalima, S. Altürk, D. Avcı, A. Chouaih, Y. Atalay, A. Djafri, F. Hamzaoui, Spectroscopic (FT-IR, 1H and 13C NMR) characterization and density functional theory calculations for(3-(2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2-(4-methylphenyl)-thiazolidin-4-one), *J. Mol. Struct.* 1147 (2017) 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.102>.
- [14] S. Altürk, N. Boukabcha, N. Benhalima, Ö. Tamer, A. Chouaih, D. Avcı, Y. Atalay, F. Hamzaoui, Conformational, spectroscopic and nonlinear optical investigations on 1-(4-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one: a DFT study, *Indian J. Phys.* 91 (2017) 501–511. <https://doi.org/10.1007/s12648-016-0945-3>.
- [15] B. Yamina, B. Nadia, X-ray Structure and Density Functional Theory, 39 (2020). <https://doi.org/10.14102/j.cnki.0254>.
- [16] N. Boukabcha, A. Direm, M. Drissi, Y. Megrouss, N. Khelloul, N. Dege, M. Tuna, A. Chouaih, Synthesis, structural determination, Hirshfeld surface analysis, 3D energy frameworks, electronic and (static, dynamic) NLO properties of o-Nitroacetanilide (o-NAA): A combined experimental and quantum chemical study, *Inorg. Chem. Commun.* 133 (2021) 108884. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108884>.
- [17] M. Saidj, A. Djafri, R. Rahmani, N.E.H. Belkafouf, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih,

- 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} Acetat, Polycycl. Aromat. Compd. 0 (2022) 1–25. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [18] A. Nekrouf, K. Toubal, Y. Megrouss, N.E.H. Belkafouf, A. Djafri, N. Khelloul, J.-C. Daran, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, structural, spectroscopic, intermolecular interactions, kinetic stability, charge transfer method with DNA bases and electronic properties of (E)-3-(2-ethoxyphenyl)-5-(3-(2-methoxyphenyl)-4methylthiazol-2(3H)-ylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one:, J. Mol. Struct. 1262 (2022) 133002. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133002>.
- [19] F.Z. Boudjenane, F. Triki-Baara, N. Boukabcha, N.E.H. Belkafouf, N. Dege, M. Saidj, N. Khelloul, A. Djafri, A. Chouaih, 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>.
- [20] R. Rahmani, N. Boukabcha, A. Chouaih, F. Hamzaoui, On the molecular structure , vibrational spectra , HOMO-LUMO , molecular electrostatic potential , UV e Vis , fi rst order hyperpolarizability , and thermodynamic investigations of 3- (4- chlorophenyl) -1- (1yridine-3-yl) prop-2-en-1-one by quantum ch, J. Mol. Struct. 1155 (2018) 484–495. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.033>.
- [21] N. Khelloul, K. Toubal, N. Boukabcha, N. Dege, A. Djafri, N.E.H. Belkafouf, N. Benhalima, A. Djafri, A. Chouaih, Y. Atalay, 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. 0 (2022) 1–16. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2134373>.
- [22] O. Kourat, A. Djafri, N. Benhalima, Y. Megrouss, N.E.H. Belkafouf, R. Rahmani, J.-C. Daran, A. Djafri, A. Chouaih, 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 D, J. Mol. Struct. 1222 (2020) 128952. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128952>.

- [23] C. Tabti, A. Benmohammed, N. Boukabcha, N. Dege, A. Djafri, F.Z. Boudjenane, A. Chouaih, A. Djafri, Synthesis, Structural Characterization and Theoretical NLO Activity of N-(4-Acetyl-5-(4-(Nitro) Phenyl)-4,5-Dihydro-1,3,4-Thiadiazol-2-yl)-N-Phenyl Acetamide, *Polycycl. Aromat. Compd.* (2022) 1–22. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2158882>.
- [24] J.R.C. M.J. Frisch , G.W. Trucks , H.B. Schlegel , G.E. Scuseria , M.A. Robb, M. , G. Scalmani , V. Barone , B. Mennucci , G.A. Petersson , H. Nakatsuji, J.L.S. Caricato , X. Li , H.P. Hratchian , A.F. Izmaylov , J. Bloino , G. Zheng, T. , M. Hada , M. Ehara , K. Toyota , R. Fukuda , J. Hasegawa , M. Ishida, J.E. Nakajima , Y. Honda , O. Kitao , H. Nakai , T. Vreven , J.A. Montgomery Jr., V.N. Peralta , F. Ogliaro , M. Bearpark , J.J. Heyd , E. Brothers , K.N. Kudin, A.R. Staroverov , T. Keith , R. Kobayashi , J. Normand , K. Raghavachari, M.K. J.C. Burant , S.S. Iyengar , J. Tomasi , M. Cossi , N. Rega , J.M. Millam, R.E. J.E. Knox , J.B. Cross , V. Bakken , C. Adamo , J. Jaramillo , R. Gom- perts, R.L. Stratmann , O. Yazyev , A.J. Austin , R. Cammi , C. Pomelli , J.W. Ochterski, J.J.D. Martin , K. Morokuma , V.G. Zakrzewski , G.A. Voth , P. Salvador, J.C. , S. Dapprich , A.D. Daniels , O. Farkas , J.B. Foresman , J.V. Ortiz, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).

Chapitre I

Revue Bibliographique Sur les Isatines

I.1. Généralités sur les isatines

Les isatines sont des molécules organiques aromatiques bicycliques et hétérocycliques, dont la formule chimique est $C_8H_5NO_2$. L'isatine a été découverte pour la première fois en 1841 par Auguste Laurent et al. [1] à partir d'un colorant indigo. Elle est naturellement présente dans les plantes *Isatis* [2], *Calanthe discolor* Lindl. [3], dans *Couroupita guianensis* Aubl [4], dans les sécrétions de la glande parotide de la grenouille [5,6], chez l'homme [7] et dans les tissus et fluides corporels des mammifères [8]. Les isatines possèdent des propriétés particulières en raison de la polyvalence de l'atome de carbone, qui peut s'engager dans divers types de liaisons.

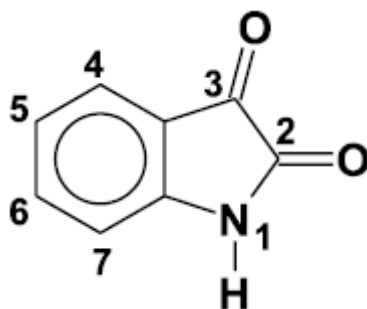


Figure I.1. Structure d'isatine.

On peut noter quelques caractéristiques structurales de cette molécule. Selon l'analyse cristallographique, la molécule est composée de deux cycles, l'un à six atomes et l'autre à cinq atomes, constitués d'un atome d'azote en position 1 et de deux groupes carbonyles ($C=O$) en positions 2 et 3. La liaison entre ses deux carbonyles étant de l'ordre de 1,55 Å. Le cycle à six atomes est aromatique, tandis que le cycle à cinq atomes présente un caractère anti-aromatique. Ces deux cycles présentent une géométrie plane [9]. La spectroscopie infrarouge de l'isatine révèle deux bandes à 1730 et 1620 cm^{-1} qui correspondent aux étirements des carbonyles ($C=O$). Il est également possible d'observer une large bande à 3190 cm^{-1} qui correspond à une vibration d'étirement de la liaison N-H [10]. Pour la spectroscopie RMN 1H (réalisé en DMSO) de l'isatine, il apparaît quatre signaux dans la zone aromatique dont un doublet à 6,86 ppm, un triplet à 7,00 ppm, un doublet à 7,47 ppm et un triplet à 7,53 ppm, correspondant aux protons situés respectivement aux positions 7, 5, 4 et 6.

- *Autres noms de l'isatine :*
 - a) Indoline-2,3-dione
 - b) 1H-indole-2,3-dione
 - c) Indole-2,3-dione
 - d) Isatine
 - e) 2,3-Dihydro-1H-indole-2,3-dione

I.2. Synthèse de l'isatine

I.2.1. Synthèse de Sandmeyer

L'une des techniques les plus connues et la plus fréquemment utilisées pour la synthèse de l'isatine est la méthode Sandmeyer. L'aniline réagit avec l'hydrate de chloral et le chlorhydrate d'hydroxylamine en conduisant une solution aqueuse de sulfate de sodium pour produire un isonitrosoacéténilide. De cette manière, l'isonitrosoacéténilide, en présence d'acide sulfurique, se transforme facilement en analogues de l'isatine [11] (**Figure I.2**).

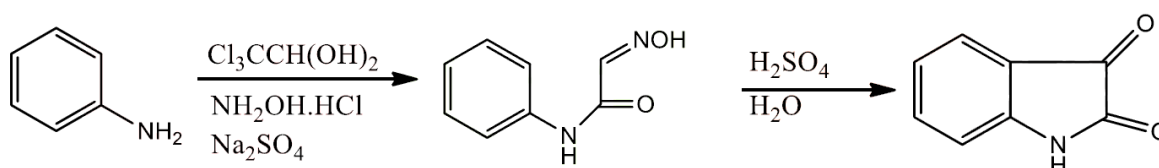


Figure I.2. Synthèse de l'isatine de Sandmeyer.

I.2.2. Synthèse de Gassman

Gassman a introduit une nouvelle approche pour synthétiser l'isatine. Cette méthode fait appel à la relation caractéristique entre les électrons donneurs et les électrons receveurs pour convertir l'aniline en un intermédiaire, le 3-méthylthiooxindol. Dans cet intermédiaire, le groupe méthyle est oxydé par le N-chlorosucinamide, qui procède à l'hydrolyse de l'intermédiaire chloré [12,13] (**Figure I.3**).

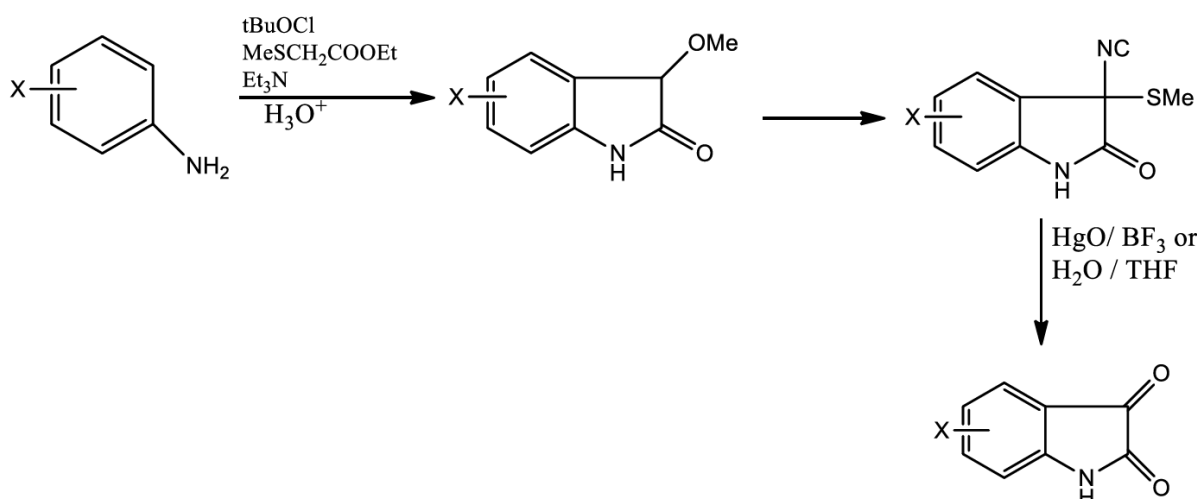


Figure I.3. Synthèse de l'isatine de Gassman.

I.2.3. Synthèse de Stolle

Les anilines réagissent avec le chlorure d'oxalyle pour former un intermédiaire appelé chlorooxalylanilide, qui est ensuite cyclisé en présence d'un acide de Lewis, généralement $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, chlorure d'aluminium ou bien TiCl_4 [14,15] (Figure I.4).

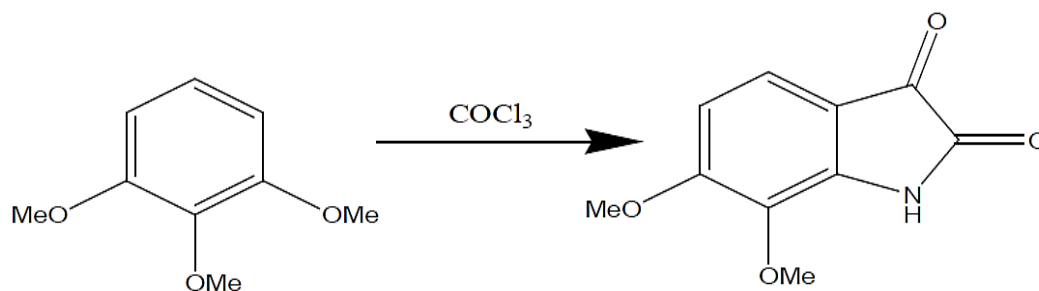


Figure I.4. Synthèse de l'isatine de Stolle.

I.2.4. Synthèse de Martinet

Les indoles-2,3- diones sont synthétisées par la réaction d'un composé aromatique contenant une amine avec un ester d'oxomalonate ou son hydrate en présence d'acide pour produire un dérivé de l'acide 3-(3-hydroxy-2-oxindole)carboxylique, qui est ensuite décarboxylée par oxydation pour obtenir l'isatine souhaitée [16] (Figure I.5).

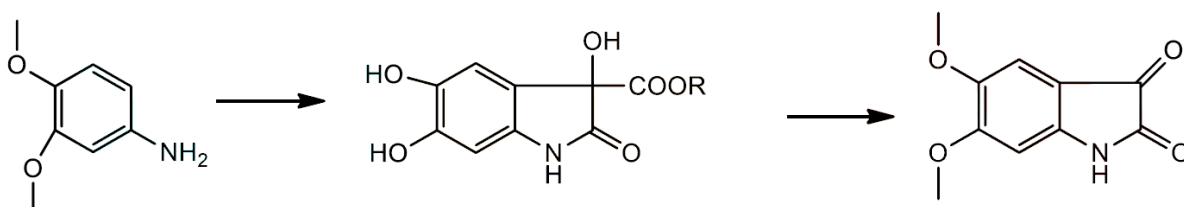


Figure I.5. Synthèse de l'isatine de Martinet.

I.2.5. Synthèse de métallisation de l'anilide

La méthode récente de synthèse de l'isatine est basée sur l'ortho-métallation des N-pivaloyl- et N-(t-butoxycarbonyl)-anilines. Les dianions sont traités avec de l'oxalate de diéthyle et les isatines sont obtenues après déprotection et cyclisation des α -cétosters intermédiaires. L'avantage de cette méthode est qu'elle est régiosélective pour la synthèse d'isatines 4-substituées à partir d'anilines méta-substituées [17] (Figure I.6).

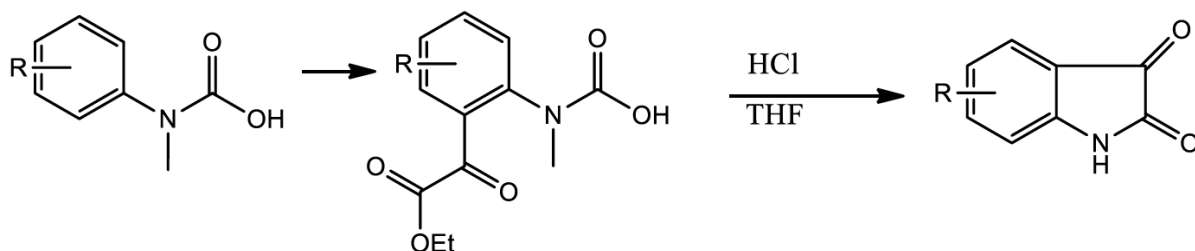


Figure I.6. Synthèse de métallisation de l'anilide.

I.2.6. Autres méthodes de synthèse

Les méthodes décrites ci-dessus sont les plus courantes en ce qui concerne la synthèse des isatines. D'autres méthodes ont toutefois été utilisées, qui sont moins générales et, pour certaines d'entre elles, leur rôle principal est de synthétiser les isatines souhaitées mais avec un faible rendement.

Parrick et al. [18] ont mis au point une méthode de synthèse de l'isatine à partir de l'indole. La bromation de l'indole, qui est suivie d'une oxydation, produit le 3,3-dibromo-oxindole, lequel s'oxyde pour produire les isatines souhaitées (Figure I.7).

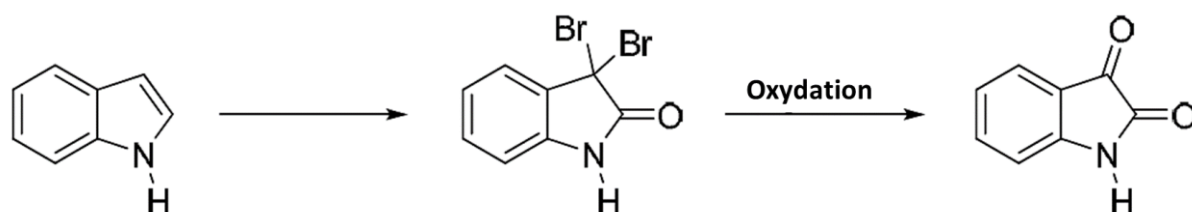


Figure I.7. Synthèse de l'isatine par oxydation.

Yamamoto et al. [19] avaient proposé un procédé de synthèse de l'isatine utilisant le palladium comme catalyseur pour la double carbonylation d'ortho-haloacétanilides avec la présence de diéthylamine afin de récupérer l'amide de l'acide glyoxylique correspondant. Son hydrolyse conduit ensuite à l'isatine (Figure I.8).

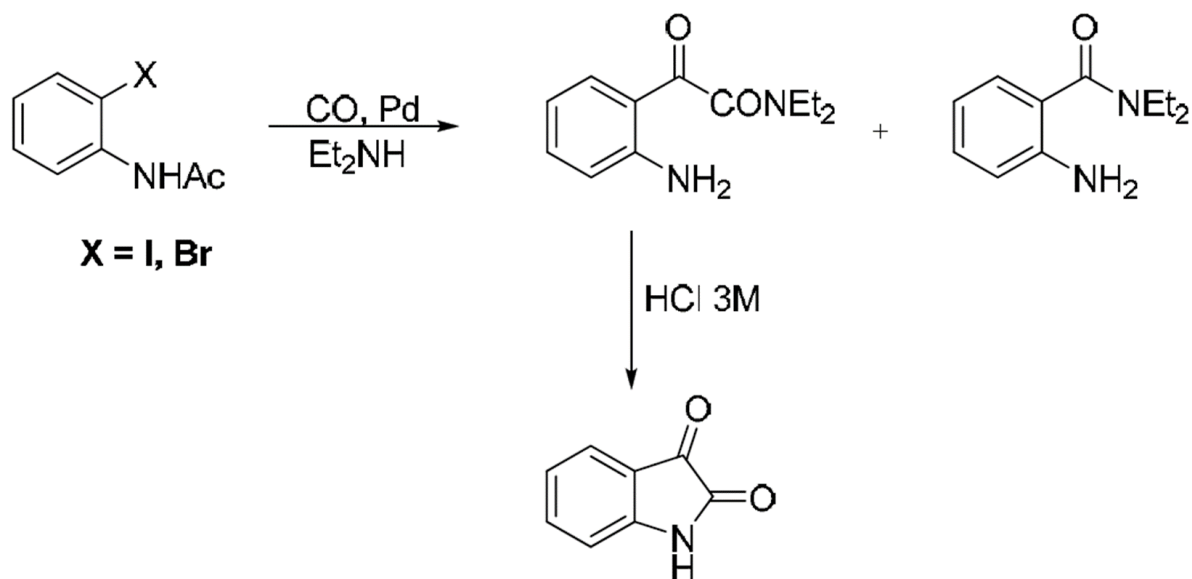


Figure I.8. Synthèse de l'isatine proposée par Yamamoto.

I.3. Réactivité de l'isatine et de ses dérivés

I.3.1. Nitration des isatines

En 1925, Calvery a rapporté la nitration de l'isatine en position C-5 en utilisant de l'acide nitrique sous forme de fumées dans de l'acide sulfurique concentré [20]. Toutefois, une méthode plus pratique pour synthétiser la 5-nitroisatine consiste à ajouter goutte à goutte une solution d'isatine dans de l'acide sulfurique à une solution de nitrate de potassium dissoute dans de l'acide sulfurique concentré à 0-4 °C. L'isatine ainsi obtenue a été isolée sous forme de cristaux jaune/orange brillants dont le point de fusion se situe entre 252 et 254 °C [21].

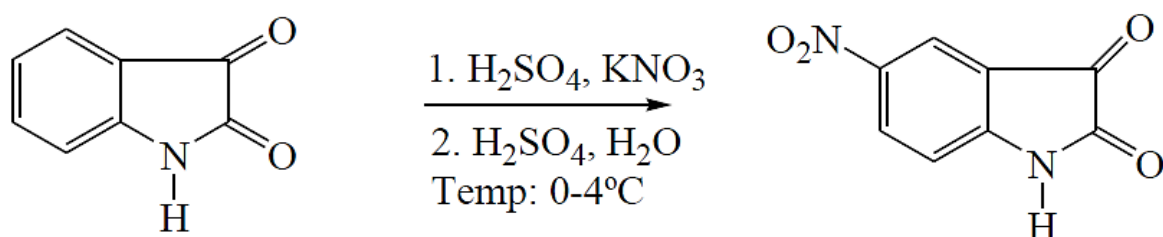


Figure I.9. Nitration de l'isatine.

I.3.2. Halogénéation des isatines

La chloration de l'isatine en position C-5 a été décrite en utilisant des N-chloroamides, des N-chloroimides et également des N-chlorosaccharines dans un milieu hétérogène [22]. En outre, G. F. Mendoca a signalé l'utilisation du réactif relativement stable qu'est l'acide trichloroisocyanurique (TICA) comme nouvelle source efficace de chlore électrophile, ce qui constitue une voie relativement

peu coûteuse pour la chloration des isatines [23]. En utilisant ce protocole, la 5-chloroisatine a été isolée avec un rendement de 72 % en moins de 5 minutes et aucune N-chlorination de l'isatine ou 7-chloroisatine isomérique fréquemment formée n'a été détectée dans le produit brut de la réaction par HRGC (chromatographie en phase gazeuse à haute résolution). On pense que le milieu fortement acide favorise la formation d'une espèce super-électrophile dans laquelle la TICA étant soit poly-protonée, le transfert de "Cl⁺" vers l'isatine est plus efficace en raison de l'effet de répulsion de charge.

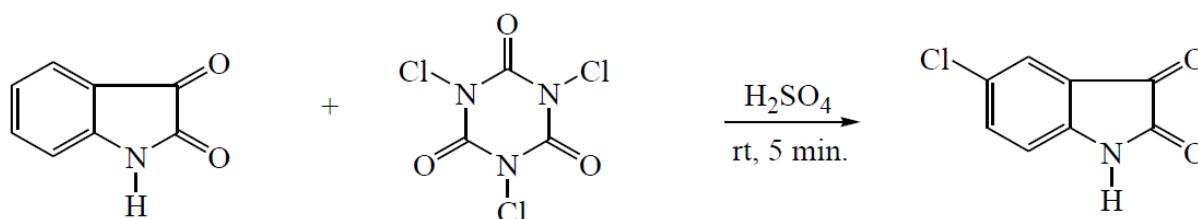


Figure I.10. La chloration de l'isatine en position C-5.

La mono-halogénéation (-Cl, -I, -Br) de l'isatine peut être réalisée en faisant réagir des N-halosaccharines avec de l'isatine en présence de SiO₂ à température ambiante pour produire spécifiquement les dérivés 5-halo, comme indiqué par de Silva et de Mattos [22]. Cette méthode est une alternative à l'utilisation de Cl₂ et Br₂ hautement toxiques et corrosifs, qui peuvent conduire à d'autres produits tels que le 5,7-dibromo-3,3-dialkoxyoxindole lorsque la bromation de l'isatine est tentée en milieu alcoolique [24].

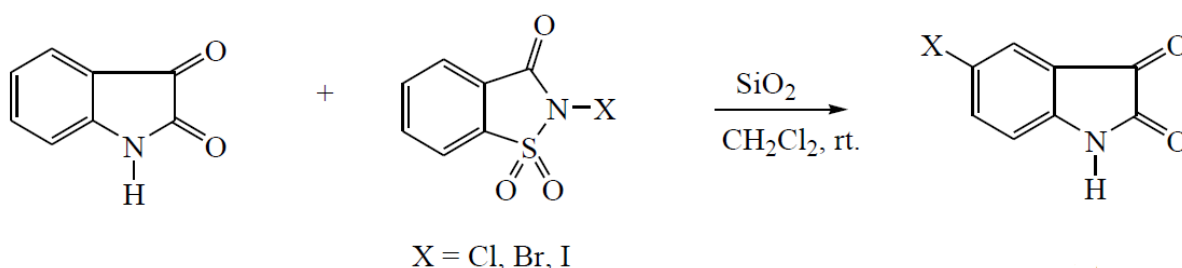


Figure I.11. Halogénéation de l'isatine.

L'introduction d'un groupe halogène (e⁻ donneur) dans l'isatine permet d'obtenir un composé plus actif. L'halogénéation de l'isatine en 5-ème position donne de 5-bromo, 5-iodo, 5-fluoro isatine, et s'est avérée que cette position augmente l'activité biologique. Les isatines non substituées sont 5 à 10 fois moins actives que les isatines halogénées [13].

I.3.3. N-alkylation des isatines

Diverses méthodes ont été utilisées pour la préparation d'isatines N-alkylées qui peuvent être obtenues dans des conditions basiques en utilisant des chlorures, des bromures et des iodures d'alkyle, ainsi que des halogénures réactifs d'allyle, de benzyle et de propargyle. Le chauffage conventionnel est souvent utilisé pour produire les isatines N-alkylées à des températures comprises entre 40 et 100 °C sous reflux. En général, la N-alkylation de l'isatine se fait en faisant réagir le substrat de l'isatine avec n'importe quelle combinaison de base et de solvant indiquée dans le **Tableau I.1**, pour générer le sel de l'isatine qui réagit ensuite avec un halogénure d'alkyle pour produire une isatine N-alkylée.

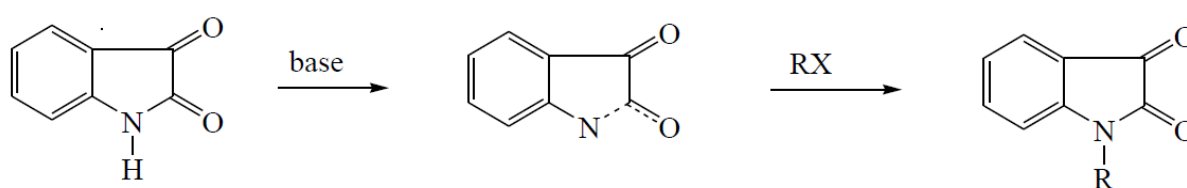


Figure I.12. N-alkylation des isatines.

Tableau I.1. Solvants et bases utilisés pour la N-alkylation des produits suivants l'isatine [25–27].

Base	Solvant
Na ₂ CO ₃ , K ₂ CO ₃ , Cs ₂ CO ₃ , LiH, NaH, CaH ₂ , TEA, LiOH, NMM, NaOEt	DMF, DMA, HMPT, MeCN, DMSO, NMP, EtOH, MeOH, Me ₂ CO

Très peu de dérivés 7-substitués ont été rapportés, mais une méthode de N-alkylation des isatines introduite par Garden implique l'utilisation d'hydruure de calcium (CaH₂) comme base dans le N,Ndiméthylformamide (DMF) à 40-50°C pour l'isatine substituée afin de produire les N-alkylisatines 7-substituées qui ont des groupes électro-attracteurs liés au noyau aromatique. Les dérivés de l'isatine avec des groupes électroattracteurs liés au noyau aromatique, en positions C-5 et C-7, réagissent plus facilement avec le CaH₂ à température ambiante que l'isatine, ce qui révèle l'acidité accrue du proton amide. L'utilisation de CaH₂ est avantageuse en raison de la facilité avec laquelle il peut être manipulé et exposé à l'atmosphère, en particulier dans les climats humides, par rapport à NaH [28].

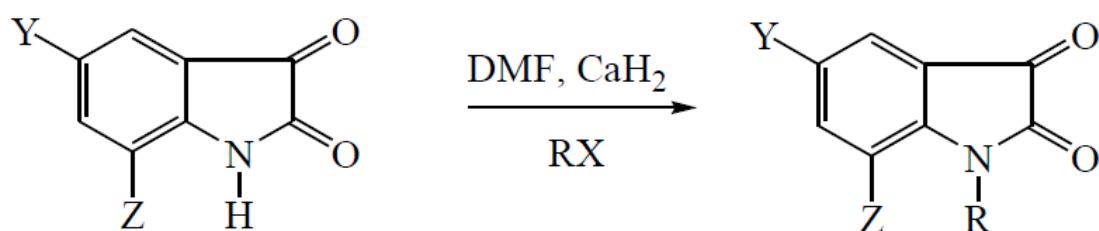


Figure I.13. N-alkylation de l'isatine en utilisant CaH_2 et DMF.

L'hydrure de sodium (NaH) est une base très forte qui est le plus souvent utilisée pour effectuer la N-alkylation des isatines à l'aide d'halogénures d'alkyle [29–31]. En outre, il a été rapporté que l'alkylation directe de l'isatine par des cétones halométhyliques a été réalisée en utilisant de l'hydrure de sodium ou de l'hydrure de lithium (LiH) dans du DMF anhydre à des températures allant de -15°C à des conditions ambiantes pour former des nacétonylisatines ($\text{R} = \text{Me}$) ou des N-phénacylisatines ($\text{R} = \text{Ph}$) [25].

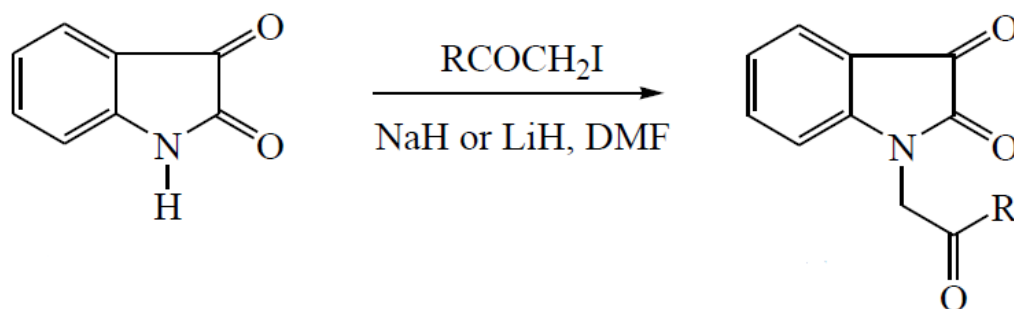


Figure I.14. N-alkylation de l'isatine en utilisant LiH ou NaH et DMF.

Bien que le chauffage conventionnel soit utilisé pour générer des produits N-alkylés à grande échelle, il présente également certains inconvénients, notamment : l'utilisation de réactifs dangereux tels que les hydrures métalliques nécessitant des solvants anhydres ; l'utilisation de solvants organiques aprotiques à haut point d'ébullition entraînant des préparations complexes ; l'utilisation de solvants cancérigènes dans certains cas, et des réactions secondaires dues à la présence du groupe carbonyle cétone (c-à-d, réductions en cas d'utilisation d'hydrures métalliques, aldolisation en cas d'utilisation de K_2CO_3 dans l'acétone) [26]. En outre, certaines réactions conventionnelles peuvent être longues, impliquant des temps de réaction de plusieurs heures ou jours, avec pour conséquence la formation de sous-produits indésirables. L'irradiation par micro-ondes (MW) a donc gagné en popularité au cours des dernières décennies en tant que source d'énergie alternative, et elle est particulièrement utilisée parce qu'elle accélère une grande variété de réactions et minimise la décomposition thermique des produits [32,33]. Plus récemment, la N-alkylation des isatines favorisée

par les micro-ondes a été réalisée en utilisant diverses conditions de réaction, mais les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 et quelques gouttes de DMF ou de N-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) [26].

L'utilisation d'iodure de potassium (KI) comme catalyseur pour la N-alkylation des isatines a été rapportée par Lindsey [27] qui a mis au point une procédure par micro-ondes pour la préparation d'une variété de N-benzyl-isatines à partir d'isatines substituées et d'une variété d'halogénures de benzyle (2,5 équiv.) en utilisant du K_2CO_3 (2,0 équiv.) et du KI (0,1 équiv.) comme catalyseur dans de l'acétonitrile (ACN) (3 ml). Ensuite, les réactions ont été séparées en CH_2Cl_2 et H_2O et sont passées à travers des colonnes séparatrices de phase jetables après quoi les substances organiques ont été concentrées sur un bloc de séchage à l'air chauffé et ensuite analysées par chromatographie en phase liquide.

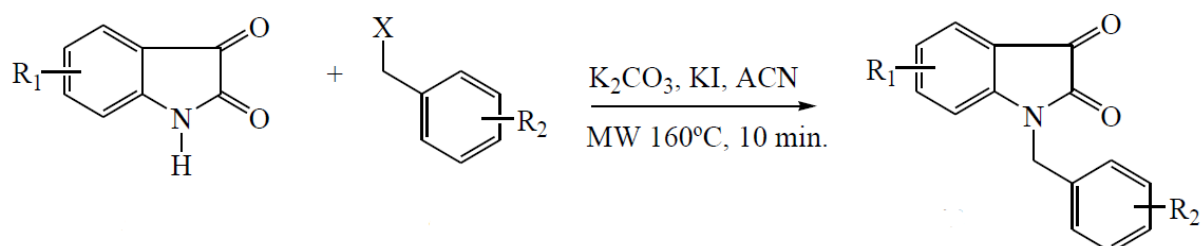


Figure I.15. N-alkylation de l'isatine en utilisant K_2CO_3 et KI.

I.4. Domaines d'utilisation des isatines

Les isatines N-substituées ont fait l'objet d'une attention croissante de la part de l'industrie et du monde des chercheurs, au cours de la dernière décennie. De nombreuses études et projets de recherche consacrent une attention considérable, d'une part, au développement pharmacologiques de l'isatine et de ses analogues pour leurs diverses activités et, d'autre part, aux propriétés optoélectroniques, notamment dans le domaine de l'optique non linéaire, principalement en raison de leurs propriétés électroniques favorables.

I.4.1. Applications des dérivés de l'isatine en biologie

I.4.1.1. Activité anti-coronavirus

Liu et al. ont démontré que les dérivés N-substitués de l'isatine inhibent les protéases du CoV du SARS [34,35], ces dérivés ont donc le potentiel de développer des médicaments anti-coronavirus à large spectre. Dans leur étude, ils ont identifié que le composé d'acide 2-((4-

carbamoylphényl)amino)-2-oxoacetimidique comme l'un des plus puissants inhibiteurs de la protéase SARS-CoV-2.

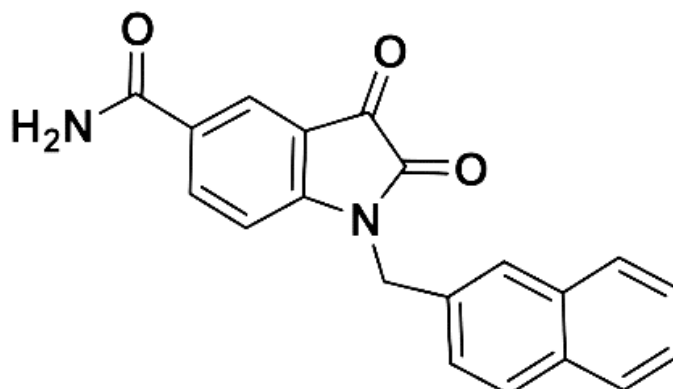


Figure I.16. 2-((4-carbamoylphenyl)amino)-2-oxoacetimidic acid.

I.4.1.2. Activité anti-tumorale

Zhang et al. [36] ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de l'isatine substitués en N-1 et C-5 et ils ont testés leur activité anti-tumorale in vitro contre deux souches de lignées cellulaires cancéreuses (cellules de leucémie humaine K562 et cellules de cancer du foie HepG2). Le composé 1-(4-méthoxybenzyle)-5-(4-méthoxyphényl)indoline-2,3- dione ont montré une excellente activité inhibitrice du cancer in vitro contre les lignées cellulaires K562 et HepG2. L'analyse a montré aussi que le groupe carbonyle de l'isatine, le N-benzyle et le phényle substitué en C-5, le groupe para-méthoxyle du benzyle jouaient un rôle important dans l'activité anti-tumorale.

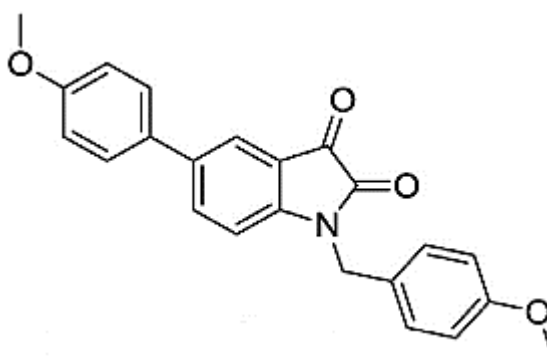


Figure I.17. 1-(4-méthoxybenzyle)-5-(4-méthoxyphényl)indoline-2,3- dione.

I.4.1.3. Activité anti-inflammatoire

Ravi Jarapula et al. ont synthétisé et caractérisé de nouveaux dérivés de 2-hydroxy-N'-(2-oxo-1,2-dihydro-3-H-indole-3-ylidene)benzohydrazide. Tous les composés synthétisés ont été évalués

pour leur activité anti-inflammatoire *in vivo*. L'indométhacine et le célécoxib ont été utilisés comme médicaments standard [37].

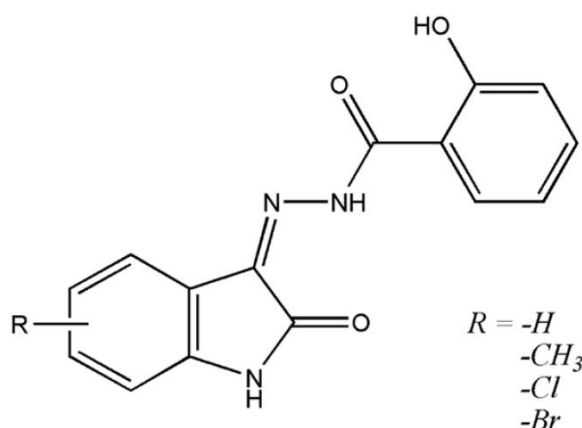


Figure I.18. (Z)-2-hydroxy-N'-(5-substitué-2-oxindolin-3-ylidene)benzohydrazide.

I.4.1.4. Activité anti-convulsivant

Veerasamy et al. ont synthétisé des dérivés de 3-cycloalkan-one-3,4-hydroxy-2-oxindoles. Les composés synthétisés étaient actifs dans le test de résistance aux crises d'épilepsie, ce qui en fait des anti-convulsivants potentiels [38], qui traitent les crises et les troubles de cerveau.

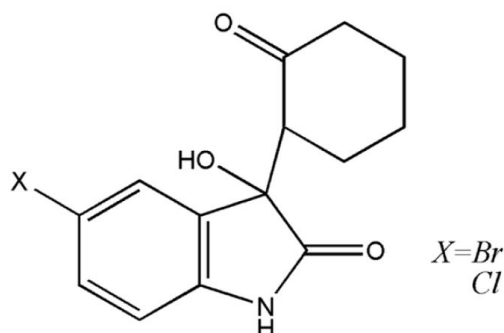


Figure I.19. 5-substitué-3-hydroxy-3-(2-oxocyclohexyl)indolin-2-one.

A.A. Kulkarni et al. ont rapporté la synthèse de divers dérivés de la base de Mannich de la lamotrigine avec de l'isatine et de l'isatine substituée. Ces composés ont été testés pour leur activité anticonvulsivante en utilisant la phénobarbitone sodique et la lamotrigine comme médicaments standard et le pourcentage de réduction du temps passé par les animaux en extension, flexion clonus (reflexe suite à un étirement brusque de certains muscles) et stuporphase a été noté. Les composés ont montré une puissante activité anti-convulsivante par rapport aux médicaments standard [39].

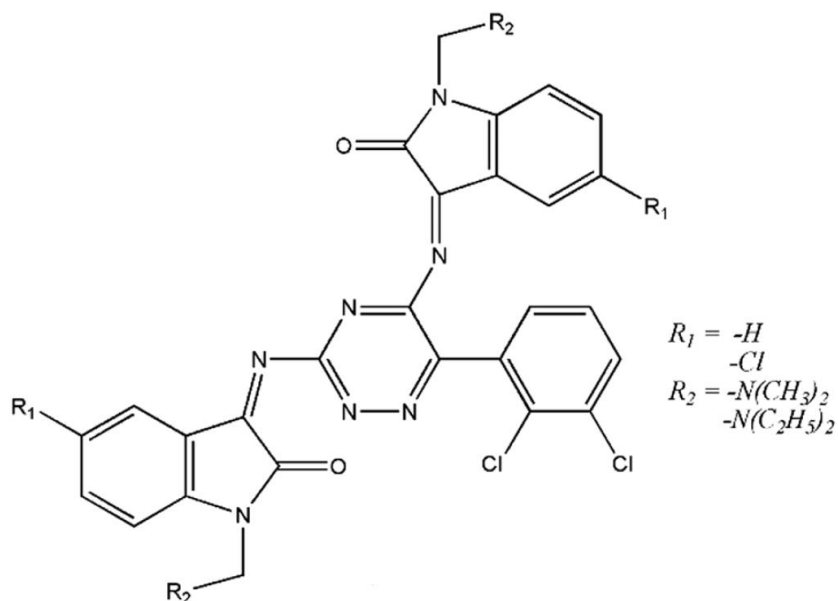


Figure I.20. Dérivés de l'isatine contenant une activité anticonvulsive.

I.4.1.5. Activité antituberculeuse

Sriram et al. ont conçu et synthétisé six hybrides 1, 2, 3-triazole-acide p-aminosalicylique-isatine et leurs activités antituberculeuses in vitro contre la souche MTB H37Rv ont été examinées par Abdu-Allah et al. [40,41]. Trois d'entre eux ont montré des activités prometteuses.

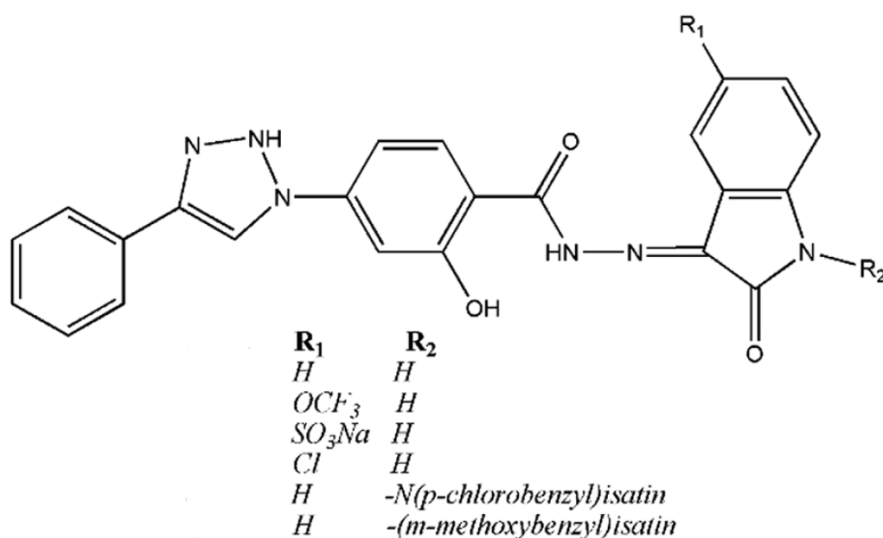


Figure I.21. Dérivés de l'isatine contenant des activités antituberculeuses.

I.4.1.6. Activité antimicrobienne

Hu et al. ont synthétisé une série de dimères d'isatine à base de propylène et les ont examinés pour leurs activités antimicrobiennes *in vitro* contre MTB H37Rv et MDR-TB [42]. Les dimères ont présenté des activités modérées contre les MTB H37Rv et MDR-TB testées.

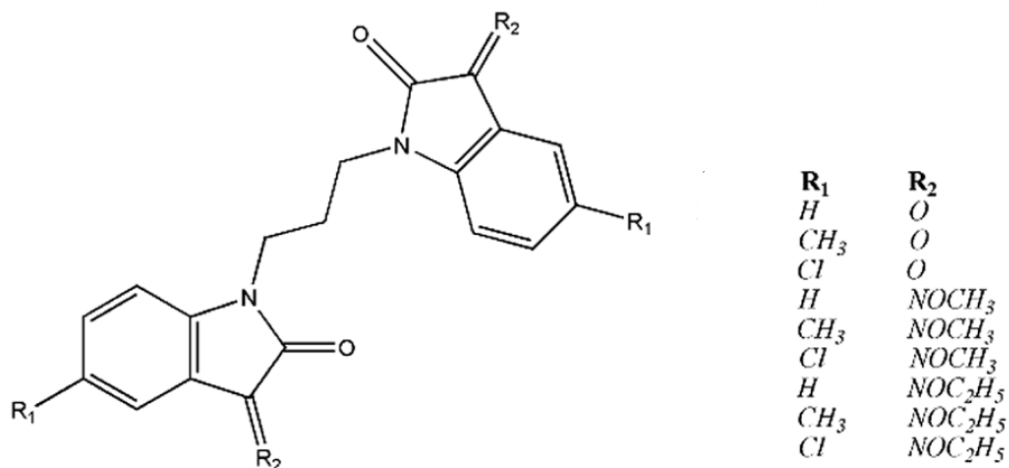


Figure I.22. Synthèse d'isatines contenant des activités antituberculeuses.

I.4.2. Applications des dérivés de l'isatine en optoélectronique

L'optique non linéaire est devenue un domaine de recherche prometteur pour les scientifiques et les chercheurs en raison de sa capacité à manipuler les ondes lumineuses et à générer de nouvelles longueurs d'onde. Le développement de nouveaux matériaux organiques optiques non linéaires (ONL) devient très important en termes d'utilité potentielle dans des applications telles que l'informatique optique, les télécommunications, le stockage optique de données et le traitement optique de l'information [43,44]. Cependant, pour que ces nouveaux composés soient considérés comme des applications pratiques en optoélectronique, ils doivent répondre à plusieurs critères, notamment des orbitales moléculaires frontières appropriées et des mobilités de charge élevées [45,46].

Kasi et al. [47] ont rapporté la polymérisation de l'isatine modifiée et ont constaté que cette molécule possède des propriétés optiques et électrochimiques très représentatives, adaptées à des applications dans des dispositifs optoélectroniques.

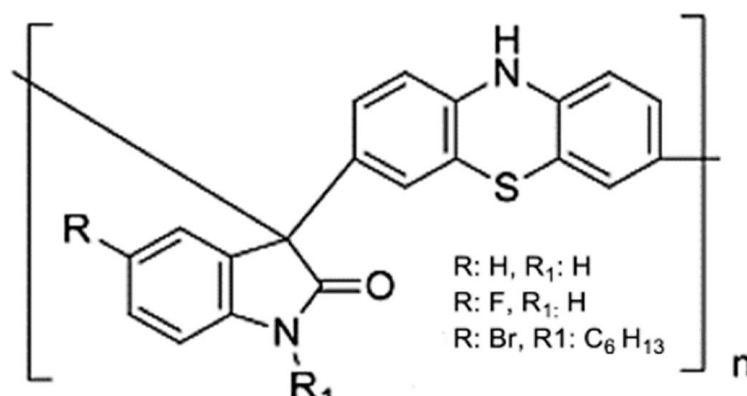


Figure I.23. Poly 3-(10H-phenothiazin-3-yl) indolin-2-one.

Hirumalaiselvam et al [48,49] ont confirmé les excellentes propriétés non linéaires du deuxième ordre de l'isatine qui sont susceptible de trouver des applications dans les dispositifs optoélectroniques en utilisant une gamme de quantités obtenues expérimentalement.

Références Bibliographiques

- [1] M. Özkütük, C. Öğretir, T. Arslan, F. Kandemirli, B. Köksoy, Acid dissociation constants of some novel isatin thiosemicarbazone derivatives, *J. Chem. Eng. Data.* 55 (2010) 2714–2718. <https://doi.org/10.1021/je9009738>.
- [2] M.A. Borad, M.N. Bhoi, N.P. Prajapati, H.D. Patel, Review of synthesis of multispiro heterocyclic compounds from isatin, *Synth. Commun.* 44 (2014) 1043–1057. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.858361>.
- [3] M. Yoshikawa, T. Murakami, A. Kishi, T. Sakurama, H. Matsuda, M. Nomura, H. Matsuda, M. Kubo, Novel indole S,O-bisdesmoside, calanthoside, the precursor glycoside of tryptanthrin, indirubin, and isatin, with increasing skin blood flow promoting effects, from two *Calanthe* species (Orchidaceae), *Chem. Pharm. Bull.* 46 (1998) 886–888. <https://doi.org/10.1248/cpb.46.886>.
- [4] G.S. Singh, Z.Y. Desta, Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks, *Chem. Rev.* 112 (2012) 6104–6155. <https://doi.org/10.1021/cr300135y>.
- [5] Varun, Sonam, R. Kakkar, Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications, *Medchemcomm.* 10 (2019) 351–368. <https://doi.org/10.1039/c8md00585k>.
- [6] F.A. Khan, A. Maalik, Advances in pharmacology of isatin and its derivatives: A review, *Trop. J. Pharm. Res.* 14 (2015) 1937–1942. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i10.28>.

- [7] I. Chiyanzu, E. Hansell, J. Gut, P.J. Rosenthal, J.H. McKerrow, K. Chibale, Synthesis and evaluation of isatins and thiosemicarbazone derivatives against cruzain, falcipain-2 and rhodesain, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 3527–3530. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00756-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00756-X).
- [8] N. Igosheva, C. Lorz, E. O’Conner, V. Glover, H. Mehmet, Isatin, an endogenous monoamine oxidase inhibitor, triggers a dose- and time-dependent switch from apoptosis to necrosis in human neuroblastoma cells, *Neurochem. Int.* 47 (2005) 216–224. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.02.011>.
- [9] J. Zukerman-Schpector, E.E. Castellano, A.D.C. Pinto, J.F.M. da Silva, M.T.F.C. Barcellos, Structure of 1-acetylintole-2,3-dione, *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* 48 (1992) 760–762. <https://doi.org/10.1107/S0108270191006947>.
- [10] A. Bigotto, V. Galasso, Infrared and Raman spectra of phthalimide and isatin, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Spectrosc.* 35 (1979) 725–732. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(79\)80029-X](https://doi.org/10.1016/0584-8539(79)80029-X).
- [11] P. Hewawasam, N.A. Meanwell, A general method for the synthesis of isatins: Preparation of regiospecifically functionalized isatins from anilines, *Tetrahedron Lett.* 35 (1994) 7303–7306. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)85299-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)85299-5).
- [12] B.K. Karale, S.J. Takate, S.P. Salve, B.H. Zaware, S.S. Jadhav, Synthesis and Antibacterial Screening of Novel Fluorine Containing Heterocycles, *Orient. J. Chem.* 31 (2015) 307–315. <https://doi.org/10.13005/ojc/310135>.
- [13] S. Nain, Recent Advancement in Synthesis of Isatin as Anticonvulsant Agents: A Review, *Med. Chem. (Los. Angeles)*. 4 (2014). <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000173>.
- [14] N.A. Magnus, W.D. Diseroad, C.R. Nevill, J.P. Wepsiec, Synthesis of Imidazole Based p38 MAP (Mitogen-Activated Protein) Kinase Inhibitors under Buffered Conditions, *Org. Process Res. Dev.* 10 (2006) 556–560. <https://doi.org/10.1021/op060042t>.
- [15] G. Papeo, H. Posteri, D. Borghi, M. Varasi, A New Glycociamidine Ring Precursor: Syntheses of (Z)-Hymenialdisine, (Z)-2-Debromohymenialdisine, and (±)-endo-2-Debromohymenialdisine, *Org. Lett.* 7 (2005) 5641–5644. <https://doi.org/10.1021/ol052266m>.
- [16] J.F.M. da Silva, S.J. Garden, A.C. Pinto, The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999, *J. Braz. Chem. Soc.* 12 (2001) 273–324. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532001000300002>.

- [17] T. Aziz, Synthesis of Isatin and Its Derivatives and their Applications in Biological System, *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 30 (2020). <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.30.004991>.
- [18] J. Parrick, A. Yahya, Y. Jin, A convenient conversion of indoles to 3,3-dibromooxindoles and then to isatins, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3099–3100. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(84\)80017-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(84)80017-9).
- [19] E.A. Kraynack, J.E. Dalgard, F.C.A. Gaeta, An improved procedure for the regiospecific synthesis of electron deficient 4- and 6-substituted isatins, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 7679–7682. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01719-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01719-5).
- [20] H.O. Calvery, C.R. Noller, R. Adams, Arsonophenyl-cinchoninic acid (arsonocinchophen) and derivatives. II, *J. Am. Chem. Soc.* 47 (1925) 3058–3060. <https://doi.org/10.1021/ja01689a035>.
- [21] K.L. Vine, J.M. Locke, M. Ranson, S.G. Pyne, J.B. Bremner, In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.10.035>.
- [22] S.P.L. de Souza, J.F.M. da Silva, M.C.S. de Mattos, SiO₂ Mediated reaction of isatin with n-halosaccharins: a regiospecific preparation of 5-haloisatins, *Heterocycl. Commun.* 9 (2003). <https://doi.org/10.1515/HC.2003.9.1.31>.
- [23] G.F. Mendonça, R.R. Magalhães, M.C.S. de Mattos, P.M. Esteves, Trichloroisocyanuric acid in H₂SO₄: an efficient superelectrophilic reagent for chlorination of isatin and benzene derivatives, *J. Braz. Chem. Soc.* 16 (2005) 695–698. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000500003>.
- [24] H.G. Lindwall, J. Bandes, I. Weinberg, Preparation of certain brominated cinchophens, *J. Am. Chem. Soc.* 53 (1931) 317–319. <https://doi.org/10.1021/ja01352a046>.
- [25] M.A. Rekhter, Direct N-Alkylation of Isatin by Halomethyl Ketones, *Chem. Heterocycl. Compd.* 41 (2005) 1119–1120. <https://doi.org/10.1007/s10593-005-0289-y>.
- [26] M. Shmidt, A. Reverdito, L. Kremenchuzky, I. Perillo, M. Blanco, Simple and Efficient Microwave Assisted N-Alkylation of Isatin, *Molecules.* 13 (2008) 831–840. <https://doi.org/10.3390/molecules13040831>.
- [27] T.M. Bridges, J.E. Marlo, C.M. Niswender, C.K. Jones, S.B. Jadhav, P.R. Gentry, H.C. Plumley, C.D. Weaver, P.J. Conn, C.W. Lindsley, Discovery of the First Highly M5-Preferring

- Muscarinic Acetylcholine Receptor Ligand, an M5 Positive Allosteric Modulator Derived from a Series of 5-Trifluoromethoxy N -Benzyl Isatins, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 3445–3448. <https://doi.org/10.1021/jm900286j>.
- [28] S.J. Garden, J.C. Torres, L.E. da Silva, A.C. Pinto, A Convenient Methodology for the N-Alkylation of Isatin Compounds, *Synth. Commun.* 28 (1998) 1679–1689. <https://doi.org/10.1080/00397919808006872>.
- [29] K. Kopka, A. Faust, P. Keul, S. Wagner, H.-J. Breyholz, C. Höltke, O. Schober, M. Schäfers, B. Levkau, 5-Pyrrolidinylsulfonyl Isatins as a Potential Tool for the Molecular Imaging of Caspases in Apoptosis, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 6704–6715. <https://doi.org/10.1021/jm051217c>.
- [30] W. Chu, J. Rothfuss, A. D'Avignon, C. Zeng, D. Zhou, R.S. Hotchkiss, R.H. Mach, Isatin Sulfonamide Analogs Containing a Michael Addition Acceptor: A New Class of Caspase 3/7 Inhibitors, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 3751–3755. <https://doi.org/10.1021/jm070506t>.
- [31] W. Chu, J. Zhang, C. Zeng, J. Rothfuss, Z. Tu, Y. Chu, D.E. Reichert, M.J. Welch, R.H. Mach, N -Benzylisatin Sulfonamide Analogues as Potent Caspase-3 Inhibitors: Synthesis, in Vitro Activity, and Molecular Modeling Studies, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 7637–7647. <https://doi.org/10.1021/jm0506625>.
- [32] J.B. Bariwal, J.C. Trivedi, E. V. Van der Eycken, Microwave Irradiation and Multicomponent Reactions, in: 2010: pp. 169–230. https://doi.org/10.1007/7081_2010_45.
- [33] A. Kadam, Z. Zhang, W. Zhang, Microwave-Assisted Fluorous Multicomponent Reactions – A Combinatorial Chemistry Approach for Green Organic Synthesis, *Curr. Org. Synth.* 8 (2011) 295–309. <https://doi.org/10.2174/157017911794697259>.
- [34] W. Liu, H.M. Zhu, G.J. Niu, E.Z. Shi, J. Chen, B. Sun, W.Q. Chen, H.G. Zhou, C. Yang, Synthesis, modification and docking studies of 5-sulfonyl isatin derivatives as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors, *Bioorganic Med. Chem.* 22 (2014) 292–302. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.028>.
- [35] P. Liu, H. Liu, Q. Sun, H. Liang, C. Li, X. Deng, Y. Liu, L. Lai, Potent inhibitors of SARS-CoV-2 3C-like protease derived from N-substituted isatin compounds, *Eur. J. Med. Chem.* 206 (2020) 112702. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112702>.
- [36] Q. Zhang, Y. Teng, Y. Yuan, T. Ruan, Q. Wang, X. Gao, Y. Zhou, K. Han, P. Yu, K. Lu,

- Synthesis and cytotoxic studies of novel 5-phenylisatin derivatives and their anti-migration and anti-angiogenic evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 156 (2018) 800–814. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.032>.
- [37] R. Jarapula, K. Gangarapu, S. Manda, S. Rekulapally, Synthesis, In Vivo Anti-Inflammatory Activity, and Molecular Docking Studies of New Isatin Derivatives, *Int. J. Med. Chem.* 2016 (2016) 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/2181027>.
- [38] M. Raj, N. Veerasamy, V.K. Singh, Highly enantioselective synthesis of 3-cycloalkanone-3-hydroxy-2-oxindoles, potential anticonvulsants, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 2157–2159. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.02.082>.
- [39] A.A. Kulkarni, S.B. Wankhede, N.D. Dhawale, P.B. Yadav, V.V. Deore, I.D. Gonjari, Synthesis, characterization and biological behavior of some Schiff's and Mannich base derivatives of Lamotrigine, *Arab. J. Chem.* 10 (2017) S184–S189. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.07.020>.
- [40] H.H.M. Abdu-Allah, B.G.M. Youssif, M.H. Abdelrahman, M.K. Abdel-Hamid, R.S. Reshma, P. Yogeewari, T. Aboul-Fadl, D. Sriram, Synthesis and anti-mycobacterial activity of 4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)salicylhydrazones: revitalizing an old drug, *Arch. Pharm. Res.* 40 (2017) 168–179. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0882-x>.
- [41] M.H. Shaikh, D.D. Subhedar, F.A.K. Khan, J.N. Sangshetti, L. Nawale, M. Arkile, D. Sarkar, B.B. Shingate, Synthesis of Novel Triazole-incorporated Isatin Derivatives as Antifungal, Antitubercular, and Antioxidant Agents and Molecular Docking Study, *J. Heterocycl. Chem.* 54 (2017) 413–421. <https://doi.org/10.1002/jhet.2598>.
- [42] Y.-Q. Hu, X.-F. Song, J. Fan, Design, Synthesis, and in vitro Antimycobacterial Activity of Propylene-tethered Isatin Dimmers, *J. Heterocycl. Chem.* 55 (2018) 265–268. <https://doi.org/10.1002/jhet.3042>.
- [43] H.S. Nalwa, Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers, *Opt. Eng.* 36 (1997) 2622. <https://doi.org/10.1117/1.601490>.
- [44] J.F. NICOUD, R.J. TWIEG, Design and Synthesis of Organic Molecular Compounds for Efficient Second-Harmonic Generation, in: *Nonlinear Opt. Prop. Org. Mol. Cryst.*, Elsevier, 1987: pp. 227–296. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-170611-1.50008-5>.
- [45] E. Ullah Mughal, A. Roufieda Guerroudj, E. Bozkurt, N. Naeem, A. Sadiq, J.H. Al-Fahemi,

- R.S. Jassas, E.M. Hussein, N. Boukabcha, A. Chouaih, S.A. Ahmed, Investigation of photophysical and electronic properties of aurone derivatives: Insights from spectroscopic techniques and density functional theory calculations, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 302 (2023) 123130. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123130>.
- [46] M. Ashfaq, K.S. Munawar, M.N. Tahir, N. Dege, M. Yaman, S. Muhammad, S.S. Alarfaji, H. Kargar, M.U. Arshad, Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Computational Study of a Novel Organic Salt Obtained from Benzylamine and an Acidic Component, *ACS Omega.* 6 (2021) 22357–22366. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03078>.
- [47] B. Kasi, V. Murugesan, N. Kaliaperumal, Super acid-catalyzed polymerization of phenothiazine and modified isatin, *Appl. Petrochemical Res.* 9 (2019) 91–100. <https://doi.org/10.1007/s13203-019-0229-x>.
- [48] B. Thirumalaiselvam, R. Kanagadurai, D. Jayaraman, V. Natarajan, Growth and characterization of third order nonlinear optical material: Isatin, *Phys. B Condens. Matter.* 427 (2013) 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2013.06.035>.
- [49] B. Thirumalaiselvam, R. Kanagadurai, V. Natarajan, D. Jayaraman, Growth, dielectric, thermal and Z-scan studies of isatin admixed 4-methyl benzene sulfonamide crystal, *Optik (Stuttg).* 158 (2018) 1194–1202. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2017.12.066>.

Chapitre II

Matériels et Méthodes

II. Introduction

Dans ce chapitre, nous découvrirons en détail des outils essentiels qui permettent de dévoiler les mystères des molécules : les méthodes d'analyse (DRX, FT-IR, RMN et UV-Visible) et la modélisation moléculaire. Les méthodes d'analyse ont pour objet de fournir des informations précises et détaillées concernant les structures cristallines, alors que la modélisation moléculaire est destinée principalement à la description du comportement et des interactions au niveau atomique. Les deux méthodes combinées permettront d'apporter un éclaircissement sur ces molécules et ainsi de faire progresser les connaissances en chimie organique.

II.1. Méthodes d'analyse

II.1.1. Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est sans doute l'outil le plus puissant pour étudier les structures moléculaires. Le développement de cette technique spectaculaire a fait d'elle la technique de détermination structurale la plus évoluée à la disposition du chercheur en chimie. Ce dispositif est capable de traiter plusieurs types de substances tels que les molécules organiques, inorganiques, organométalliques et les protéines.

Un faisceau de rayons X est appliqué à l'échantillon et entre en interaction avec la distribution électronique du matériau. Il s'agit donc d'un phénomène caractérisé par l'interaction matière-rayon X.

Cette partie de ce chapitre décrit tout d'abord le diffractomètre à rayons X utilisé. Nous détaillons ensuite les principes de base de la méthode de traitement et de correction des intensités. Ces intensités traitées servent principalement à la résolution et à l'affinement de la structure de notre composé étudié.

II.1.1.1. Principe de l'expérience

Lorsque les rayons X atteignent les matériaux solides, ils sont dispersés par les électrons qui tournent autour du noyau des atomes. Ces ondes dispersées, émises dans de multiples directions, interfèrent les unes avec les autres. La nature de l'interférence peut être constructive ou destructive, en fonction de la direction et du type d'interaction des ondes [1]. La diffraction est l'interférence constructive des rayons X diffusés. Il convient de noter ici que la disposition ordonnée (périodicité) des structures atomiques dans les solides provoque des interférences constructives. Il est donc évident d'interpréter clairement les graphiques XRD des substances cristallines. Il existe une forte corrélation

entre la périodicité et la diffraction, c'est-à-dire que des angles de diffraction plus élevés sont observés lorsque la périodicité est plus courte et vice versa [1].

II.1.1.2. Loi de Bragg

Selon l'analyse de Bragg [2], les plans moléculaires (plans de réseau-hkl) ou les cristaux sont supposés être en couches. Une distance d sépare ces couches, comme la montre la **Figure II.1**, et l'impact d'un rayon X ou d'une lumière incidente sur ces plans atomiques produit une réflexion [3]. Au niveau des plans du réseau, l'angle entre le faisceau incident et l'onde diffractée équivalente reste égal. Pour qu'un rayon diffracté soit observé à un certain angle avec le rayon incident, il faut que la loi de Bragg soit respectée :

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} \quad (\text{II.1})$$

n : nombre entier appelé ordre de diffraction ;

λ : longueur d'onde ;

d_{hkl} : distance inter-réticulaire (distance entre deux plans réticulaires de la famille de plans (hkl)) ;

θ_{hkl} : angle de Bragg, c'est la moitié de l'angle entre le faisceau incident et le faisceau diffracté.

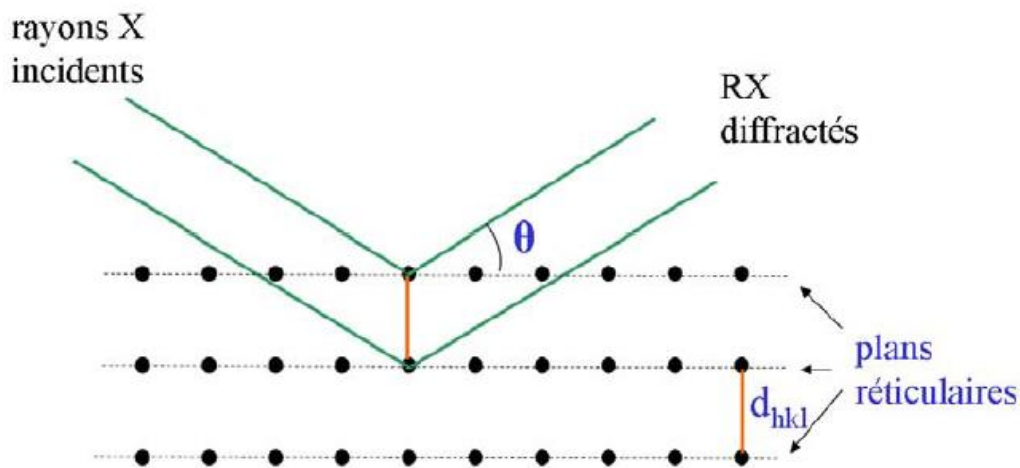


Figure II.1. Illustration d'une figure de diffraction des rayons X.

La détection des rayons diffractés se fait sur un cliché de diffraction, constitué de taches de Bragg. En effet, plus la distance inter-réticulaire d est courte, plus le $\sin \theta$ (et donc θ) est élevé. De cette façon, la diffraction des plans réticulaires proches les uns des autres s'effectue à des angles importants. Le grand angle de réflexion rend alors possible la détection plus détaillée de la densité d'électrons, correspondant en fait à une haute résolution des données de diffraction.

L'intensité du pic de diffraction permet de connaître le numéro atomique et la position atomique dans la maille, tandis que la position du pic de diffraction fournit des informations sur la taille et la forme de la maille [4].

En cas de cristal parfait, une infinité de plans réticulaires pourraient entraîner une diffraction et répondre à la condition de Bragg. Cependant, dans un cristal réel, il existe en général des imperfections et une limite naturelle de diffraction qui varie d'un cristal à l'autre.

II.1.1.3. Facteur de diffusion atomique

Selon la façon dont les rayons X interagissent avec les électrons des atomes de la matière, nous ne nous concentrons que sur la diffusion élastique (la conservation d'énergie) du rayonnement produit par ces atomes. En effet, tous les atomes avec le numéro atomique Z ont Z électrons qui sont répartis autour du noyau.

La somme des amplitudes diffusées par les électrons d'un atome j constitue son facteur de diffusion. Il est dépendant de la nature chimique des atomes et de l'angle de diffraction θ .

Plus l'atome j est volumineux, c'est-à-dire Z_j est grand, plus rapide la décroissance de f_j . Ce facteur peut s'écrire par les relations suivantes :

$$f_j = f_j e^{i\varphi_j} \quad (\text{II.2})$$

$$f_j = f_j e^{i2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (\text{II.3})$$

f_j : facteur de diffusion de l'atome j ;

φ_j : phase de l'onde diffracté par l'atome j , sa formule : $\varphi_j = 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)$, avec x_j, y_j, z_j sont compris entre 0 et 1 et représentent les coordonnées fractionnaires de l'atome j dans la maille.

Les tables de cristallographie internationales fournissent l'évolution de facteur de diffusion atomique f_j en fonction de $\sin \theta/\lambda$ (**Figure II.2**). Où λ est la longueur d'onde des rayons X et θ est l'angle de diffraction.

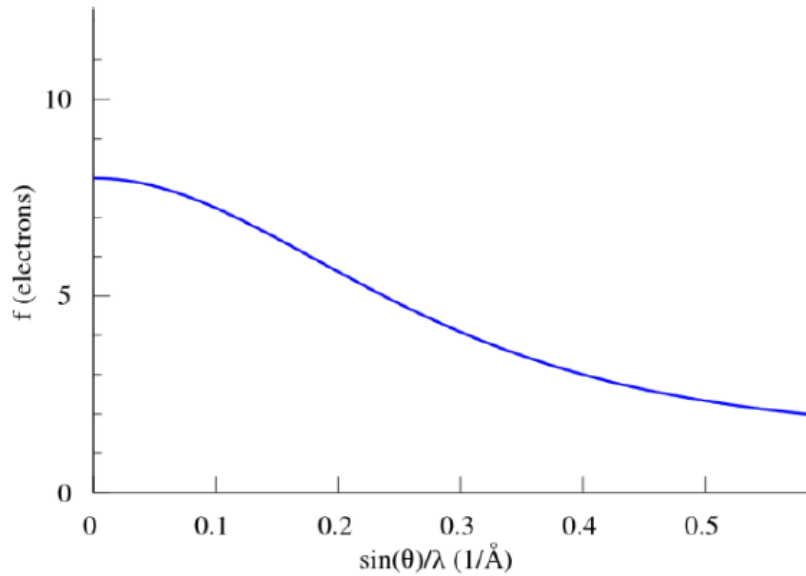


Figure II.2. Evolution du facteur de diffusion en fonction de $\sin \theta / \lambda$.

II.1.1.4. Facteur de structure

Le facteur de structure (F) représente un nombre qui est proportionnel à l'amplitude du champ électrique, transmis par les électrons influencés par un rayon incident de lumière X. Ce facteur est l'ensemble des amplitudes diffusées par les atomes (f_j) d'une maille. Son expression est la suivante :

$$F = \sum_{j=1}^N f_j e^{i\varphi_j} \quad (\text{II.4})$$

N : nombre d'atome dans une maille.

Puisque le facteur de structure (F) est dépendant du facteur de diffusion atomique (f_j) et que ces atomes doivent se situer sur des plans réticulaires de manière à ce que leur diffraction soit "conforme à la loi de Bragg", donc F dépendra également des plans hkl , raison pour laquelle F est indexé par $hkl \rightarrow F(hkl)$

Le facteur de structure peut donc s'écrire en fonction des coordonnées atomiques comme suit :

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{i2\pi(hx_j+ky_j+lz_j)} \quad (\text{II.5})$$

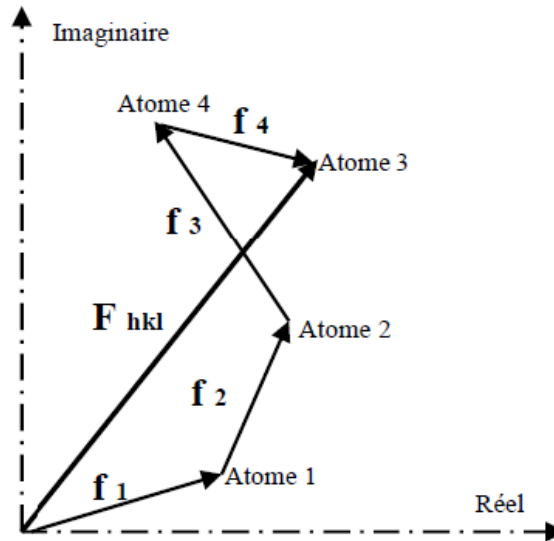


Figure II.3. Facteur de structure en fonction des facteurs de diffusion atomique.

II.1.1.5. Intensité intégrée

Lorsque les rayons X entrent en contact avec la matière, les nœuds du réseau cristallin génèrent des sources cohérentes et les ondes diffusées interagissent les unes avec les autres pour produire des pics de diffraction dans des orientations déterminées. L'angle de diffraction (angle de Bragg) est utilisé pour calculer l'intensité I_{hkl} de ces pics. Le module du facteur structurel F_{hkl} est donné par cette intensité mesurée, également appelée intensité intégrée.

L'intensité intégrée de l'expérience de diffraction des rayons X est fournie en fonction du facteur structurel :

$$\frac{I_{hkl}}{I_0} = \lambda^3 r_0^2 \frac{V}{V_C^2} \frac{1}{\omega} [L][P][A][T][E] |\overrightarrow{F_{hkl}}|^2 \tag{II.6}$$

I_0 : l'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 qui tient compte des effets d'absorption.

[E] : tient compte des effets d'extinction.

[T] : facteur de *Debye-Waller*, qui provient du fait que les atomes vibrent autour de leur position moyenne.

[L] : facteur géométrique, appelé facteur de Lorentz, qui dépend de la façon dont l'intensité intégrée a été mesurée.

La formule ci-dessus peut être simplifiée si les composants [A] et [E] sont égaux à l'unité. Ce principe s'applique à un cristal de petite dimension ou à un cristal en mosaïque composé de cristallites quelque peu désorientées.

II.1.1.6. Corrections des intensités

II.1.1.6.1. Corrections de Lorentz (L)

On sait que la diffraction se produit chaque fois que le nœud du réseau réciproque coupe la sphère de réflexion (sphère d'Ewald). Si un point du réseau réciproque reste plus longtemps dans la position de diffraction, l'intensité de la réflexion correspondante sera proportionnellement plus élevée. Selon la méthode utilisée pour enregistrer les intensités et la position des nœuds du réseau réciproque, les temps requis pour que les différents points du réseau traversent la sphère d'Ewald sont différents. Nous avons donc besoin d'un facteur de correction pour en tenir compte et la correction de Lorentz s'en charge. Le temps pendant lequel un point de réseau réciproque se trouve dans une position diffractante dépend de deux facteurs, à savoir la position des nœuds de réseau réciproque et la vitesse à laquelle il traverse la sphère de réflexion. Ici, le cristal est tourné autour d'un axe normal au plan défini par les faisceaux incident et diffracté. Le cristal, et donc le réseau réciproque, est supposé tourner à une vitesse angulaire constante ω ; si V_n est une composante de la vitesse linéaire du point du réseau réciproque le long du rayon de la sphère de réflexion, le facteur de Lorentz (L) peut être défini comme suit :

$$L = \omega/V_n\lambda = 1/\sin 2\theta \quad (\text{II.7})$$

Avec λ est la longueur d'onde.

Le facteur de Lorentz [5] correspond alors à une correction angulaire apportée à toute réflexion hkl afin de prendre en compte les différences entre les vitesses V_n auxquelles les nœuds hkl passent à travers la sphère.

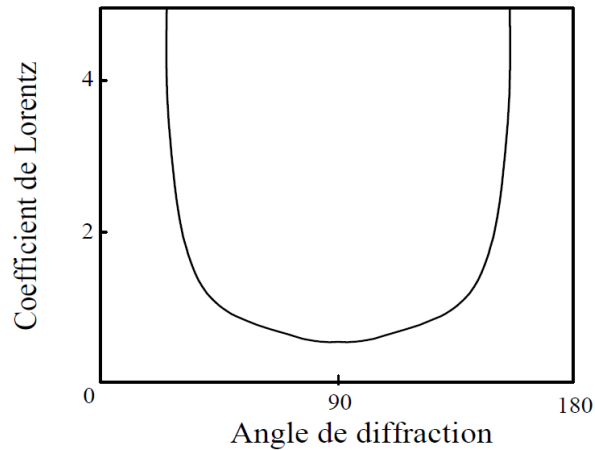


Figure II.4. Facteur de Lorentz.

II.1.1.6.2. Correction de polarisation (P)

Les rayons X diffractés par les plans du cristal sont partiellement polarisés, ce qui réduit l'intensité du faisceau réfléchi. Ce phénomène ne dépend que de l'angle de diffraction et il est pris en considération par le facteur de correction :

$$P = \frac{1}{2}(1 + \cos^2 2\theta) \quad (\text{II.8})$$

Les rayons X dont les vecteurs électriques sont parallèles au plan se diffusent sans perte d'intensité, tandis que ceux dont les vecteurs électriques sont perpendiculaires au plan dépendent de l'angle. Ce facteur P varie entre 0,5 et 1 en fonction de l'angle de diffusion.

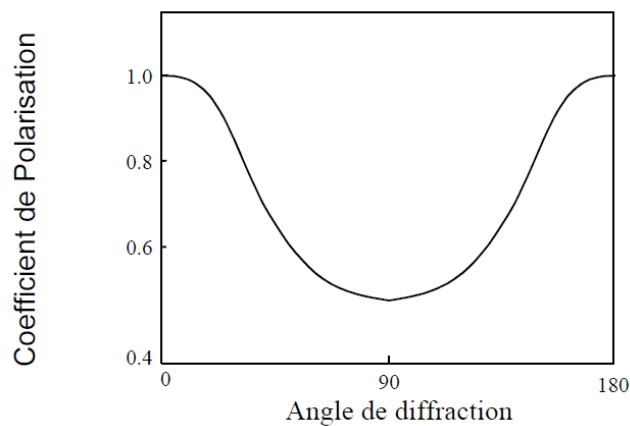


Figure II.5. Facteur de polarisation.

II.1.1.6.3. Correction d'absorption

En traversant une forme quelconque de matière (par exemple un cristal d'épaisseur l), les rayons X sont partiellement transmis et partiellement absorbés.

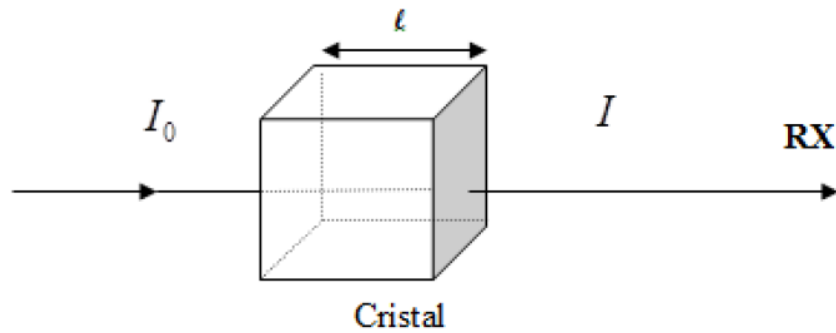


Figure II.6. Absorption des rayons X par la matière.

La diminution fractionnelle (dI) de l'intensité I du faisceau de rayons X lors de sa traversée d'une substance homogène se caractérise expérimentalement par sa proportionnalité à la distance parcourue l . Ainsi, sous forme différentielle :

$$-\frac{dI}{I} = \mu \cdot dl \quad (\text{II.9})$$

où on appelle la constante de proportionnalité μ le coefficient d'absorption linéaire qui dépend de la substance considérée, de sa densité et de la longueur d'onde des rayons X. L'intégration de l'équation ci-dessus donne :

$$I = I_0 e^{-\mu l} \quad (\text{II.10})$$

où I_0 est l'intensité du faisceau de rayons X incident et I est l'intensité du faisceau de rayons X après avoir traversé une épaisseur de l . Le coefficient d'absorption linéaire μ est proportionnel à la densité ρ , μ/ρ représente une constante du matériau qui est indépendante de son état physique. Il est généralement tabulé pour différentes longueurs d'onde caractéristiques utilisées dans la diffraction des rayons X. L'équation ci-dessus peut être modifiée et réécrite comme suit :

$$I = I_0 e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)\rho \cdot l} \quad (\text{II.11})$$

Avec :

$$\frac{\mu}{\rho} = k\lambda^3 Z^3 \quad (\text{II.12})$$

où k est une constante avec une valeur différente pour chaque branche de la courbe, et Z est le numéro atomique de l'absorbeur. La longueur d'onde courte des rayons X possède donc un fort pouvoir de pénétration et est dite dure, contrairement à la longueur d'onde grande qui est facilement absorbée et qui est dite mou. Le terme $e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)\rho \cdot l}$ est appelé correction d'absorption. La longueur du trajet fait donc une différence. Pour cela la forme parfaite d'un cristal serait sphérique.

II.1.1.6.4. Correction d'extinction (E)

Les plans cristallographiques sont la cause des réflexions lorsque le faisceau primaire de rayons X traverse le cristal. Cette théorie suppose que le cristal présente un degré d'imperfection qui néglige le fait que les réflexions peuvent être dispersées successivement le long du cristal. Cependant, dans certains échantillons de cristal, le faisceau diffracté peut être diffracté successivement. Cette nouvelle diffraction a pour effet de diminuer l'intensité des réflexions affectées. Il existe deux principaux processus d'extinction :

- ♣ Extinction primaire : le faisceau, en traversant le cristal, diminue son intensité en raison des réflexions successives subies le long des plans cristallographiques (**Figure II.7**).
- ♣ Extinction secondaire : le faisceau, lorsqu'il traverse les différents domaines de cristaux parfaits formant le monocristal. Ici le cristal est considéré comme mosaïque (**Figure II.7**).

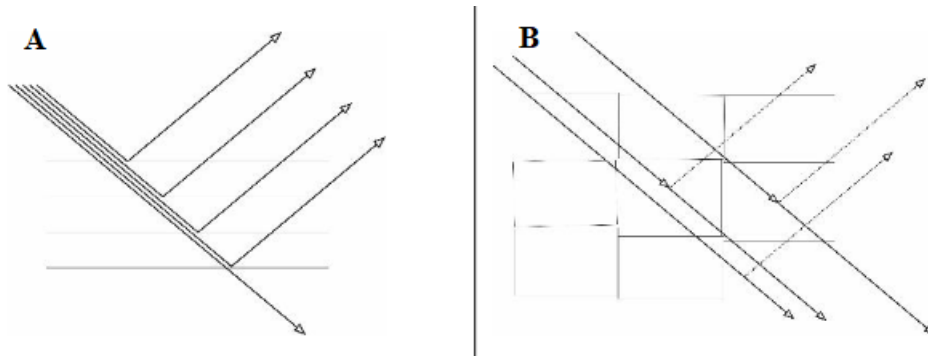


Figure II.7. Schémas des trois processus d'extinction se produisant dans les cristaux. A extinction primaire, où le faisceau s'éteint progressivement en traversant le cristal. c) extinction secondaire due à la mosaïcité.

II.1.1.7. Théorie de résolution et d'affinement de la structure

II.1.1.7.1. Résolution de la structure

La détermination de la structure d'un cristal nécessite d'analyser la distribution de la densité d'électrons à chaque endroit du réseau. Il est possible de déterminer cette densité, à certaines coordonnées (x, y, z) , grâce aux synthèses de Fourier. En effet, la densité électronique du cristal étant une variable tridimensionnelle périodique, elle est représentée par une série de Fourier, dont les coefficients sont les facteurs de structure :

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (\text{II.13})$$

Le facteur de structure d'un plan (hkl) est un facteur complexe :

$$F_{hkl} = A + iB$$

$$F_{hkl} = \sum_k f_k e^{[2\pi i(hx_k + ky_k + lz_k)]} \quad \rightarrow \quad F = |F| e^{(i\varphi)}$$

$$A_{hkl} = \sum_k f_k \cos[2\pi(hx_k + ky_k + lz_k)] \quad \rightarrow \quad A = |F| \cos\varphi$$

$$B_{hkl} = \sum_k f_k \sin[2\pi(hx_k + ky_k + lz_k)] \quad \rightarrow \quad B = |F| \sin\varphi$$

Le nombre complexe F s'écrit donc également comme suit :

$$|F|^2 = A^2 + B^2 \quad \text{et} \quad \tan \varphi = B/A$$

L'angle φ est la phase du facteur de structure F.

Le principal problème de la détermination de la structure cristalline consiste à récupérer la phase liée à chaque facteur de structure. Il est impossible de reconstituer la densité électronique directement depuis les données de la diffraction des rayons X sans connaître la phase, les maxima de cette distribution électronique représentent bien évidemment les positions des différents atomes dans la structure.

Il existe plusieurs méthodes pour résoudre ce problème et déterminer les phases. En fait le choix de la méthode repose surtout sur les éléments (les atomes) constituant les molécules à résoudre. Les méthodes directes sont préférées dans le cas de structures organiques caractérisées par des facteurs de diffusion atomique proches, contrairement aux méthodes de Patterson qui s'appliquent dans le cas où les différences de facteurs de diffusion atomique sont importantes, notamment pour les éléments lourds qui se trouvent dans les structures inorganiques.

- **Méthodes de Patterson (Méthode de l'atome lourd)**

En cristallographie aux rayons X, on vise à déterminer la position des atomes dans le cristal. Certains de ces atomes sont des « atomes lourds », qui ont un numéro atomique plus élevé. La méthode de Patterson est utilisée pour localiser ces atomes lourds. Cette méthode est une transformation mathématique qui génère une carte de densité électronique en utilisant des amplitudes au carré, $F^2(hkl)$, où chaque point de la carte correspond à un vecteur reliant une paire d'atome (A et B) dans le cristal. En outre, l'intensité du pic de cette carte se situe au niveau du vecteur reliant les positions des atomes A et B et est directement proportionnel au produit des numéros atomiques ($Z_A * Z_B$).

La méthode de Patterson permet notamment de résoudre le problème de la phase. Par conséquent, l'identification et la caractérisation des pics d'intensité et la connaissance du numéro atomique de l'atome lourd permettent de déterminer la position de l'atome lourd dans le cristal et, par un processus itératif, d'autres positions atomiques peuvent être déduites.

- **Méthodes directes**

Les méthodes directes représentent un moyen essentiel pour l'approximation des phases des facteurs de structure en cristallographie aux rayons X. Ces méthodes s'appuient sur des calculs statistiques et probabilistes pour déduire les informations relatives à la phase. Cette dernière est essentielle pour reconstruire les cartes de densité électronique qui, à leur tour, permettent de déterminer les positions atomiques dans un cristal. Cette méthode est fondée sur plusieurs hypothèses fondamentales :

- ♣ La positivité de la densité électronique en tout point de l'espace.
- ♣ Indépendance des atomes et l'association étroite entre la densité électronique et la position des atomes.
- ♣ Les phases inhérentes aux amplitudes des facteurs de structure. Cela signifie que l'information de phase est codée dans les amplitudes des facteurs de structure.

Les méthodes directes font le plus souvent appel aux grandeurs U et E associées directement aux facteurs de structure par :

$$U(hkl) = \frac{F_{hkl}}{\sum_l^n f_j} \quad (\text{II.14})$$

$$|E(hkl)|^2 = \frac{F_{hkl}}{\sum_l^n f_j^2} \quad (\text{II.15})$$

U(hkl) est le facteur de structure unitaire ; E(hkl) est le facteur de structure normalisé ; n est le nombre d'atomes par maille ; f_j est le facteur de diffusion de l'atome j.

Les deux méthodes de résolution (méthode de Patterson et méthodes directes) rendent possible la localisation d'atomes lourds ou relativement lourds. La synthèse de Fourier différence itérative fournit le positionnement des atomes restants et est calculée par la relation suivante :

$$\rho_{obs} - \rho_{cal} = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l [|F_{obs}| - |F_{cal}| e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}] \quad (\text{II.16})$$

ρ_{cal} est la densité électronique calculée à partir des positions déterminées lors de la résolution, c'est-à-dire à partir des facteurs de structure calculés F_{cal} ; ρ_{obs} : est la densité électronique calculée à partir des facteurs de structure observés F_{obs} .

1.1.1.7.2. Affinement de la structure

L'affinement est un processus systématique qui utilise la méthode des moindres carrés pour améliorer de manière itérative les positions atomiques approximatives initialement supposées. Elle implique des vérifications approfondies pour confirmer que toutes les distances interatomiques et tous les angles de liaison se situent dans des intervalles attendus sur la base d'informations stéréochimiques. En outre, les volumes des ellipsoïdes d'agitation thermique doivent être cohérents avec les tailles des atomes voisins. La progression de cet affinement est évaluée par des paramètres tels que R_1 , ωR_2 et l'estimation GooF.

- ***Méthode des moindres carrées***

L'affinement structurale est réalisé par la méthode des moindres carrés, qui permet d'ajuster un modèle à un ensemble d'observations. Il s'agit donc d'une méthode mathématique destinée à trouver le modèle le mieux adapté à un ensemble de points de données. L'objectif consiste à minimiser la somme des carrés des différences entre les points de données observés et les valeurs prédites par le modèle. Autrement dit, elle vise à trouver un modèle qui entraîne l'erreur totale la plus faible lors de la prédiction des données.

Les méthodes d'affinement nécessitent la variation de certains paramètres (coordonnées atomiques, facteurs d'agitation thermique) de chaque atome pour réduire au minimum la fonction de fiabilité R :

$$R = \sum_S \omega_S (|F_S^{\text{obs}}| - K|F_S^{\text{calc}}|)^2 = \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S^2 \quad (\text{II.17})$$

ω_S est le poids assigné à la réflexion S et k est un facteur d'échelle entre les facteurs observés et calculés.

$$R = R(x_1, \dots, \dots, \dots, x_i, \dots, \dots, \dots, x_n)$$

Lorsque le minimum de R est atteint, les dérivées $\frac{\partial R}{\partial x_i}$ sont toutes nulles et :

$$\sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\partial \Delta F_S}{\partial x_i} = 0 \Rightarrow \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\partial |K \cdot F_S^{\text{calc}}|}{\partial x_i} = 0 \quad (\text{II.18})$$

En déterminant la structure brute, on obtient des valeurs approximatives pour les paramètres x'_i . Nous devons trouver l'ensemble des meilleures $\Delta x_i = x_i - x'_i$. Pour les valeurs initiales, nous avons :

$$\frac{\partial R}{\partial x_i} = \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\partial |K.F_S^{cal}|}{\partial x_i} \neq 0 \quad (\text{II.19})$$

Au premier ordre, il est possible d'écrire :

$$\Delta \left(\frac{\partial R}{\partial x_i} \right) = \sum_i \left[\frac{\partial}{\partial x_i} \left(- \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\partial |K.F_S^{cal}|}{\partial x_i} \right) \right] \cdot \Delta x_i = 0 \quad (\text{II.20})$$

Ce sont les solutions du système de N équations linéaires qui constituent les meilleurs x_i .

$$\alpha_{ij} = \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\partial |K.F_S^{cal}|}{\partial u_i} \cdot \frac{\partial |K.F_S^{cal}|}{\partial u_j}; y_i = \sum_S \omega_S \cdot \frac{\partial |K.F_S^{cal}|}{\partial u_j} \quad (\text{II.21})$$

Les équations normales du système s'écrivent : $\alpha_{ij} \cdot \Delta x_i = y_i$. La résolution de ce système implique l'inversion de la matrice symétrique :

$$\Delta x_i = (\alpha_{ij})^{-1} \cdot y_i \quad (\text{II.22})$$

Afin de simplifier le problème, on peut noter que chaque élément de la matrice α_{ij} correspond à la somme d'un produit de dérivées partielles ayant des signes aléatoires.

- **Facteur de fiabilité**

L'affinement est effectué à l'aide de la méthode des moindres carrés, qui ajuste les carrés des facteurs $F(hkl)$.

En comparant les valeurs de $F(hkl)$ calculés et observés, la précision des paramètres atomiques proposés peut être mesurée. Pour ce faire, on utilise le facteur de fiabilité R (pondéré) et R_ω (non pondéré). Une valeur de ce R inférieur indique un meilleur ajustement entre les paramètres atomiques proposés et les données expérimentales.

$$R = \sqrt{\frac{\sum (|F_{obs}|^2 - |F_{calc}|^2)^2}{\sum (|F_{obs}|^2)}} \quad (\text{II.23})$$

$$R_\omega = \sqrt{\frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{calc}|^2)^2}{\sum \omega (|F_{obs}|^2)}} \quad (\text{II.24})$$

F_{obs} : Facteur de structure observé ; F_{calc} : Facteur de structure calculé ; ω : est le facteur de pondération attaché à la mesure F_{obs} du facteur de structure donné par :

$$\omega = \frac{1}{[\sigma^2(F_{hkl}^2) + (a\rho)^2 + b\rho]} \quad (\text{II.25})$$

Où a et b sont des constantes.

Et

$$\rho = \frac{2F_{hkl}^2 + \text{Max}(F_{obs,0})}{3} \quad (\text{II.26})$$

Plus la concordance entre les F_{calc} et F_{obs} est meilleure plus les valeurs de R_1 et ωR_2 tendent vers zéro.

- ***L'estimation du facteur de variance de Goodness (GooF)***

Lorsqu'il s'agit de déterminer si le raffinement est significatif, le programme LSMF (least-Squares-Full-Matrix) utilise une autre méthode pour fournir des informations sur l'écart entre le modèle calculé et la structure réelle, à savoir le facteur GooF (Goodness of fit), qui, à son tour, complète le facteur R en donnant des indications supplémentaires sur la qualité d'un modèle atomique affiné.

Le facteur GooF (S) est défini par :

$$GooF = S = \sqrt{\frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{calc}|^2)^2}{n-p}} \quad (\text{II.27})$$

N : nombre de réflexions dans l'affinement ; p : nombre de paramètres affinés.

Un facteur GooF proche de 1 révèle un excellent ajustement, ce qui signifie que le modèle représente avec précision l'arrangement atomique du cristal et que l'affinement a été réussi.

- ***Synthèse de Fourier***

La détermination des coordonnées des atomes d'hydrogène se fait de manière théorique dans le cas des rayons X ou par synthèse de Fourier en raison du pouvoir de diffusion limité des atomes d'hydrogène. Cette synthèse différence de Fourier présente l'avantage spécifique que, malgré des phases légèrement erronées, une carte des différences permet de mettre en évidence les divergences du modèle de structure proposé par rapport à la réalité, telles que les atomes manquants, par exemple. Les coefficients de Fourier se définissent par :

$$\Delta F = F_{obs} - F_{calc} \quad (\text{II.28})$$

Où :

F_{calc} et F_{obs} sont les facteurs de structure calculé et observé.

Le calcul de la synthèse des différences demande d'utiliser les phases des F_{calc} obtenues grâce aux affinements et appliquées aux deux F_{obs} et F_{calc} , les coefficients de Fourier sont alors définis comme :

$$\Delta F = (|F_{obs}| - |F_{calc}| e^{i\varphi_{calc}}) \quad (\text{II.29})$$

φ_{calc} est la phase de facteur de structure calculé.

La fonction de synthèse différence s'exprime ainsi :

$$\Delta\rho = \rho_{obs} - \rho_{calc} = \rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} \Delta F_{hkl} e^{[-2\pi i(hx+ky+lz)]} \quad (\text{II.30})$$

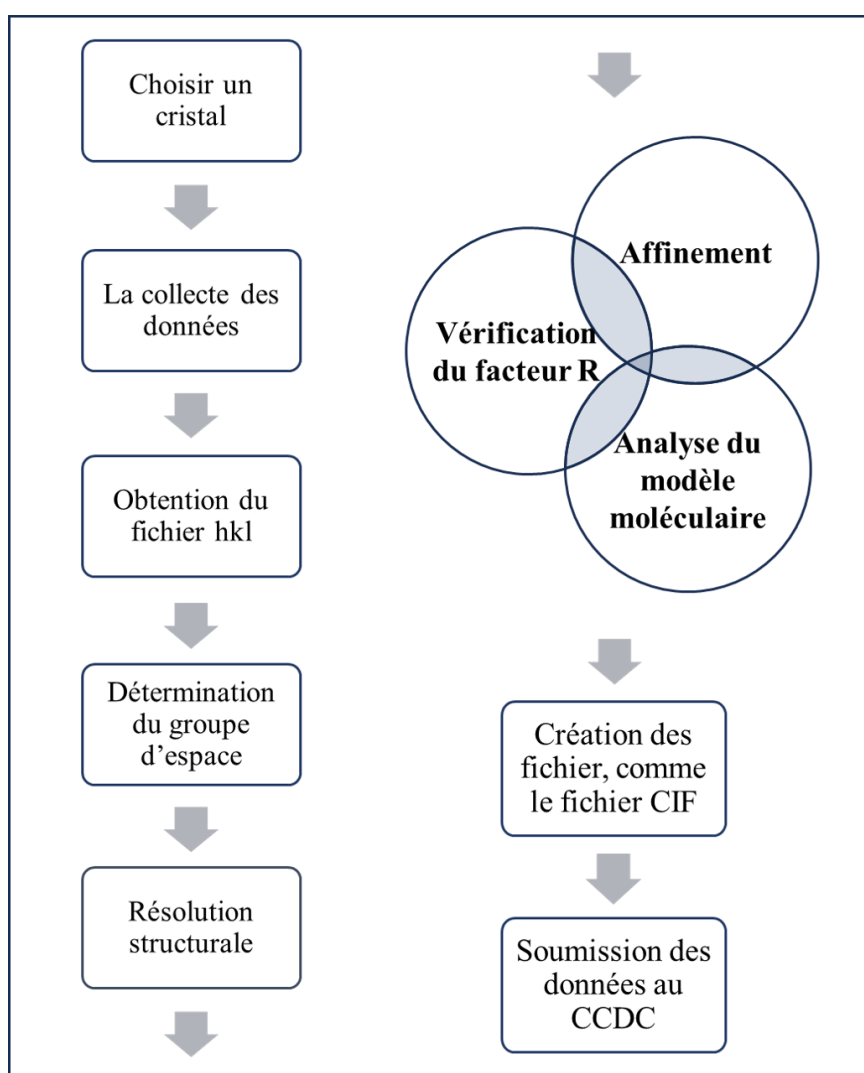


Figure II.8. Schéma décrivant les processus impliqués dans la cristallographie aux rayons X.

II.1.2. Spectroscopie infra-rouge

Une méthode de diagnostic destinée à identifier le type de liaisons chimiques au sein d'une molécule est la spectroscopie infrarouge. En effet, cette technique de caractérisation est très efficace

et fournit une multitude de détails microscopiques sur la conformation et les interactions potentielles des groupements moléculaires.

Un rayonnement électromagnétique dans la région centrale des longueurs d'onde de l'infrarouge ($2,5 \mu\text{m} < \lambda < 50 \mu\text{m}$) est appliqué à l'échantillon au cours de cette analyse. Une molécule existant dans le matériau est susceptible d'interagir avec le champ électrique créé par l'onde électromagnétique par l'intermédiaire de son moment dipolaire. Certaines liaisons vibrent et l'énergie de l'onde d'excitation qui les accompagne est absorbée lorsque la fréquence du champ et la fréquence de vibration du mode propre d'une molécule coïncident. Cette interaction fait vibrer certaines liaisons et absorbe l'énergie de l'onde excitée associée. Le type de liaisons, la masse des atomes impliqués et le milieu environnant du groupe examiné influencent la fréquence d'absorption du rayonnement.

Les spectres infrarouges produits par l'expérimentation sont souvent indexés par le nombre d'ondes ($\tilde{\nu}$) en cm^{-1} plutôt que par la longueur d'onde (λ) ou la fréquence (ν) et ils sont généralement mesurés entre 400 et 4000 cm^{-1} .

II.1.3. Spectroscopie résonance magnétique nucléaire

La spectrométrie par résonance magnétique nucléaire (RMN) fait appel aux caractéristiques magnétiques associées à certains noyaux atomiques, comme le noyau de l'atome d'hydrogène (^1H) et celui de l'atome de carbone (^{13}C).

En raison du spin nucléaire, qui est une charge tournante qui les fait ressembler à de minuscules aimants, les noyaux atomiques peuvent tous présenter des moments magnétiques nucléaires. Ce dernier est susceptible de prendre plusieurs orientations lorsqu'il est soumis à un champ magnétique externe. Ces orientations différentes représentent des niveaux d'énergie différents : une énergie faible, lorsque le moment magnétique est parallèle et dans le même sens du champ magnétique externe, et une énergie plus importante, lorsque le sens est opposé.

Le champ externe a un effet proportionnel sur l'écart d'énergie, ΔE , entre les deux états. Un rayonnement de fréquence (ν) avec $\Delta E = h\nu$ peut être absorbé pour provoquer le passage d'un niveau bas à un niveau élevé. Le noyau est considéré comme étant en résonance au moment de la transition.

Lorsqu'un champ magnétique externe est appliqué à une molécule, il affecte les spins nucléaires et fait circuler les électrons autour du proton dans une direction perpendiculaire au champ. Un champ magnétique interne est donc présent. Ce champ se rajoute au champ externe et appelé : phénomène de déblindage (unshielding), tandis que s'il s'oppose au champ externe, c'est le phénomène de blindage (shielding). Les pics d'absorption se déplacent davantage vers la droite du

spectre lorsque l'intensité du blindage augmente, et inversement en cas de déblindage. Le degré de blindage ou de déblindage est donc déterminé par l'environnement du proton, la structure chimique du composé et, surtout, l'existence de π ou d'électrons libres.

Les déplacements chimiques sont mesurés en parties par million (ppm) par rapport à un composé de référence standard. Le tétraméthylsilane (TMS) est choisi comme composé de référence. Chimiquement, il est inerte et ne réagit pas avec les composés analysés. Sa structure moléculaire symétrique comprend quatre groupes méthyle (CH_3) attachés à un atome de silicium central et son spectre présente un seul pic résultant de cette symétrie, ce qui facilite l'identification et l'intégration. Sur l'échelle RMN, ses signaux de protons apparaissent sous la forme d'un pic unique et net à 0 ppm. Cela indique que tous les autres signaux du spectre sont référencés par rapport au pic du TMS.

II.1.4. Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie UV-visible est une méthode qui mesure et observe l'énergie dans la bande spectrale UV-Vis (200-800 nm) en mesurant l'absorption ou la réflectance de la lumière. Elle examine les caractéristiques électroniques des molécules et des matériaux et est largement utilisée dans de nombreuses disciplines, telles que la chimie, la biologie et la science des matériaux. Cette technique fournit des informations importantes sur l'existence et la concentration de chromophores chargés d'absorber des longueurs d'onde lumineuses particulières. Grâce à l'étude de l'absorption ou de la réflexion des ondes lumineuses, les chercheurs peuvent obtenir des informations sur la composition chimique et la pureté des matériaux, ce qui fait de la spectroscopie UV-visible un instrument essentiel pour l'investigation et l'analyse.

En absorbant l'énergie des rayons ultraviolets ou visibles, les molécules ayant des électrons dans des liaisons σ ou π et des paires d'électrons non liées (n) peuvent exciter ces électrons vers des orbitales moléculaires de plus haute énergie. Les électrons passent de leur état fondamental à leur état excité à la suite de cette absorption d'énergie. L'énergie absorbée est alors équivalente à la différence d'énergie entre l'état fondamental et l'état excité. L'analyse du spectre d'absorption permet d'en apprendre beaucoup sur la structure électronique et les caractéristiques chimiques de la molécule.

II.2. Modélisation Moléculaire

Dans le cadre de la recherche et de la synthèse de nouvelles substances chimiques, l'approche de la modélisation moléculaire a évolué et joue aujourd'hui un rôle essentiel dans ces domaines. La modélisation moléculaire est une technique permettant à la fois de représenter les propriétés chimiques et les réactions, ainsi que la manipulation de modèles structuraux en deux ou trois

dimensions. Elle consiste à utiliser des méthodes de calcul théorique afin de déterminer la représentation de la géométrie et de la configuration atomique d'une molécule, ainsi que ses propriétés physico-chimiques. Cette méthode leur fait gagner du temps et des ressources en leur évitant de synthétiser et de tester des composés moins intéressants. En outre, elle offre une compréhension plus approfondie des mécanismes moléculaires, pouvant conduire les chercheurs à des découvertes et à des améliorations importantes dans de nombreux domaines, tels que la pharmacologie, la chimie des matériaux ... etc.

Modéliser une molécule consiste en principe à calculer la position des atomes qui la composent dans l'espace et à déterminer l'énergie de la structure qui en résulte. Une présentation qui se rapproche le plus de la réalité correspondra alors à une structure de plus basse énergie. On peut diviser les utilisateurs de la modélisation moléculaire en deux catégories :

- Ceux qui réalisent des calculs précis sur des petites molécules, comprenant généralement une centaine d'atomes.
- Ceux qui effectuent des méthodes plus approximatives permettant de déterminer la structure des macromolécules (Molécule de grande taille).

II.2.1. La mécanique quantique

Avec la mécanique quantique, la matière est décrite par un ensemble de noyaux atomiques entourés d'électrons. Ces derniers sont décrits de façon explicite par leur probabilité de se trouver en différents points de l'espace et sont représentés par des fonctions d'onde.

Les fondements du calcul quantique ont été établis par les premiers fondateurs de la mécanique quantique, dont Werner Heisenberg, et ont été consolidés par Erwin Schrödinger et sa célèbre équation [6].

II.2.2. Equation de Schrödinger

Le physicien autrichien Erwin Schrödinger a introduit en 1926 une équation destinée à déterminer la fonction d'onde d'un système. Cette équation décrit l'évolution d'un système dans le temps de N particules au niveau atomique et moléculaire, définies par leur position spatiale et est décrite par une fonction d'onde représentée par $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t)$ et elle est exprimé comme suit [6]:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t) \quad (\text{II.31})$$

Où

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t) \quad (\text{II.32})$$

$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t)$: la fonction d'onde de la particule à la position \vec{r} et au temps t ;

\hat{H} : l'opérateur Hamiltonien ;

$V(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t)$: l'énergie potentiel dans lequel la particule à la position \vec{r} et au temps t ;

i : l'unité imaginaire ;

\hbar : la constante de Planck réduite ($\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1,11265 \cdot 10^{-34} \text{J}^{-1} \text{C}^2 \text{m}^{-1}$) ;

∇^2 : l'opérateur Laplacien ($\nabla_k^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2}$).

Cette équation est connue sous le nom d'équation de Schrödinger dépendante du temps. C'est une équation différentielle du second ordre, qui comporte des dérivées en fonction du temps, et dont la résolution est un défi notable dans sa forme générale.

Selon certains cas simplifiés, comme ceux des atomes ou des molécules isolées, où les facteurs externes comme les champs invariants dans le temps, les fortes forces gravitationnelles ne sont pas pris en compte et les interactions entre les électrons et les spins nucléaires sont négligeables, les forces régissant le comportement du système ne sont pas dépendantes du temps. En d'autres termes, les particules subissent une énergie potentielle dépendant uniquement de leurs coordonnées spatiales et demeurant constante dans le temps en l'absence de perturbations externes. Les solutions de $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, t)$, peuvent être exprimées sous la forme :

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t) = \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t) e^{-iEt/\hbar} \quad (\text{II.33})$$

Où E représente l'énergie totale de système associée à la fonction d'onde $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$, qui s'obtient en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps :

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\Psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (\text{II.34})$$

L'hamiltonien du système composé de N noyaux et de n électrons s'exprime aussi de la manière suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_k^n \nabla_k^2 - \sum_k^n \sum_A^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kA}} + \frac{1}{2} \sum_k^n \sum_{k \neq L}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kL}} - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A^N \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \frac{1}{2} \sum_A^N \sum_B^N \frac{Z_A Z_B}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} \quad (\text{II.35})$$

$$H = T_e + V_{ne} + V_{ee} + T_n + V_{nn} \quad (\text{II.36})$$

e et m_e sont respectivement la charge de l'électron et sa masse ;

M_A : la masse du noyau A ;

r_{kA} : la distance séparant le $k^{\text{ième}}$ électron du $L^{\text{ième}}$ noyau ;

r_{kL} : la distance séparant le $k^{\text{ième}}$ électron du $L^{\text{ième}}$ électron ;

R_{AB} : la distance séparant les noyaux A et B dont les charges sont respectivement Z_A et Z_B ;

ϵ_0 : la constante de permittivité du vide, avec $4\pi\epsilon_0 = 1,11265 \cdot 10^{-10} J^{-1} C^2 m^{-1}$.

L'expression de l'hamiltonien est une somme de cinq termes :

- Energie cinétique des électrons (T_e) ;
- Energie d'attraction entre les électrons et les noyaux (V_{ne}) ;
- Energie de répulsion électrostatique entre électrons (V_{ee}) ;
- Energie cinétique des noyaux (T_n) ;
- Energie de répulsion électrostatique entre les noyaux (V_{nn}).

L'équation de Schrödinger ne peut être résolue de manière exacte que pour l'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes. Concernant les systèmes poly-électroniques, des méthodes d'approximation sont nécessaires dans le but de résoudre l'équation de Schrödinger approximativement.

II.2.3. Les approximations fondamentales

II.2.3.1. Approximation de Born-Oppenheimer

Les deux grands physiciens, Born et Oppenheimer [7] ont introduit une théorie révolutionnaire destinée à simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger au sein des systèmes moléculaires (poly-électronique). Leur approche, dite approximation de Born-Oppenheimer (BO), s'appuie sur une idée fondamentale : les énormes différences de masse et de comportement entre les électrons et les noyaux atomiques au sein d'une molécule. Les électrons sont alors bien plus légers que les noyaux atomiques, ce qui leur permet de circuler à des vitesses beaucoup plus rapides que les noyaux, qui sont considérés comme figés dans leur position instantanée. Les mouvements des électrons et des noyaux sont séparés, de sorte que la structure et le comportement électroniques peuvent être décrits sans avoir besoin de tenir compte en même temps de la dynamique des noyaux atomiques, ce qui permet de poser :

$$\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = \Psi_R(\vec{r}) \cdot \Phi(R) \quad (\text{II.37})$$

Où :

$\Psi(\vec{r}, \vec{R})$: la fonction d'onde totale avec n électrons et N noyaux ;

$\Psi_R(\vec{r})$: la fonction d'onde de la fonction d'onde électronique qui correspond à un ensemble de positions R de noyaux fixes, mais pas nécessairement à l'équilibre ;

$\Phi(R)$: la fonction d'onde nucléaire, elle décrit le mouvement des noyaux dans le champ électronique moyen ;

\vec{r} et \vec{R} : les coordonnées des électrons et des noyaux, respectivement.

L'hamiltonien de l'équation (II.35) est par conséquent réduit à un hamiltonien électronique :

$$H^e = -\frac{1}{2} \sum_k^n \nabla_k^2 - \sum_k^n \sum_A^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \frac{1}{2} \sum_k^n \sum_{k \neq L}^n \frac{1}{r_{kL}} \quad (\text{II.38})$$

Cette équation se compose principalement de termes cinétiques des électrons, des termes d'interaction électron-noyau et interaction électron-électron. La résolution de l'équation de Schrödinger concernant cet hamiltonien électronique, devient plus facile en raison de ces termes simplifiés et par la suite obtenir les fonctions d'onde des électrons. Une fonction d'onde électronique donnée est liée aux coordonnées nucléaires, c'est-à-dire, un changement de ces coordonnées nucléaires entraîne l'obtention de fonctions d'onde électroniques différentes. Ce lien dynamique entre les fonctions d'onde électroniques et les positions nucléaires met en évidence le concept de dépendance de la structure électronique vis-à-vis de l'arrangement et du mouvement des noyaux atomiques.

II.2.3.2. Approximation orbitale

La fonction d'onde électronique, désignée par Ψ_e ou simplement Ψ , dépend des coordonnées des électrons dans le système.

En 1928, Douglas Hartree [8] a développé l'approximation orbitale et elle repose sur l'idée de séparer la fonction d'onde multiélectronique $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$ en un produit de 2n fonctions d'onde mono-électroniques. Chaque fonction d'onde mono-électronique correspond à un seul électron dans le système (elle ne dépend que des coordonnées d'un électron) et est souvent appelée "orbitale moléculaire" de sorte que :

$$\Psi(1, 2, \dots, 2n) = \Phi_1(1) \cdot \Phi_2(2) \dots \Phi_{2n}(2n) = \prod_{i=1}^{2n} \Phi_i(i) \quad (\text{II.39})$$

Où

L'indice i désigne l'orbitale i .

$2n$: généralement considéré en tant que nombre pratique d'électrons ;

Ψ : une fonction de $(2n) \times 3$ variables, puisque chaque électron est décrit par trois coordonnées spatiales dans un espace à trois dimensions et qu'il y a $2n$ électrons dans le système.

Ce qui caractérise l'approximation orbitale, c'est qu'elle suppose que le comportement de chaque électron du système peut être considéré indépendamment des autres électrons, c'est pour cela elle est aussi appelée approximation "des électrons indépendants". En effet, ici chaque électron "ressent" l'influence des autres électrons dans le système, mais en moyenne. En d'autres termes, l'électron i n'interagit pas avec les autres électrons, mais avec un potentiel moyen généré par les autres électrons.

Les systèmes poly-électroniques ne peuvent pas encore être décrits à l'aide de la fonction d'onde représentée dans l'équation précédente (II.39), car il est impossible de différencier un électron d'un autre quand ils se trouvent dans le même état quantique. Par conséquent, pour décrire complètement un système poly-électronique, il faut tenir compte de cette indiscernabilité des électrons et le principe d'exclusion de PAULI qui énonce que deux fermions identiques (particules ayant un spin demi-entier, comme les électrons) ne peuvent pas occuper le même état quantique.

L'intégration de ces principes lors de la description d'un système polyélectronique nécessite de s'assurer que la fonction d'onde totale du système répond à l'exigence d'antisymétrie concernant la permutation des coordonnées des électrons dans l'espace de position et de spin. Cette antisymétrie assure que deux électrons ne puissent pas occuper le même état quantique, conformément aux exigences du principe d'exclusion de PAULI [9]. La permutation de deux électrons produit, par exemple :

$$\Psi(1,2, \dots, i, \dots, k \dots 2n) = -\Psi(1,2, \dots, k, \dots, i \dots 2n) \quad (\text{II.40})$$

Cependant, ces principes n'ont pas été respectés dans la formulation de la fonction d'onde de Hartree. En effet, dans cette approche, tout électron est considéré comme occupant une seule spin-orbital, sans prendre en compte le fait que les électrons de même spin et de même énergie doivent absolument éviter de se trouver dans le même état quantique.

Des méthodes avancées, telles que la théorie Hartree-Fock, introduisant une généralisation de la fonction d'onde appelée "déterminant de Slater", sont employées dans le but de rendre compte de

l'indiscernabilité des électrons et du principe d'exclusion de PAULI. Ce déterminant se compose de n spin-orbitaux [10,11], dans lesquels $2n$ correspond au nombre d'électrons dans le système.

$$\Psi(1,2, \dots, 2n) = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(X_1) & \Phi_2(X_1) & \dots & \Phi_{2n}(X_{2n}) \\ \Phi_1(X_2) & \Phi_2(X_2) & \dots & \Phi_{2n}(X_{2n}) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Phi_1(X_{2n}) & \Phi_2(X_{2n}) & \dots & \Phi_{2n}(X_{2n}) \end{vmatrix} \quad (\text{II.41})$$

Où

Les variables X_i sont les coordonnées de l'espace et du spin ;

$\frac{1}{\sqrt{2n!}}$ est le facteur de normalisation ;

$\Phi_i(X_i)$ sont les orbitales de spin orthonormées.

La nature antisymétrique du déterminant de Slater est un facteur important. Lorsque les positions de deux électrons sont échangées, cela consiste à intervertir deux lignes (ou colonnes) du déterminant, entraînant ainsi un changement de l'ordre des spin-orbitales. Il en résulte alors un changement de signe de tout le déterminant, afin que la fonction d'onde totale soit conforme à la condition d'antisymétrie.

Par ailleurs, les spin-orbitales Φ_i devant être différents les uns des autres, cette condition est essentielle pour le fonctionnement correct du déterminant de Slater. En effet, en tentant d'évaluer le déterminant avec deux lignes (ou colonnes) identiques (deux spin-orbitaux identiques), il en ressort un déterminant ayant une valeur nulle. C'est pourquoi il est indispensable que chaque spin-orbital constitue un état quantique unique si on veut éviter une annulation du déterminant.

II.2.4. La méthode de Hartree-Fock

En partant de l'hamiltonien électronique, donné par l'équation (II.38) ainsi que la forme de l'équation de la fonction d'onde (II.41), la méthode des variations permet de trouver l'énergie électronique effective. Cette méthode a pour but de trouver la fonction d'onde appropriée en minimisant l'énergie électronique effective par rapport à divers paramètres de la fonction d'onde. À cet égard, Fock et Slater ont fait des contributions significatives en développant les fameuses équations de Hartree-Fock [12].

En appliquant les équations de Hartree-Fock aux systèmes dont la couche électronique est fermée (sans électron célibataire), ces équations deviennent plus simples et s'intéressent principalement aux orbitales spatiales désignées par Φ . Ici, la notion de spin intervient principalement

lors du remplissage de ces orbitales spatiales, étant donné que chaque orbitale ne peut accueillir que deux électrons de spins opposés, conformément au principe d'exclusion de Pauli. Cette disposition de deux électrons par orbitale respecte le principe "aufbau", selon lequel les électrons sont placés en premier dans les orbitales les moins énergétiques, afin que la complémentarité en termes de spin soit maintenue.

$$F_i(1)\Phi_i(1) = \varepsilon_i\Phi_i(1) \quad (\text{II.42})$$

Avec : ε_i est l'énergie de l'orbitale i et F_i est l'opérateur de Fock donné par :

$$F_i = h(1) + \sum_j [2J_j(1) - K_j(1)] \quad (\text{II.43})$$

D'où le terme $h(1)$ est l'opérateur pour un électron qui tient compte du mouvement de l'électron et des interactions électron-noyau :

$$h(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (\text{II.44})$$

Le terme J_j est l'opérateur de Coulomb à qui correspond l'intégrale de Coulomb :

$$J_j = \int \Phi_j^* \frac{1}{r_{12}} \Phi_j(1) d\tau_{12} \quad (\text{II.45})$$

Et K_j étant l'opérateur d'échange correspondant à l'intégrale d'échange suivante :

$$K_j = \int \Phi_j^* \frac{1}{r_{12}} \Phi_j(2) d\tau_{12} \quad (\text{II.46})$$

L'intégrale de Coulomb est pour sa part une représentation mathématique de l'interaction électrostatique qui a lieu entre deux électrons sous l'effet de leurs charges électriques, tandis que l'intégrale d'échange est liée à la nécessité pour la fonction d'onde du système d'être antisymétrique du fait du principe d'exclusion de Pauli. L'énergie électronique totale d'un système moléculaire résulte de toutes les interactions entre les électrons, y compris les intégrales de Coulomb et d'échange, ainsi que d'autres termes. Le calcul de cette énergie consiste à additionner toutes les orbitales moléculaires occupées et elle est écrit selon le principe des couches fermées.

$$E = 2 \sum_{j=1}^n I_j + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (\text{II.47})$$

Où

$$I_j = \int \Phi_j(1) \left(-\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \frac{Z}{r_j} \right) \Phi_j(1) d\tau_{12}$$

$$J_{ij} = \int \Phi_i^*(1)\Phi_j^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_i(1)\Phi_j(2) d\tau_{12}$$

$$K_{ij} = \int \Phi_i^*(1)\Phi_j^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_i(2)\Phi_j(1) d\tau_{12}$$

Ces équations sont en fait un ensemble d'équations intégrales-différentielles couplées qui ne peuvent se résoudre que de manière itérative. Le couplage dans ces équations est dû au fait que les intégrales J_{ij} et K_{ij} font partie des fonctions d'onde ou des orbitales Φ_i et Φ_j . Ce couplage suppose que le calcul de l'orbitale Φ_i à une étape donnée est fonction des résultats obtenus pour les autres orbitales Φ_j . Dans l'équation (II.43), la détermination de Fock $F_i(1)$ demande des informations sur les autres orbitales Φ_j . C'est pourquoi, pour résoudre les équations de Hartree-Fock, un ensemble d'orbitales d'essai est sélectionné. L'opérateur de Fock est alors construit à partir de ces orbitales, et l'équation (II.42) est résolue itérativement pour donner un nouvel ensemble d'orbitales. Ce processus est désigné sous le nom de méthode du champ auto cohérent (SCF = Self Consistent Field) [13].

La méthode SCF est dite "auto cohérente" par le fait que les itérations se succèdent tant que le champ électrostatique subi par un électron soit stationnaire.

Ces équations de Hartree-Fock s'interprètent en fait comme des équations de Schrödinger pour des électrons qui se déplacent dans le champ électrique généré par les noyaux atomiques et les autres électrons dans le système. En résolvant ces équations, on obtient les énergies d'un seul électron, souvent appelées énergies monoélectroniques (ϵ_i), liées aux fonctions propres correspondantes, qui sont les spin-orbitales.

II.2.5. Approximation LCAO-MO

La méthode L.C.A.O. (Linear Combination of Atomic Orbitals) proposée par Mulliken [14], est destinée à comprendre la manière dont les orbitales moléculaires sont construites à partir des orbitales atomiques. Ces dernières sont des fonctions d'onde représentant le comportement des électrons entourant les atomes individuels. Cette méthode établit qu'il est possible d'exprimer chaque orbitale moléculaire comme étant une combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

Hall [15] et Roothaan [16] ont réalisé que les équations intégral-différentielles pouvaient être reformulées en un système d'équations algébriques par l'introduction d'un ensemble de fonctions spatiales, et peuvent ensuite se résoudre grâce à la méthode matricielle [15]. On appelle le nouvel ensemble d'équations, issu de cette approximation, les équations de Hartree-Fock-Roothaan.

Le choix d'une base d'orbitales atomiques (souvent appelée χ_μ) est nécessaire pour appliquer cette approche. La base d'orbitales atomiques χ_μ possède une dimension représentée par M . Le calcul

de l'O.M. se résume donc à déterminer les coefficients $C_{\mu i}$. Le déterminant de Slater, solution de l'équation à $2n$ électrons à couches fermés, est construit à partir des n orbitales moléculaires $\Phi_i(\mathbf{r})$ de plus basse énergie. Les O.M. sont alors exprimées comme des combinaisons linéaires de ces fonctions spatiales mono-électroniques atomiques :

$$\Phi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^m C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (\text{II.48})$$

Les $C_{\mu i}$ sont les coefficients des orbitales moléculaires développées sur les fonctions de base, qui correspondent elles-mêmes à des orbitales atomiques centrées sur les atomes de la molécule, identifiées par leurs symboles correspondant aux atomes en question. En théorie, ce développement est infini, mais en pratique, le nombre des orbitales atomiques qui peuvent être incluses est limité. Il est important de souligner que les orbitales atomiques ne sont pas nécessairement les orbitales auto-cohérentes d'atomes isolés. Elles sont plutôt considérées comme un ensemble de base pratique pour la construction d'orbitales moléculaires. Ces derniers sont obtenus à l'aide de la méthode LCAO-MO. Par cette méthode, les orbitales sont délocalisées sur l'ensemble de la molécule et pour cette raison elles s'appelleront « orbitales moléculaires ».

Les changements, appliqués aux équations de Hartree-Fock, mènent aux équations de Hartree-Fock-Roothan :

$$\sum_{\mu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \varepsilon_i \sum_{\mu} S_{\mu\nu} C_{\nu i} \quad (\text{II.49})$$

$$\sum_{\mu} [F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}] C_{\nu i} = 0 \quad (\text{II.50})$$

$i = 1, 2, \dots, m$ étant les coefficients des orbitales moléculaires, et $\mu = 1, 2, \dots, m$ étant les coefficients des orbitales atomiques.

En effet, la précision des résultats et le temps de calcul sont déterminants dans le choix de la base formée par les orbitales atomiques χ_{μ} .

Plus simplement, on peut écrire ce système d'équations comme suit :

$$[F_{11} - \varepsilon_i S_{11}]C_{1i} + [F_{12} - \varepsilon_i S_{12}]C_{2i} + \dots + [F_{1m} - \varepsilon_i S_{1m}]C_{mi} = 0$$

$$[F_{21} - \varepsilon_i S_{21}]C_{1i} + [F_{22} - \varepsilon_i S_{22}]C_{2i} + \dots + [F_{2m} - \varepsilon_i S_{2m}]C_{mi} = 0$$

$$[F_{31} - \varepsilon_i S_{31}]C_{1i} + [F_{32} - \varepsilon_i S_{32}]C_{2i} + \dots + [F_{3m} - \varepsilon_i S_{3m}]C_{mi} = 0$$

...

$$[F_{m1} - \varepsilon_i S_{m1}]C_{1i} + [F_{m2} - \varepsilon_i S_{m2}]C_{2i} + \dots + [F_{mm} - \varepsilon_i S_{mm}]C_{mi} = 0$$

Sa résolution se fait en annulant un déterminant construit sur les m équations à $m+1$ inconnues (les coefficients $C_{\mu i}$ et ε_i relatifs), lequel conduit ainsi à l'équation séculaire du système étudié.

$$\begin{vmatrix} F_{11} - \varepsilon_i S_{11} & F_{12} - \varepsilon_i S_{12} & \dots & F_{1m} - \varepsilon_i S_{1m} \\ F_{21} - \varepsilon_i S_{21} & F_{22} - \varepsilon_i S_{22} & \dots & F_{2m} - \varepsilon_i S_{2m} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ F_{m1} - \varepsilon_i S_{m1} & F_{m2} - \varepsilon_i S_{m2} & \dots & F_{mm} - \varepsilon_i S_{mm} \end{vmatrix} = 0 \quad (\text{II.51})$$

Le système est sous forme d'équations algébriques qui peut aussi s'écrire sous la forme matricielle suivante :

$$FC = SC\varepsilon \quad (\text{II.52})$$

Il s'agit de résoudre un déterminant, généralement appelé déterminant séculaire, et d'en trouver les racines (ε_i) représentant les énergies orbitales. Après avoir déterminé les valeurs ε_i , celles-ci sont successivement injectées dans les équations de Hartree-Fock-Roothaan et les coefficients ($C_{\mu i}$) correspondants sont calculés, complétant l'itération du champ autoconsistant (SCF).

II.2.6. Fonctions de base

Les méthodes ab initio en chimie quantique constituent un bon moyen pour obtenir des informations très précises sur les systèmes moléculaires grâce à la solution de l'équation de Schrödinger, sans avoir recours à des paramètres de lissage ou à des données expérimentales. Une approximation inhérente aux méthodes ab initio est toutefois la mise en place d'un ensemble de fonctions de base.

La combinaison linéaire des fonctions mono-électroniques (orbitales atomiques) définit les orbitales moléculaires de Hartree-Fock (Equation II.48). Ces fonctions, souvent appelées fonctions de base ou orbitales atomiques, ont une influence considérable sur la précision et l'efficacité des calculs. Leur choix nécessite en effet un compromis délicat : celui de la qualité des résultats et celui de la rapidité des calculs.

Deux grands types de fonctions de base, sont communément employés dans les calculs de structure électronique :

- ♣ Les orbitales de type Slater (STO = Slater Type Orbitals) [17].
- ♣ Les orbitales de type Gaussienne (GTO = Gaussian Type Orbitals) [18].

II.2.6.1. Les orbitales de type Slater (STO)

Les STO sont construits à partir d'une partie radiale décrivant l'extension radiale de l'orbite et d'une partie angulaire décrivant la forme de l'orbite (Equation II.53).

$$\Phi_{\zeta,n,l,m}(\vec{r}, \theta, \varphi) = N \cdot r^{(n-1)} e^{(-\zeta r)} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (\text{II.53})$$

La partie radiale $r^{(n-1)} e^{(-\zeta r)}$ dépend de la distance r par rapport à l'origine de la fonction de base (généralement l'emplacement du noyau), ζ est l'exposant orbital (en grec : zêta) et n est le nombre quantique principal. La partie sphérique Y_{lm} dépend du nombre quantique angulaire l et du nombre quantique magnétique m . La constante de normalisation N est choisie de telle sorte que l'intégrale sur le carré de la fonction de base donne l'unité. Si l'on prend l'exemple d'une orbitale 1s, la partie sphérique ainsi que le facteur r^{n-1} sont égaux à l'unité et, après avoir évalué la constante de normalisation, on obtient :

$$\Phi_{1s} = \left(\frac{\zeta_{1s}^3}{\pi} \right) e^{(-\zeta_{1s} r)} \quad (\text{II.54})$$

Signalons qu'un STO n'a pas de nœuds radiaux contrairement à ce que l'on pourrait attendre de la description d'une orbitale atomique. Par conséquent, ces nœuds seront introduits grâce à des combinaisons linéaires de STO. Ces derniers ne sont pas très utiles pour les calculs de structure électronique, car les intégrales de deux électrons sur les STO sont très difficiles à calculer.

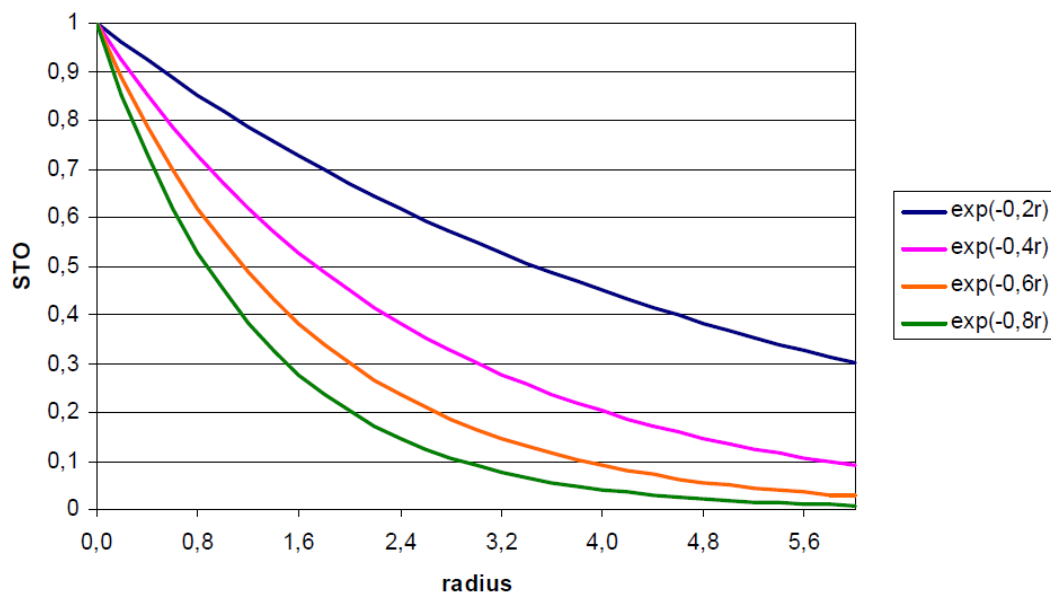


Figure II.9. Les orbitales de type Slater (STO).

II.2.6.2. Les orbitales de type Gaussienne ou GTO

Les GTO sont également construits à partir d'une partie radiale et d'une partie sphérique, mais la partie radiale dépend désormais différemment de r (Equation II.55) :

$$g = N \cdot e^{(-\alpha r^2)} x^a \cdot y^b \cdot z^c \quad (\text{II.55})$$

L'extension radiale est proportionnelle à $e^{(-\alpha r^2)}$, α étant l'exposant. La constante de normalisation N a la même fonction que pour les STO. La partie sphérique est maintenant exprimée par les coordonnées cartésiennes x , y et z en puissances de a , b et c , respectivement. La somme de ces exposants $L=a+b+c$ est utilisée pour définir le moment angulaire des fonctions de base : type s ($L=0$), type p ($L=1$), type d ($L=2$), type f ($L=3$), type g ($L=4$) Pour une simple fonction gaussienne représentant une orbitale de type $1S$, nous obtenons :

$$g = \left(\frac{2\alpha_{1s}}{\pi}\right)^{3/4} \cdot e^{(-\alpha r^2)} \quad (\text{II.56})$$

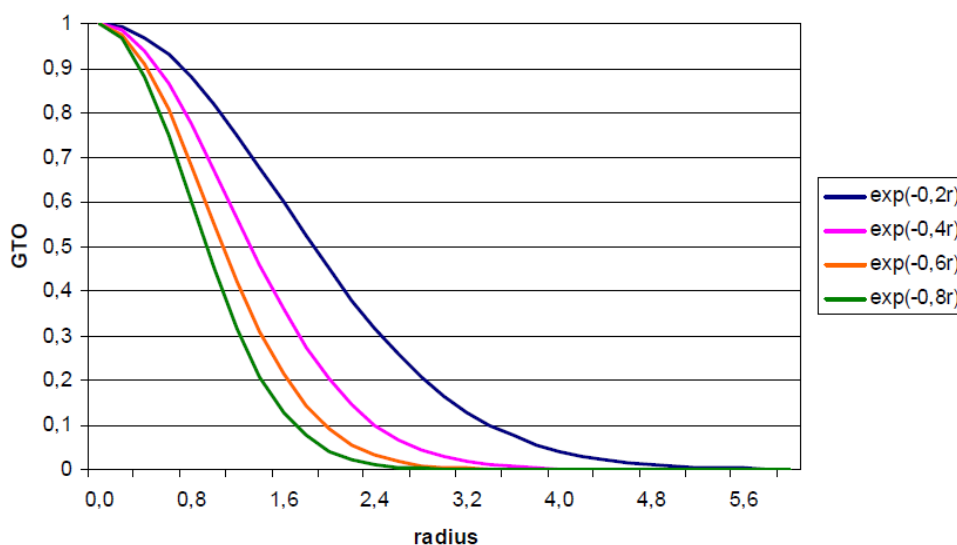


Figure II.10. Les orbitales de type Gaussienne (GTO).

Les orbitales de type gaussien sont très utiles pour les calculs de structure électronique, car les intégrales de deux électrons sur les GTO ne sont pas difficiles à calculer. Les GTO présentent l'avantage que toutes les intégrales nécessaires aux calculs LCAO peuvent être réalisées à l'aide de formules simples [18].

Enfin, une comparaison entre les STO et les GTO : Il existe deux différences majeures (i) le comportement pour $r = 0$ et pour (ii) $r = \infty$. Le STO présente une pointe à $r = 0$ alors que le GTO a un

comportement incorrect au niveau du noyau. En outre, les GTO diminuent rapidement lorsque l'électron s'éloigne du noyau.

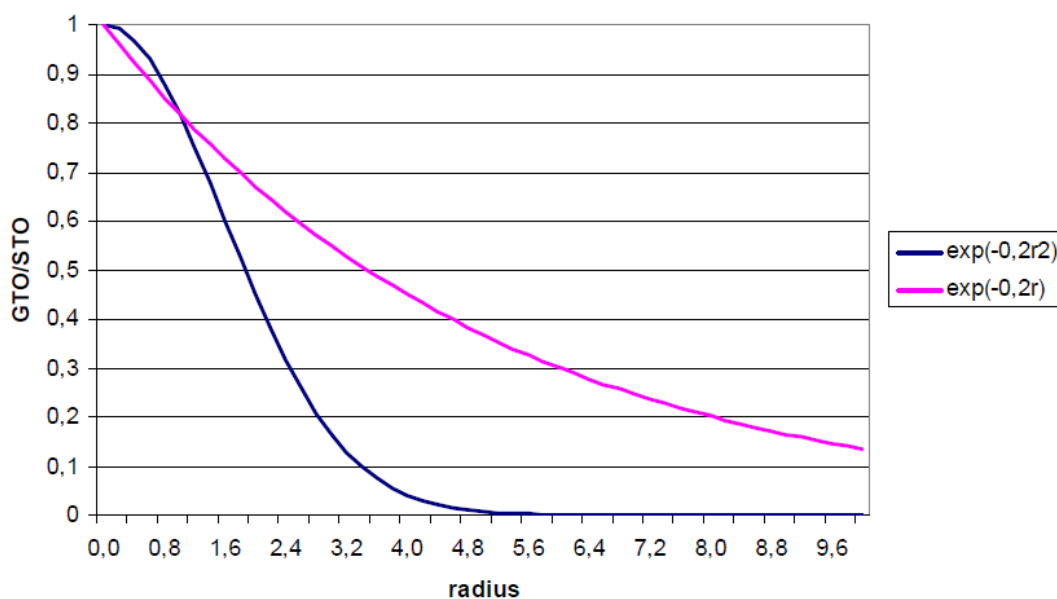


Figure II.11. STO vs GTO.

II.2.6.3. Orbitales contractées de type gaussien

Les fonctions gaussiennes simples telles que décrites par l'équation (II.55) ne sont pas bien adaptées pour décrire l'extension spatiale et les caractéristiques des nœuds des orbitales atomiques. Pour résoudre ce problème, les fonctions de base sont décrites comme une somme (une "contraction") de plusieurs fonctions gaussiennes (promotives).

Les orbitales atomiques de Slater (STO) sont alors, en pratique approximées à partir d'une combinaison de plusieurs orbitales gaussiennes (GTO). Le modèle de base le plus simple se nomme : STO-3G, dite aussi « ensemble de base minimale ». Elle signifie qu'une orbitale de type Slater sera représentée par trois fonctions gaussiennes. En effet, cette base minimale STO-3G fait intervenir trois fonctions gaussiennes pour approximer chacune des orbitales de Slater.

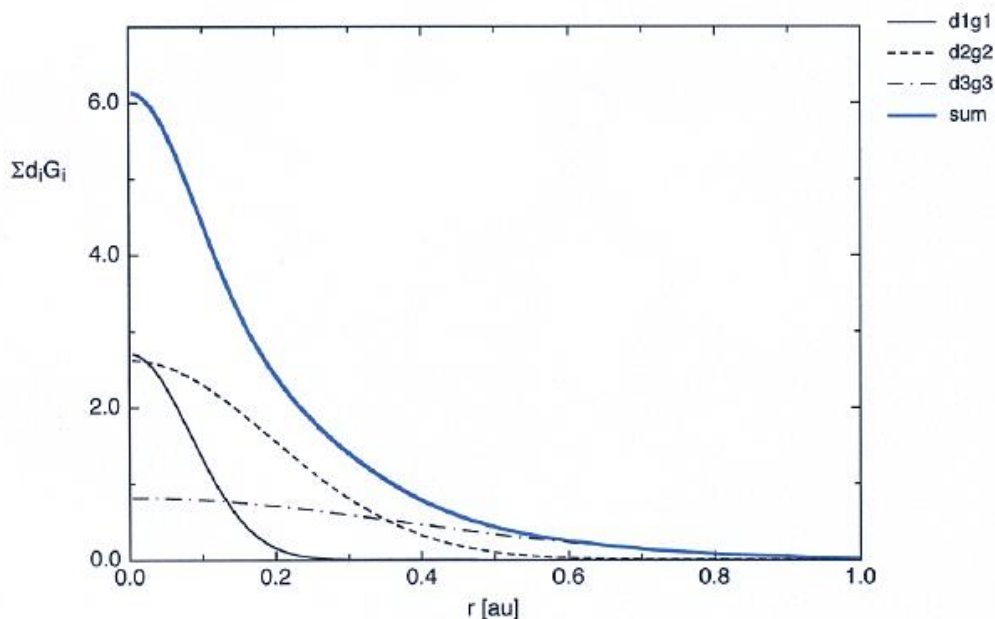


Figure II.12. L'orbitale 1S du carbone (STO-3G).

Cette base fournit une excellente description de la densité électronique pour les distances assez éloignées du noyau ($r \rightarrow \infty$), tandis que la description du comportement de la fonction d'onde précise proche du noyau ($r \rightarrow 0$) est plutôt médiocre. C'est pourquoi plusieurs bases gaussiennes élargies ont été développées. Celles-ci se différencient par le nombre de fonctions contractées et les coefficients de contraction. Une fonction gaussienne contractée (CGTO) est une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTO).

Il est également intéressant d'examiner les orbitales de valence basées sur la Split-Valence - SV- lesquelles sont construites uniquement en augmentant le nombre de fonctions dans la couche de valence et en conservant seulement une fonction de chaque type de symétrie aux niveaux centraux.

En fin de compte, ce sont les fonctions de polarisation qui améliorent la qualité des résultats ; en effet, ces fonctions décrivent la déformation du nuage d'électrons au regard de la symétrie sphérique de l'atome.

De ce fait, on appelle bases de Pople [19,20] les bases de type "Split Valence" définies par :

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

avec n le nombre de primitives correspondant aux orbitales internes et i, j, k le nombre de primitives correspondant aux orbitales de valence.

A titre d'exemple, la base 3-21G représente une base Split Valence-Double Zeta (SV-DZ), dans laquelle chaque orbitale atomique des couches internes s'exprime par une combinaison linéaire de 3 gaussiennes. Les orbitales de la couche de valence se divisent pour leur part en deux parties : les orbitales proches du noyau étant décrites par une contraction de deux primitives, et celles qui sont éloignées par une primitive gaussienne unique.

La base 6-311G correspond à une base Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ) qui exprime les orbitales du noyau (couches internes) par une contraction de 6 primitives gaussiennes. Les orbitales de la couche de valence divisée (split-valence) sont respectivement exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives.

Le traitement des molécules par des fonctions de base issues d'un calcul atomique demeure insatisfaisant, même en optimisant à nouveau les exposants. Il faut en effet prendre en compte les déformations du nuage électronique et les distorsions causées par l'environnement que subissent les atomes dans une molécule. Pour tenir compte de ce phénomène, on introduit dans la base atomique des fonctions supplémentaires, appelées fonctions de polarisation. Cette addition de fonctions est très importante pour mieux décrire des grandeurs comme l'énergie de dissociation et les moments dipolaires ... etc. Ces fonctions améliorent la flexibilité de la base en prenant en compte la déformation des orbitales de valence lorsque la molécule est déformée. Ces orbitales sont de type p pour l'hydrogène ; d, f et g pour les atomes de 2^{ème} et 3^{ème} période, ...etc. Pour trouver les états de transition, les orbitales de polarisation, c'est-à-dire les OA dont le nombre quantique l est supérieur à celui des OA de valence, sont très utiles. Lors d'une réaction, des liaisons sont cassées et d'autres sont créées. Donc, la description des déformations du nuage électronique est essentielle.

Une autre catégorie de fonctions devient cruciale dans la base orbitale atomique au moment où les phénomènes physiques étudiés exigent une description approfondie de l'espace situé au-delà des orbitales de valence, souvent désigné sous le nom d'espace diffus. Ces fonctions, appelées fonctions diffuses, servent à élargir le nuage électronique et à donner une représentation précise de la distribution des électrons au-delà des orbitales de valence. En particulier, les fonctions diffuses s'avèrent indispensables pour les espèces comportant des doublets libres et les espèces chargées (anions). Leur présence est signalée par un signe plus (+), alors que les orbitales de polarisation sont signalées par un astérisque (*). À titre d'exemple, le "6-31G*" désigne un ensemble de base SV-DZ 6-31G comportant des orbitales de polarisation sur les atomes lourds. D'autre part, "6-311++G**" ou bien "6-311G(d,p)" correspond à un ensemble de base Split-Valence Triple-Zeta 6-311G comprenant des orbitales diffuses pour tous les atomes (lourds et légers) et des orbitales de polarisation d et p sur

les atomes lourds et les hydrogènes, respectivement. Ces notations systématiques ont pour but de préciser les caractéristiques de l'ensemble de base et de répondre efficacement au besoin de représentations exactes dans les régions excédant les orbitales de valence, surtout dans le cas d'espèces moléculaires chargées ou complexes.

II.2.7. Théorie de la fonctionnelle de la densité

Dans les annales de l'histoire scientifique, les pionniers Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) ont formulé l'énergie comme une fonction de la densité, à partir du modèle d'un gaz uniforme d'électrons n'interagissant pas entre eux. Le principal objectif de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) consiste à identifier les fonctionnelles capables d'établir des liens entre la densité des électrons et l'énergie. L'origine véritable de la DFT remonte aux théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964. Ces théorèmes ont défini une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et la densité électronique correspondante.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory = DFT) se concentrent sur une entité distincte : la densité électronique, qui désigne le nombre d'électrons par unité de volume dans un état donné du système électronique [21]. En effet, Pierre Hohenberg et Walter Kohn ont développé une solution révolutionnaire : une densité d'électrons singulière ne comportant que trois variables, peu importe le nombre d'électrons. Cette densité électronique est non seulement une construction théorique, mais aussi une observable physique capable d'être mesurée par des techniques telles que la diffraction des rayons X.

$$\rho(\vec{r}) = n \int |\Psi_i(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)|^2 d\vec{r}_n \quad (\text{II.57})$$

Dans ce modèle, l'énergie est définie comme étant une fonctionnelle (une fonction de fonction) de la densité électronique, et exprimée par $E[\rho]$. Sa recherche nécessite l'application de la méthode du champ auto-consistant (SCF).

La formulation DFT tire sa justification des deux théorèmes de Hohenberg-Kohn (H-K), lesquels font le lien entre des systèmes de n électrons qui n'interagissent pas dans un potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$ et la densité électronique du système réel.

L'hamiltonien caractérisant le système de n électrons est défini comme suit :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{e-e} + V_{ext}(\vec{r}) \quad (\text{II.58})$$

Selon le *premier théorème de Hohenberg-Kohn* [21], une fois que la densité électronique d'un système est connue dans un potentiel externe V_{ext} spécifié, son hamiltonien peut être déterminé de

manière unique. Par conséquent, la connaissance de l'énergie et de la fonction d'onde de l'état fondamental devient possible. Autrement dit, on peut déduire l'ensemble des propriétés et de l'énergie du système si l'on connaît la densité électronique de l'état fondamental, en transformant ainsi l'approche en une fonctionnelle de la densité :

$$E_0 = E[\rho_0(\vec{r})] \quad (\text{II.59})$$

Le deuxième théorème Hohenberg-Kohn [21] postule que l'énergie de l'état fondamental correspond au minimum de la fonction $E[\rho]$:

$$E[\rho] \geq E_0$$

$$E_0 = \min E[\rho(\vec{r})] \quad (\text{II.60})$$

La fonctionnelle d'énergie totale est décrite par Hohenberg et Kohn de la manière suivante :

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{e-e}[\rho] + \int V(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad (\text{II.61})$$

Où :

$T[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie cinétique ;

$V_{e-e}[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie de répulsion électron-électron ;

V correspond au potentiel créé par les noyaux.

Ces théorèmes de Hohenberg et Kohn mettent en évidence le fait que la fonctionnelle $E[\rho]$ existe, sans en fournir une forme analytique. Le problème se résume à trouver une expression approximative. En effet, l'expression de la fonctionnelle $E[\rho]$ fait intervenir la contribution cinétique T_0 d'un système d'électrons qui n'interagit pas et la contribution coulombienne d'un système classique et qui demeurent insaisissables :

$$E[\rho] = T_0[\rho] + \int V(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_i)\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r}_i d\vec{r}_j + E_{XC}[\rho] \quad (\text{II.62})$$

La fonctionnelle $E_{XC}[\rho]$ appelée la fonctionnelle d'échange-corrélation, elle regroupe les effets de l'échange et de la corrélation, comprenant les contributions cinétiques associées à l'interaction entre les électrons.

$$E_{XC}[\rho] = T[\rho] - T_0[\rho] + V_{e-e}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_i)\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r}_i d\vec{r}_j \quad (\text{II.63})$$

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

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_0}{\delta \rho(\vec{r})} + V(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r} + \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \lambda \quad (\text{II.64})$$

Par la suite, l'approche développée par Walter Kohn et Lu Jeu Sham [22] nous permet de résoudre l'équation qui régit un système d'électrons sans interaction soumis à un potentiel externe V^* .

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_0}{\delta \rho(\vec{r})} + V^*(\vec{r}) = \lambda \quad (\text{II.65})$$

La comparaison des deux équations précédentes :

$$V^*(\vec{r}) = V(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r} + \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{II.66})$$

On connaît la solution de (II.65) qui correspond à la densité calculée à partir des orbitales déterminées par l'équation suivante :

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V^*(\vec{r}) \right) \Phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \Phi_i(\vec{r}) \quad (\text{II.67})$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n |\Phi_i(\vec{r})|^2 \quad (\text{II.68})$$

L'équation (II.64) est traitée en remplaçant le système d'électrons en interaction par un ensemble hypothétique d'électrons sans interaction évoluant dans un potentiel externe effectif $V^*(\mathbf{r})$. Les équations auto-cohérentes qui en résultent présentent une structure qui rappelle les équations de Hartree-Fock. Toutefois, la principale différence réside dans l'inclusion de la densité électronique totale du système dans les termes d'interaction entre les électrons. Les orbitales de Kohn-Sham (Φ_i) et les énergies correspondantes (ε_i) jouent un rôle essentiel dans la détermination de la densité $\rho(\mathbf{r})$.

Pour effectuer des calculs en théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), la connaissance de l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho]$ est une condition préalable essentielle. Cette énergie peut être décomposée en deux composantes distinctes, à savoir l'énergie d'échange et l'énergie de corrélation.

$$E_{XC}[\rho] = E_X^{HF}[\rho] + E_C[\rho] \quad (\text{II.69})$$

Il existe de nombreux types de fonctionnelles, et les recherches en cours ne cessent d'introduire de nouveaux développements. Deux approximations fondamentales sont particulièrement remarquables :

- ♣ Approximation de la densité locale (LDA) ;
- ♣ Approximation du gradient généralisé (GGA).

II.2.7.1. L'approximation de la densité locale (LDA)

La fonctionnelle LDA se définit comme suit :

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} = \int \varepsilon_x[\rho(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \int \varepsilon_c[\rho(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{II.70})$$

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-corrélation de chaque particule. La partie corrélation ε_c est difficile à exprimer avec exactitude. Son approximation développée par Vosko, Wilk et Nussair (VWN) [23] est la plus performante.

L'énergie d'échange correspond à celle d'un gaz uniforme d'électrons proposée par Dirac [24] 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-corrélation 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 variant 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 [25].

II.2.7.2. 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 :

$$E_{xc}^{GGA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r}), \nabla \rho(\vec{r})) d\vec{r} \quad (\text{II.71})$$

La fonctionnelle d'échange la plus courante est la Be88 de Becke [26]. Quant à la corrélation, il existe deux fonctionnelles largement utilisées : LYP de Lee, Yang et Parr [27] et PW91 de Perdew et Wang [28].

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.2.7.3. Les fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides exploitent l'énergie d'échange déterminée par la méthode précise HF E_X^{HF} , une caractéristique qui les différencie des fonctionnelles d'échange approximatives que l'on trouve dans la DFT. En outre, ces fonctionnelles hybrides incorporent des parties des énergies d'échange et de corrélation des fonctionnelles LDA et GGA, chacune étant pondérée par des coefficients clairement définis. A titre d'illustration, dans le cas de B3LYP, une fonctionnelle hybride comprenant la fonctionnelle B88 à trois paramètres et la fonctionnelle de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr [27], l'expression de l'énergie d'échange-corrélation est formulée comme suit :

$$E_{XC}^{\text{B3LYP}} = (1 - a)E_X^{\text{LSDA}} + aE_{XC} + bE_X^{\text{B88}} + cE_C^{\text{LYP}} + (1 - c)E_C^{\text{LSDA}} \quad (\text{II.72})$$

En utilisant des coefficients fixés à des valeurs spécifiques (par exemple, $a = 0,2$, $b = 0,72$, etc. = $0,81$), les paramètres a , b et c représentent des quantités semi-empiriques dérivées du lissage des chaleurs de formation pour un ensemble normalisé de molécules. Cette fonction, connue pour sa grande précision dans une large gamme de systèmes, a fait l'objet d'une modification de paramétrage par Reiher. Cette adaptation, appelée B3LYP, réduit la contribution de l'échange de $0,20$ à $0,15$ [29]. Notamment, contrairement au GGA, le B3LYP permet une description précise des propriétés magnétiques des composés moléculaires impliquant des métaux de transition et des ligands. Tout au long de cette étude, il est important de souligner que nous avons principalement utilisé les fonctionnelles B3LYP.

Références bibliographiques

- [1] B. Fultz, J. Howe, Transmission Electron Microscopy and Diffractometry of Materials, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-3-642->

- 29761-8.
- [2] A. Authier, Dynamical theory of X-ray diffraction, in: *Int. Tables Crystallogr.*, International Union of Crystallography, Chester, England, 2006: pp. 534–551. <https://doi.org/10.1107/97809553602060000569>.
- [3] E.S. Ameh, A review of basic crystallography and x-ray diffraction applications, *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* 105 (2019) 3289–3302. <https://doi.org/10.1007/s00170-019-04508-1>.
- [4] M. Lee, *X-Ray Diffraction for Materials Research*, Apple Academic Press, Oakville, ON: Apple Academic Press, 2016., 2017. <https://doi.org/10.1201/b19936>.
- [5] C. Giacovazzo, H.L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti, M. Catti, C. Giacovazzo, P. Paufler, *Fundamentals of Crystallography*. International Union of Crystallography, Oxford Univ. Press 1992, 654 p. Pb. £ 27.50. ISBN 0-19-855578-4, *Cryst. Res. Technol.* 28 (1993) 370–370. <https://doi.org/10.1002/crat.2170280318>.
- [6] E. Schrödinger, Quantisierung als Eigenwertproblem, *Ann. Phys.* 384 (1926) 361–376. <https://doi.org/10.1002/andp.19263840404>.
- [7] M. Born, R. Oppenheimer, Zur Quantentheorie der Molekeln, *Ann. Phys.* 389 (1927) 457–484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>.
- [8] D.R. Hartree, The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods, *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* 24 (1928) 89–110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.
- [9] W. Pauli, The Connection Between Spin and Statistics, *Phys. Rev.* 58 (1940) 716–722. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.58.716>.
- [10] J.C. Slater, Statistical Exchange-Correlation in the Self-Consistent Field, in: 1972: pp. 1–92. [https://doi.org/10.1016/S0065-3276\(08\)60541-9](https://doi.org/10.1016/S0065-3276(08)60541-9).
- [11] J.C. Slater, Cohesion in Monovalent Metals, *Phys. Rev.* 35 (1930) 509–529. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.35.509>.
- [12] V. Fock, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems, *Zeitschrift Fur Phys.* 61 (1930) 126–148. <https://doi.org/10.1007/BF01340294>.
- [13] J.C. Slater, J.C. Phillips, *Quantum Theory of Molecules and Solids Vol. 4: The Self-Consistent Field for Molecules and Solids*, *Phys. Today* 27 (1974) 49–50.

- <https://doi.org/10.1063/1.3129035>.
- [14] R.S. Mulliken, Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I, *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1833–1840. <https://doi.org/10.1063/1.1740588>.
- [15] The molecular orbital theory of chemical valency VIII. A method of calculating ionization potentials, *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.* 205 (1951) 541–552. <https://doi.org/10.1098/rspa.1951.0048>.
- [16] C.C.J. Roothaan, New Developments in Molecular Orbital Theory, *Rev. Mod. Phys.* 23 (1951) 69–89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>.
- [17] J.C. Slater, Atomic Shielding Constants, *Phys. Rev.* 36 (1930) 57–64. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57>.
- [18] S.F. Boys, Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system, *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.* 200 (1950) 542–554. <https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0036>.
- [19] 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 (1971) 724–728. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>.
- [20] 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 (1972) 2257–2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>.
- [21] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [22] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.* 140 (1965) A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [23] 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>.
- [24] 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>.
- [25] 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).

- [26] 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>.
- [27] 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>.
- [28] 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>.
- [29] M. Reiher, Theoretical Study of the Fe(phen) 2 (NCS) 2 Spin-Crossover Complex with Reparametrized Density Functionals, *Inorg. Chem.* 41 (2002) 6928–6935. <https://doi.org/10.1021/ic0258911>.

Chapitre III

Analyses Structurales et Spectroscopiques du Composé $C_{15}H_9BrFNO_2$

III. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons aborder des approches complémentaires permettant de déterminer la structure moléculaire d'un composé organique.

En premier lieu, la diffraction des rayons X sera utilisée pour analyser expérimentalement notre composé. À cette fin, le composé 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione, dont la formule chimique est C₁₅H₉BrFNO₂, est synthétisé grâce à la collaboration du Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée (LSOA) situé à l'Université d'Oran 1. Un monocristal de ce composé va ensuite faire l'objet d'une analyse par diffraction des rayons X à haute résolution. Par cette technique, et après avoir effectué les étapes de résolution et d'affinement des données expérimentales, nous pourrions obtenir la structure tridimensionnelle expérimentale de notre composé organique.

Cependant, la détermination de la structure moléculaire est loin de se limiter à l'analyse expérimentale par diffraction des rayons X. L'utilisation de la modélisation moléculaire basée sur des calculs théoriques vient compléter notre approche. Cette méthode permet en effet de prédire la structure moléculaire à l'aide d'équations mathématiques et d'approximations physiques. Les calculs théoriques seront effectués à l'aide de programmes et de logiciels spécialisés.

La comparaison des résultats géométriques et spectroscopiques (FT-IR, RMN et UV-Visible) expérimentaux et théoriques permettra d'évaluer la cohérence entre les deux approches et d'identifier les différences possibles.

III.1. Synthèse de la molécule FBID

III.1.1. Mode opératoire

- Préparation du mélange réactionnel : Dans un ballon contenant 20 mL d'acétonitrile, nous avons ajouté 668 mg (2 mmol) d'isatine **1** et 414 mg (3 mmol) de K₂CO₃.
- Démarrage de l'agitation : Le mélange a été agité pendant 5 minutes pour permettre une homogénéisation complète des réactifs.
- Ajout du chlorure de 4-fluorobenzyle **2** : Après 5 minutes d'agitation, 434 mg (3 mmol) de chlorure de 4-fluorobenzyle **2** ont été ajoutés au mélange réactionnel, goutte à goutte, tout en continuant l'agitation.
- Reflux : Le mélange a été porté à reflux pendant 3 heures pour favoriser la réaction chimique et former le composé désiré.

- Refroidissement : Après 3 heures de reflux, le mélange a été refroidi à température ambiante pour arrêter la réaction.
- Filtration : Le mélange a été filtré pour éliminer et retirer les résidus non réagis et les impuretés du mélange réactionnel.
- Concentration : Le filtrat obtenu a été concentré sous pression réduite pour éliminer le solvant et obtenir une solide de couleur rouge.
- Recristallisation : En dissolvant le composé brut dans un mélange de solvant (hexane / Ethanol), puis en le laissant cristalliser, nous avons pu séparer les impuretés insolubles à chaud.
- Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés, pour obtenir le composé purifié 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione mentionnés dans la **Figure III.1**.

Ce protocole est décrit dans la littérature scientifique [1–3].

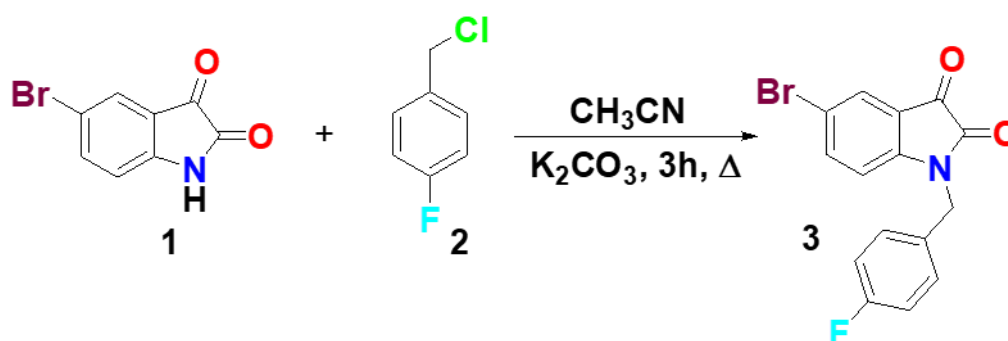


Figure III.1. Synthèse de la 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione.

III.1.2. Résultats

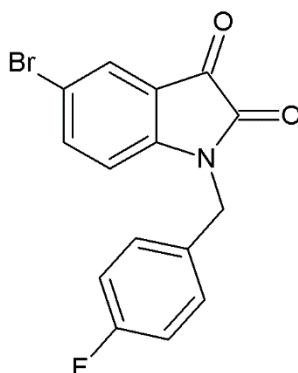
III.1.2.1. Les caractéristiques physiques

Tableau III.1. Les caractéristiques physiques obtenus de 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione.

Produit	Nature	Rendement (%)	Temps de la réaction	Température de fusion (°C)
1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Solide rouge	65%	3h	110

III.1.2.2. Données spectroscopiques

1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione



IR (ATR, cm^{-1}) : 3100 (C-H), 1720 et 1600 (C=O), 1100 (C-F) , 608 (C-Br).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,73 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H, Ar-H); 7,62 (dd, $J = 8,34$ Hz , $J = 2,00$ Hz, 1H, Ar-H); 7,34–7,28 (m, 2H, Ar-H); 7,06 (t, $J = 8,53$ Hz , 2H, Ar-H); 6,71 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H, Ar-H); 5,00 (s, 2H, PhCH₂).

¹³C NMR (70 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 182,0 (C=O); 164,23 (d, $^1J_{CF} = 247,6$ Hz, C); 157,5 (C=O); 149,15 (C); 140,57 (CH); 130,00 (d, $^4J_{CF} = 3,30$ Hz, C); 129,31 (d, $^3J_{CF} = 8,25$ Hz, 2CH); 128,30 (CH); 119,00 (C); 117,00 (C), 116,32 (d, $^2J_{CF} = 22,01$ Hz, 2CH) ; 112,52 (CH); 43,50 (CH₂).

III.2. Détermination structurale du composé C₁₅H₉BrFNO₂

III.2.1. Détermination structurale du composé C₁₅H₉BrFNO₂ par diffraction des rayons X sur monocristal

La diffraction des rayons X sur monocristal reste la technique de référence pour caractériser les petites molécules à l'état solide. Pour un échantillon cristallin approprié, l'analyse fournit une image tridimensionnelle complète des positions des atomes qui constituent ces molécules et leur caractéristique géométrique de leurs interactions avec d'autres molécules dans le solide.

Le composé précédemment synthétisé, 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione qui sera abrégé dans la suite de la thèse par FBID dont la formule chimique est C₁₅H₉BrFNO₂, a été caractérisé en utilisant la diffraction des rayons X.

La structure tridimensionnelle expérimentale du FBID est dérivé des données de l'analyse de diffraction des rayons X sur un monocristal à une température ambiante. Par la suite, une fois la structure était résolue et affinée, nous avons pu identifier les distances atomiques, les angles de valence, les angles de torsion et plusieurs autres paramètres.

III.2.1.1. Choix du monocristal

Lors d'une mesure de diffraction des rayons X (DRX), il est essentiel de choisir un monocristal approprié pour que les résultats soient précis et reproductibles. La raison en est que les cristaux peuvent présenter des fissures, des défauts ou des inclusions susceptibles de fausser la diffraction des rayons X et de causer des erreurs dans les mesures.

Un monocristal approprié est sélectionné à l'aide d'un microscope optique (**Figure III.2**). Ce dernier nous a permet de voir le cristal sous des angles différents et de détecter les défauts susceptibles de perturber la diffraction des rayons X.



Figure III.2. Un microscope optique.

De plus, le monocristal souhaité doit satisfaire les critères suivants :

- Le monocristal doit avoir une pureté suffisante pour réduire au minimum les défauts du cristal et les impuretés susceptibles d'interférer avec la diffraction des rayons X.
- Le monocristal doit avoir une composition, une densité et une structure homogènes pour que la diffraction des rayons X soit cohérente.
- Le monocristal doit se manipuler et se monter facilement sur l'appareil de diffraction afin de garantir une précision dans les mesures.
- Le monocristal doit avoir une taille suffisante permettant de produire un signal suffisant pour l'analyse. La taille moyenne du cristal doit être inférieures à 0,5 mm.

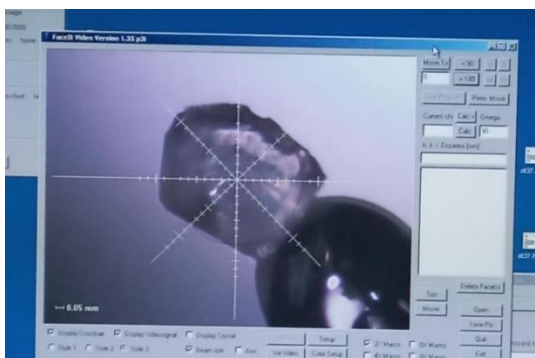


Figure III.3. Le composé cristallin de la molécule C₁₅H₉BrFNO₂.

III.2.1.2. Collectes des intensités

Afin de réaliser une analyse par diffraction des rayons X, le respect de conditions expérimentales précises et rigoureuses est impératif. Les données de rayons X de la structure FBID avec la formule chimique C₁₅H₉BrFNO₂ ont été obtenues par le diffractomètre STOE IPDS II à température ambiante (296 K) en utilisant le rayonnement Mo-K α monochromatique du graphite ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Le monocristal a une dimension de $0,54 \times 0,24 \times 0,06 \text{ mm}^3$.



Figure III.4. Équipement expérimental d'un diffractomètre STOE IPDS II.

III.2.1.3. Détermination de nombre de molécule par maille (Z)

La formule suivante sert à calculer le nombre de molécules par maille (Z) :

$$Z = \frac{\text{Masse de la maille}}{\text{Masse molaire}} = \frac{\rho \times V \times N}{M} \quad (\text{III.1})$$

ρ : Masse volumique ;

V : Volume de la maille ;

N : Nombre d'Avogadro ;

M : Masse Molaire.

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

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

Dans le cas de notre molécule FBID, nous avons :

$$a = 4.5184 (3)\text{\AA}, b = 13.7114 (10)\text{\AA}, c = 21.770 (2)\text{\AA}$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

L'équation (Eq. III.2) devient :

$$V^2 = a^2b^2c^2 \quad (\text{III.3})$$

Donc $V = 1348.74 (19)\text{\AA}^3$

Avec $\rho = 1.646 \text{ g/cm}^3$ et $M = 334.14 \text{ g/mole}$

On trouve alors le nombre de molécules par maille qui est :

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

III.2.1.4. Détermination du groupe d'espace

Le groupe d'espace est déterminé soit en examinant manuellement le fichier *file.hkl*, soit directement par le programme *WinGX*. Une analyse du fichier *file.hkl* des réflexions mesurées permet de :

- Rechercher les hkl présentant une extinction systématique liée au système de réseau P, C, I, F ou R ;
- Effectuer une recherche sur les extinctions systématiques liées aux plans de glissement ;
- Effectuer une recherche sur les extinctions systématiques dues aux axes hélicoïdaux ;
- En connaissant les règles d'extinction systématique, les Tables internationales de cristallographie permettent ainsi de proposer un ou plusieurs groupes d'espace.

Appliquons cet examen sur notre échantillon, cela donne des conditions de réflexions : h00 : h=2n ; 0k0 : k=2n ; 00l : l=2n.

CHAPITRE III ANALYSES STRUCTURALES ET SPECTROSCOPIQUES DU COMPOSÉ C₁₅H₉BRFNO₂

Alors le groupe d'espace est : **P2₁2₁2₁**.

On a ainsi, quatre (04) positions générales :

$$x, y, z \qquad \frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -z \qquad -x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z \qquad \frac{1}{2}-x, -y, \frac{1}{2}+z$$

Son système cristallin : Orthorhombique.

Son groupe ponctuel : 222.

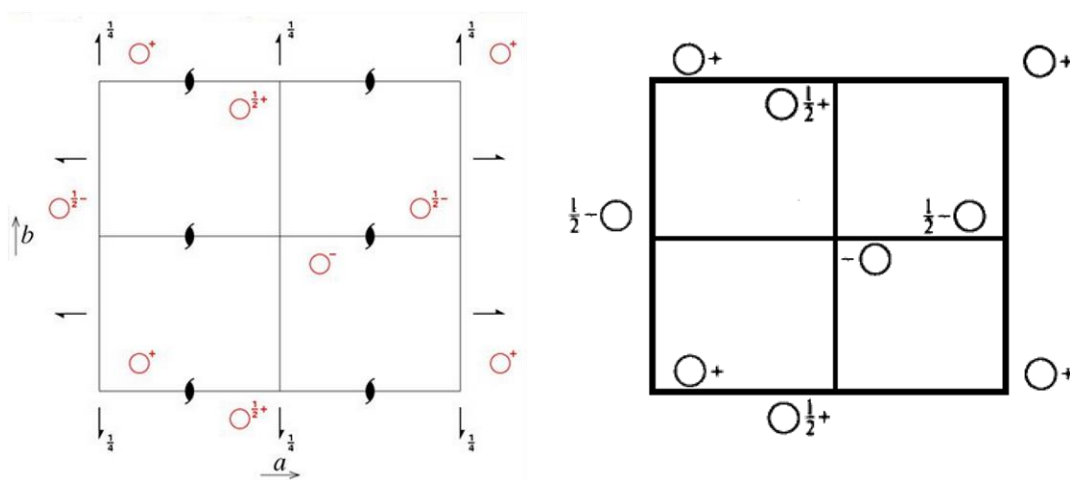


Figure III.5. Présentation du groupe d'espace P2₁2₁2₁ dans un système cristallin orthorhombique.

Les données relatives à la structure cristalline de la molécule FBID et les conditions expérimentales sont résumées dans le **Tableau III.2**.

Tableau III.2. Données cristallines et conditions d'enregistrement du FBID.

1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione (FBID)	
Formule Chimique	C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂
Masse Moléculaire (g.mol ⁻¹)	334,14
Température (K)	296
Longueur d'onde du rayonnement (Å)	0,71073
Système Cristallin, Groupe d'espace	Orthorhombique, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, b, c (Å)	4,5184 (3); 13,7114 (10); 21,770 (2)
V (Å ³)	1348,74 (19)
Z	4
Masse spécifique (g.cm ⁻³)	1,646
Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹)	3,06

Suite Tableau III.2

F (000)	664
Θ gamme pour la correction des données	1,8–27,3°
Réflexions	$-4 \leq h \leq 5$; $-17 \leq k \leq 14$; $-27 \leq l \leq 27$
Nombre de réflexions	2887
Réflexions mesurées, indépendantes et observées	9565 ; 2887 ; 1769
R _{int}	0,060
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,041 ; 0,075 ; 0,94
Paramètres d'affinement	182
Δρ _{max} , Δρ _{min}	0,28 ; -0,28

III.2.1.5. Résolution et affinement de la structure FBID

III.2.1.5.1. Procédure de la résolution structurale

Pour la résolution de la structure de la molécule étudiée, le programme SHELXS [4], intégré dans le logiciel WinGX [5], est utilisé. Cette procédure nécessite deux fichiers séparés : un fichier contenant les réflexions mesurées, nommé **FBID.HKL** et un second fichier contenant les données cristallographiques de la molécule et les instructions nécessaires à la résolution de la structure, nommé **FBID.INS**.

Le programme SHELXS permet de déterminer les différentes densités d'électrons au sein de la molécule étudiée. Les maxima de ces densités électroniques représentent les positions des différents atomes de la molécule. Après élimination des pics densités électroniques parasites, les pics de densité électronique de la molécule ont été visualisés grâce au programme Mercury [6] et sont illustrés dans la **Figure III.6**.

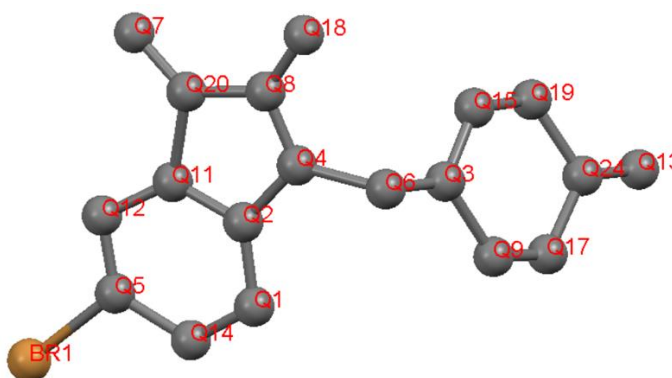


Figure III.6. Pics de densité de notre molécule FBID.

Dans notre analyse, nous avons pu déterminer les positions des différents atomes de la molécule, tels que les atomes de carbone, d'oxygène, d'azote et de fluor, par simple observation. Par contre, en ce qui concerne l'atome de brome (Br1), le programme l'a directement repéré parce que le pic correspondant à cet atome a une intensité plus élevée que les autres pics. Cette intensité plus élevée est liée au fait que le brome est un atome lourd, c'est-à-dire qu'il possède un nombre d'électrons plus élevé que les autres atomes dans la molécule. La diffusion des rayons X est par conséquent très importante sur cet atome lourd, ce qui entraîne une intensité plus forte du pic concerné et favorise donc son identification par le logiciel.

Grâce à l'utilisation du programme Cameron [7] pour identifier les pics, nous avons alors pu construire le squelette de la molécule. La structure de la molécule est illustrée à la **Figure III.7**.

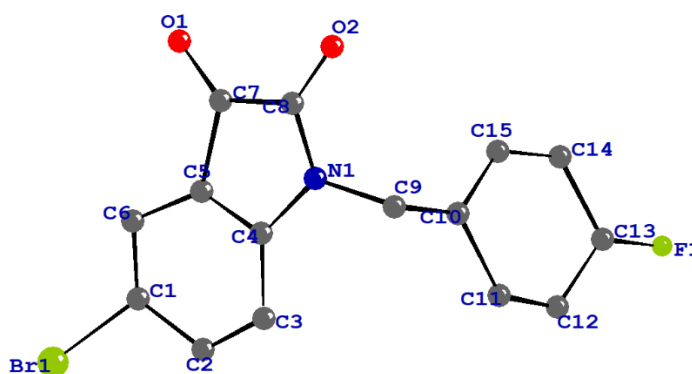


Figure III.7. Structure de la molécule FBID après résolution (sans atomes d'hydrogène).

III.2.1.5.2. Procédure de l'affinement structural

Après la résolution de la structure du composé étudié, un affinement des différents paramètres structuraux a été réalisé à l'aide du programme SHELXL-97, en appliquant la méthode des moindres carrés à $|F^2|$. Ce procédé consiste à affiner les paramètres structuraux par la minimisation de la somme des carrés des écarts entre les intensités de diffraction observées et calculées (**Eq. III.4**). Cette étape d'affinement des paramètres structuraux nous a permis d'améliorer la précision de la structure et surtout d'obtenir des valeurs plus fiables pour les différents paramètres structuraux, notamment les distances interatomiques, les angles de liaison et les facteurs de température.

$$\sum w \left| |F_{O_i}| - |F_{C_i}| \right|^2 \quad (\text{III.4})$$

L'équation reliant les facteurs de structure F_o observés et F_c calculés comprend un paramètre de pondération w . Cette pondération sert à mettre en évidence les réflexions les plus pertinentes.

Cet affinement est effectué à partir de 1769 réflexions observées. Le facteur de structure s'exprime selon la formule suivante :

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j \exp[-2(hx_j + ky_j + lz_j)] \exp \left[-2\pi^2 \left(\frac{U_{11}h^2 + U_{22}k^2 + U_{33}l^2 + 2U_{12}hk + 2U_{13}hl + 2U_{23}kl}{2} \right) \right] \quad (\text{III.5})$$

La formule en question s'exprime sous la forme d'une équation à 9N variables, où chaque atome N est associé à 9 paramètres. La formule en question s'exprime sous la forme d'une équation à 9N variables, où chaque atome N est associé à 9 paramètres. Afin de résoudre ce problème complexe, un ensemble de 9N équations est nécessaire. La procédure de résolution consiste à affiner les paramètres successivement et individuellement, en commençant par le facteur d'échelle (K), puis les positions atomiques (x_j , y_j et z_j) et les paramètres d'agitation thermique (U_{ij}).

Le programme SHELXL-2014 [8] a été utilisé pour l'affinement de la structure moléculaire. Ce programme nécessite la préparation de deux fichiers distincts. Le premier fichier, nommé FBID.HKL, contient les intensités des réflexions ainsi que les indices de Miller correspondants. Le second fichier, nommé FBID.INS, comporte les coordonnées des atomes obtenues au cours de la résolution structurale, ainsi que les instructions permettant d'affiner la structure. La préparation de ces fichiers est une étape indispensable pour assurer la précision de l'affinement de la structure moléculaire. Grâce au programme SHELXL-2014, il est donc possible d'obtenir une structure moléculaire détaillée contenant des informations précises sur la géométrie des atomes et des liaisons.

L'évolution de l'affinement a été suivie par le facteur de fiabilité R.

Dans le processus d'affinage, premièrement, il est important d'harmoniser les facteurs d'échelle observés et calculés à l'aide d'une méthode qui fixe les positions atomiques. Celle-ci implique l'utilisation d'une instruction appelée "AFIX", afin d'assurer leur précision et leur cohérence.

Après l'affinement, la valeur du facteur de fiabilité (R) obtenu est de l'ordre de 9,94%.

Dans un deuxième temps, il s'agit d'affiner les positions des atomes dans la molécule, qui sont représentés par les variables x_j , y_j et z_j . Ainsi, le nombre total de variables à ajuster, noté N_v , devient $3N$, où N correspond au nombre total d'atomes dans la molécule. La molécule étudiée contient dans notre cas 15 atomes de carbone, 2 atomes d'oxygène, 1 atome d'azote, 1 atome de brome et 1 atome de fluor, soit un total de 20 atomes. Par conséquent, le nombre total de variables à ajuster est de 60 (3×20). Grâce à cet affinement, il a été possible de réduire la valeur de R à 5,04 %.

Ensuite, nous avons affiné la structure en tenant compte d'une agitation thermique isotrope et anisotrope pour tous les atomes. Puis, on a placé les atomes d'hydrogène dans leurs positions

théoriques suivant l'hybridation de l'atome porteur. Étant donné que les atomes d'hydrogène ont peu d'électrons, leur position exacte est difficile à déterminer par diffraction des rayons X. Pour cette raison, on a fixé les positions des atomes d'hydrogène à des distances prédéfinies : 0,97 Å en ce qui concerne les atomes d'hydrogène des groupes méthylènes et 0,93 Å en ce qui concerne ceux des cycles aromatiques. Leurs positions ne seront pas affinées et resteront fixes vis-à-vis des atomes auxquels ils sont liés. Cette méthode, bien que peu précise, nous a permis de positionner sans difficulté les 9 atomes d'hydrogène avec un coefficient d'agitation thermique isotrope identique pour chacun d'entre eux. Ceci termine notre procédure d'affinement, avec une valeur finale du paramètre R convergée à 4,10%, bien que cela ne reflète pas vraiment la réalité du fait de la difficulté à affiner les paramètres thermiques des atomes d'hydrogène.

Après l'affinement, l'ensemble des résultats obtenus sont présentés ci-dessous. La **Figure III.8** montre la structure de la molécule FBID obtenue par le programme ORTEP [9]. Les atomes d'hydrogène sont représentés sous forme de sphères de diamètre arbitraire.

On peut voir que la structure de FBID contient un bicyclic d'indoline-2,3-dione (isatine) lié directement à l'atome de brome d'un côté, et au fluorophényle de l'autre côté par l'intermédiaire de l'atome de carbone 9, comme illustré à la **Figure III.8**.

Cette structure a été déposée au *Cambridge Crystallographic Data Centre* sous le numéro d'accès CCDC 2087670.

Tableau III.3. Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent du FBID.

Atome	x	y	z	U _{eq}
Br1	0,88186 (16)	0,71474 (5)	0,06236 (3)	0,0820 (2)
N1	0,0641 (10)	0,5633 (3)	0,26097 (18)	0,0549 (12)
F1	0,6987 (11)	0,5871 (3)	0,52028 (17)	0,1173 (16)
O1	0,1996 (14)	0,3746 (3)	0,1587 (2)	0,1056 (18)
O2	-0,1655 (14)	0,4150 (3)	0,2681 (2)	0,1014 (16)
C1	0,6393 (13)	0,6681 (4)	0,1269 (2)	0,0575 (13)
C2	0,5605 (12)	0,7305 (4)	0,1735 (2)	0,0602 (14)
C3	0,3715 (14)	0,7015 (3)	0,22110 (19)	0,0540 (12)
C4	0,2654 (12)	0,6085 (4)	0,2199 (2)	0,0494 (13)
C5	0,3480 (15)	0,5440 (3)	0,1727 (2)	0,0556 (13)

Suite Tableau III.3

C6	0,5353 (12)	0,5739 (4)	0,1260 (2)	0,0608 (15)
C7	0,1944 (15)	0,4521 (4)	0,1851 (3)	0,0700 (19)
C8	0,0058 (17)	0,4709 (5)	0,2432 (3)	0,0709 (18)
C9	-0,0598 (13)	0,6108 (4)	0,3158 (2)	0,0627 (15)
C10	0,1471 (13)	0,6049 (4)	0,3708 (2)	0,0531 (12)
C11	0,2783 (12)	0,6868 (4)	0,3946 (2)	0,0619 (15)
C12	0,4668 (13)	0,6818 (4)	0,4446 (3)	0,0706 (16)
C13	0,5126 (14)	0,5932 (6)	0,4707 (2)	0,0783 (19)
C14	0,3879 (19)	0,5097 (5)	0,4493 (3)	0,0856 (19)
C15	0,2004 (14)	0,5155 (4)	0,3993 (3)	0,0737 (18)

Tableau III.4. Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope.

Atome	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{iso}
H2	0,634858	0,793756	0,173513	0,072
H3	0,319979	0,744345	0,252463	0,065
H6	0,589461	0,531255	0,094762	0,073
H9A	-0,246381	0,580000	0,326250	0,075
H9B	-0,099342	0,678784	0,306619	0,075
H11	0,239875	0,747068	0,376649	0,074
H12	0,559057	0,737355	0,459899	0,085
H14	0,427882	0,450057	0,467830	0,103
H15	0,109081	0,459435	0,384592	0,088

Tableau III.5. Les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule FBID.

Atome	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Br1	0,0801 (4)	0,0996 (5)	0,0664 (3)	0,0081 (5)	0,0070 (4)	0,0126 (4)
N1	0,060 (3)	0,046 (3)	0,059 (2)	-0,005 (2)	-0,001 (2)	0,0022 (19)
F1	0,141 (4)	0,126 (3)	0,085 (2)	0,019 (3)	-0,045 (3)	0,004 (2)
O1	0,152 (6)	0,054 (3)	0,110 (3)	-0,010 (3)	-0,009 (3)	-0,025 (2)
O2	0,125 (5)	0,074 (3)	0,106 (3)	-0,037 (4)	0,000 (3)	0,009 (2)
C1	0,054 (3)	0,061 (3)	0,057 (3)	0,008 (3)	-0,002 (3)	0,004 (2)
C2	0,065 (4)	0,049 (3)	0,067 (3)	-0,004 (3)	-0,004 (3)	-0,002 (3)
C3	0,060 (3)	0,045 (3)	0,057 (2)	0,002 (4)	-0,003 (3)	-0,002 (2)
C4	0,052 (3)	0,039 (3)	0,057 (3)	0,006 (3)	-0,014 (2)	0,004 (2)
C5	0,065 (4)	0,038 (3)	0,064 (3)	0,003 (3)	-0,012 (3)	-0,005 (2)
C6	0,063 (4)	0,060 (4)	0,059 (3)	0,013 (3)	-0,002 (3)	-0,010 (2)
C7	0,086 (5)	0,050 (4)	0,073 (4)	0,000 (3)	-0,014 (3)	-0,005 (3)
C8	0,083 (5)	0,048 (4)	0,082 (4)	-0,018 (3)	-0,016 (3)	0,008 (3)
C9	0,055 (4)	0,057 (3)	0,075 (3)	0,004 (3)	0,005 (3)	0,005 (3)
C10	0,045 (3)	0,058 (3)	0,056 (3)	0,008 (3)	0,004 (3)	0,004 (2)
C11	0,068 (4)	0,052 (4)	0,066 (3)	0,009 (3)	0,002 (3)	0,004 (2)
C12	0,075 (4)	0,064 (4)	0,073 (3)	0,005 (3)	-0,009 (3)	-0,009 (3)
C13	0,083 (5)	0,092 (5)	0,059 (3)	0,022 (4)	-0,013 (3)	0,000 (3)
C14	0,113 (5)	0,068 (4)	0,076 (4)	0,013 (5)	-0,014 (5)	0,020 (3)
C15	0,087 (5)	0,058 (4)	0,076 (4)	-0,006 (4)	-0,005 (3)	0,008 (3)

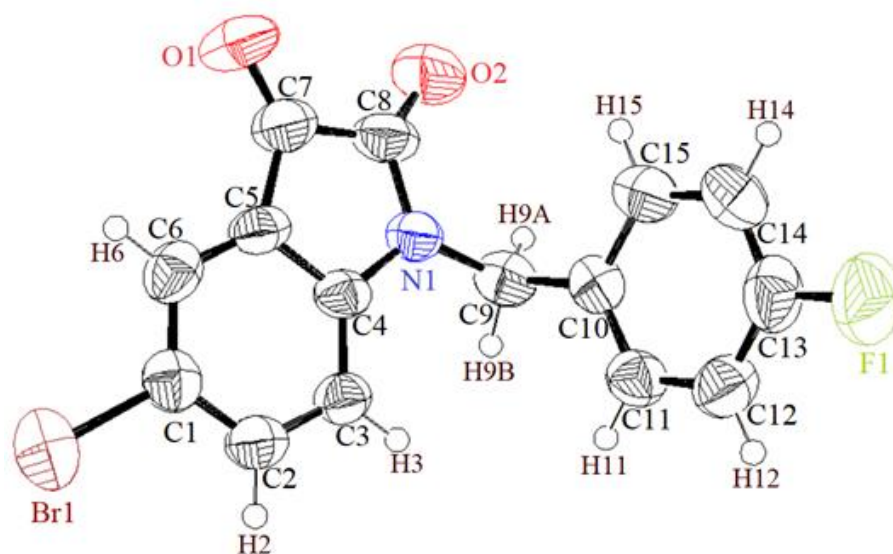


Figure III.8. Structure finale de la molécule FBID après l'affinement.

III.2.2. Détermination structurale du composé C₁₅H₉BrFNO₂ par modélisation moléculaire

Les propriétés géométriques ainsi que les formes des cristaux sont étudiées au niveau atomique par la cristallographie. En plus de cela, des études récentes ont montré la capacité des méthodes de calcul théorique tels que *ab initio* et de la théorie de la fonctionnelle de la densité à prédire de manière précise les positions atomiques dans l'espace, les distances interatomiques, les angles de valence et les angles de torsion.

Ces méthodes de calcul théorique sont fréquemment utilisées afin de déterminer la structure moléculaire et nécessite un choix précis de la méthode de calcul dans le but d'obtenir des résultats proches de la méthode expérimentale. Dans notre étude, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été appliquée, avec la fonctionnelle B3LYP. La justification du choix de la fonctionnelle B3LYP se fonde sur le fait que celle-ci tient compte des corrélations électroniques et fait partie des méthodes les plus efficaces de la chimie quantique. La base de calcul utilisé ici, est 6-311G (d,p), d'où 6 précédant le - représentent le nombre de primitives gaussiennes utilisées afin de décrire les orbitales centrales pour les électrons du noyau des atomes lourds (sauf l'hydrogène), les trois fonctions gaussiennes pour les électrons de valence, et les dernières pour les électrons de valence les plus éloignés du noyau à l'extérieur. Les signes "d" et "p" signifient l'utilisation d'orbitales de polarisation. Cette méthode de calcul (DFT/B3LYP/6-311G (d,p)) est très appropriée à l'étude des molécules organiques puisqu'elle permet de prédire avec fiabilité l'optimisation géométrique des angles et des longueurs de liaison. Le logiciel Gaussian09W [10] et son interface graphique GaussView version 6.0 [11] pour la visualisation ont été utilisés pour effectuer les calculs.

L'énergie minimale calculé à partir DFT/B3LYP/6-311G (d,p) pour notre molécule est de -3456,426 Hartree.

La **Figure III.9** ci-après illustre la structure de la molécule 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione (FBID) obtenue à l'aide de la méthode DFT/B3LYP et de la base de calcul 6-311G(d,p).

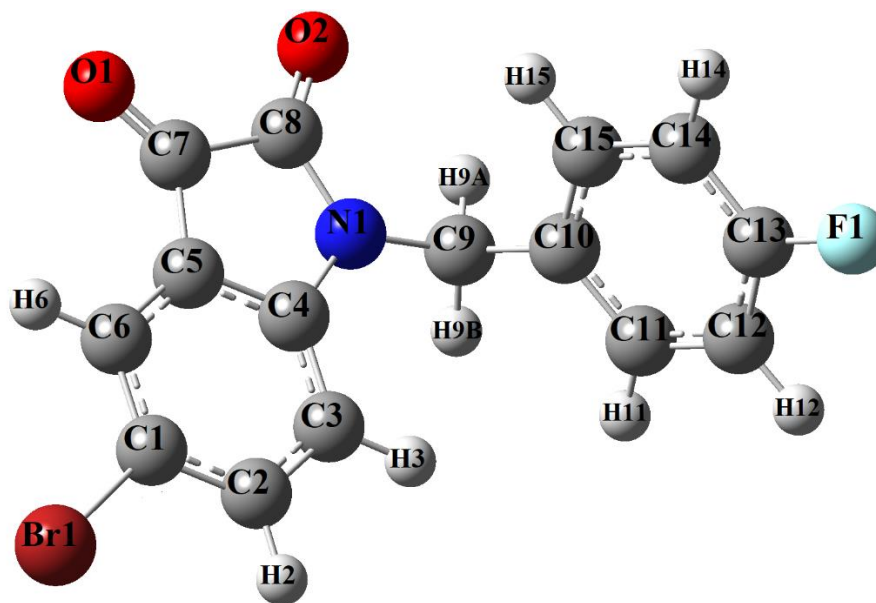


Figure III.9. Structure optimale de la molécule FBID obtenue avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p).

III.3. Analyses structurale et spectroscopiques du composé C₁₅H₉BrFNO₂

III.3.1. Analyse structurale du composé C₁₅H₉BrFNO₂

Cette partie se concentre sur l'analyse détaillée des propriétés géométriques du composé 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione, dont la formule chimique est C₁₅H₉BrFNO₂. Dans cette section, nous mettons l'accent sur la détermination expérimentale et théorique des longueurs de liaison, des angles de valence, des angles de torsion et d'autres paramètres pertinents pour cette molécule.

Les numérotations des atomes de la molécule ont été représenté dans la **Figure.III.10**.

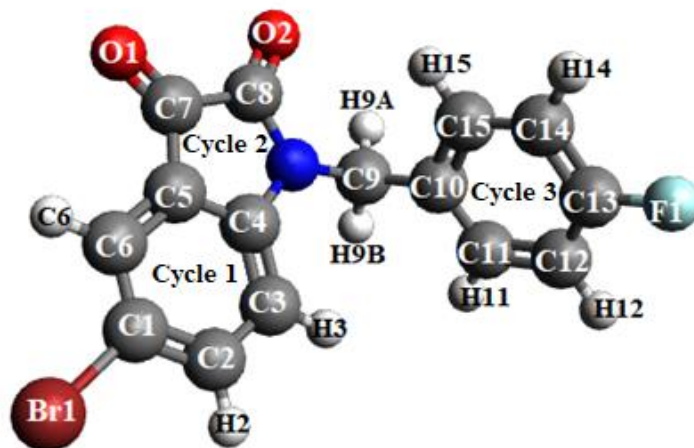


Figure III.10. La molécule C₁₅H₉BrFNO₂ avec la numérotation des atomes et des cycles.

III.3.1.1. Les distances interatomiques

Les distances entre les atomes d'une molécule organique ont tendance à varier, soit en augmentant, soit en diminuant. Cette propriété dynamique des liaisons atomiques est principalement influencée par plusieurs facteurs tels que la nature des atomes, les modifications structurelles et les vibrations moléculaires, etc.

Les distances interatomiques obtenues par DRX et calculées par la méthode DFT en utilisant la base de calcul 6-311G (d,p) sont rassemblées dans le **Tableau III.6**.

Tableau III.6. Longueurs de liaison de la molécule FBID obtenues par diffraction des rayons X et modélisation moléculaire.

Longueur de liaison (Å)	DRX	DFT/B3LYP/6-311G(d,p)	Longueur de liaison (Å)	DRX	DFT/B3LYP/6-311G(d,p)
Br1–C1	1,892(5)	1,916	C11–C12	1,385(8)	1,394
N1–C8	1,350(7)	1,388	C5–C6	1,385(8)	1,387
N1–C4	1,418(7)	1,406	C5–C7	1,464(7)	1,472
N1–C9	1,471(6)	1,461	C10–C15	1,395(7)	1,400
F1–C13	1,371(7)	1,350	C10–C9	1,520(7)	1,517
O1–C7	1,208(6)	1,203	C1–C6	1,375(8)	1,393
C4–C3	1,363(7)	1,388	C1–C2	1,376(7)	1,395
C4–C5	1,408(7)	1,406	C8–C7	1,547(9)	1,568

Suite Tableau III.6

O2–C8	1,217(8)	1,205	C12–C13	1,357(8)	1,385
C3–C2	1,399(7)	1,399	C13–C14	1,358(9)	1,388
C11–C10	1,371(7)	1,396	C14–C15	1,381(8)	1,390
RMSD	0,0181				

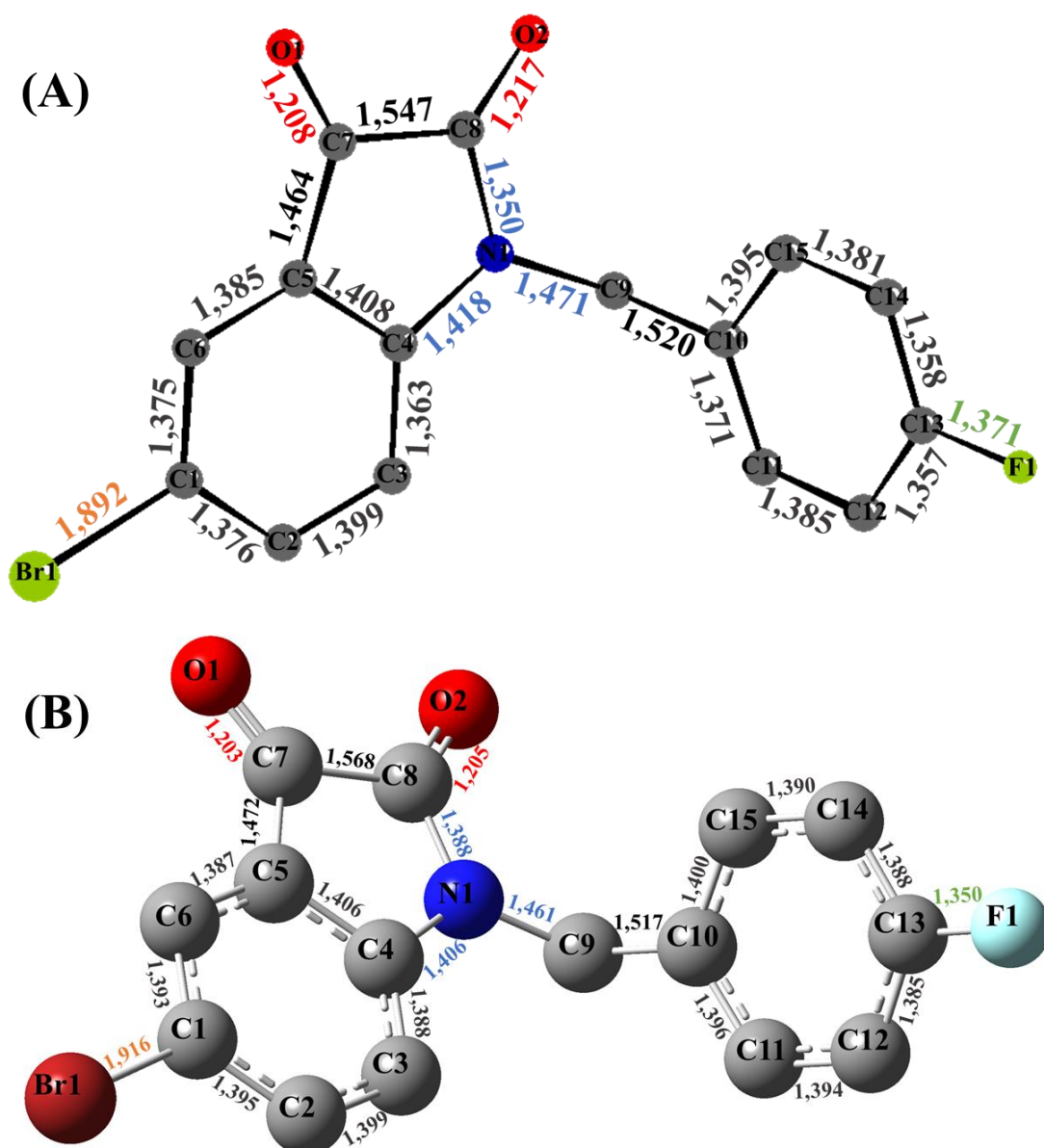


Figure III.11. Représentation des valeurs des distances interatomiques de FBID obtenus par (A) DRX et (B) DFT/B3LYP/6-311G(d,p).

La liaison Br1-C1, déterminée expérimentalement, est de 1,892 (2) Å, ce qui est inférieur à la valeur de 1,916 Å déterminée théoriquement. De plus, la longueur de la liaison C7-O1, déterminée par DRX à 1,208 (6) Å et par B3LYP/6-311G (d,p) à 1,203 Å, est un peu courte que la liaison C8-O2 qui mesure 1,217 (8) et 1,205 Å, respectivement. Cette différence est due à la présence d'une liaison intermoléculaire impliquant l'atome O2. D'après les résultats, la longueur de la liaison C-O correspond bien à celle rapportée dans la littérature [12–14].

Dans le troisième cycle, lorsque l'atome d'hydrogène a été substitué par un atome de fluor (F1) et qu'un autre atome d'hydrogène a été remplacé par un atome de carbone (C9) associé à un bicyclic, nous constatons que la distance expérimentale (1,520 (7) Å) et théorique (1,517 Å) entre les atomes C9-C10 est plus grande que celle F1-C13 (1,371 et 1,350 Å, respectivement).

Dans le cas des liaisons entre les atomes de carbone et d'azote étudiés, les longueurs de liaison sont données comme suit 1,350 (7) Å, 1,418 (7) Å et 1,471 (6) Å. Ces liaisons C-N ont des longueurs un peu différentes car elles peuvent être affectées par la présence d'autres atomes et groupes fonctionnels à proximité comme la double liaison C-O.

En ce qui concerne les deux cycles aromatiques dans notre molécule, les distances expérimentales et théoriques moyennes de toutes les liaisons C_{ar}-C_{ar} sont respectivement de 1,397 (8) Å et 1,411 Å qui sont en bonne concordance avec celle de la littérature, qui est 1,39 Å.

III.3.1.2. Les angles de valence

Lorsque les atomes se déplacent par rapport à leur position d'équilibre, les angles de valence sont perturbés. Une modification de la distance entre deux atomes liés peut, par exemple, entraîner un changement de l'angle de valence concerné. De même, l'influence exercée par d'autres atomes voisins peut également conduire à une modification des angles de valence.

Les angles de valence obtenues par DRX et calculées par la méthode DFT en utilisant la base de calcul 6-311G (d,p) sont rassemblées dans le **Tableau III.7**.

Tableau III.7. Angle de valence (°) de la molécule FBID obtenues par diffraction des rayons X et modélisation moléculaire.

Angle de valence (°)	DRX	DFT/B3LYP/ 6-311G(d,p)	Angle de valence (°)	DRX	DFT/B3LYP/ 6-311G(d,p)
C8–N1–C4	110,8(5)	111,00	C2–C1–Br1	119,3(4)	119,35
C8–N1–C9	125,0(5)	122,95	C1–C2–C3	121,9(5)	121,16
C4–N1–C9	124,2(4)	126,01	N1–C9–C10	112,5(4)	114,19
C3–C4–C5	120,6(5)	120,38	C1–C6–C5	118,5(5)	117,69
C3–C4–N1	128,6(5)	128,73	O2–C8–N1	126,0(6)	126,66
C5–C4–N1	110,9(5)	110,89	O2–C8–C7	127,5(6)	127,57
C4–C3–C2	117,8(5)	118,04	N1–C8–C7	106,5(5)	105,77
C10–C11–C12	121,5(5)	121,10	O1–C7–C5	131,3(6)	130,74
C6–C5–C4	120,8(5)	121,68	O1–C7–C8	123,2(6)	124,74
C6–C5–C7	132,9(5)	130,49	C5–C7–C8	105,6(5)	104,51
C4–C5–C7	106,3(5)	107,83	C13–C12–C11	117,9(5)	118,49
C11–C10–C15	118,5(5)	118,82	C12–C13–C14	123,2(5)	124,99
C11–C10–C9	121,3(5)	120,82	C12–C13–F1	118,6(6)	119,05
C15–C10–C9	120,2(5)	120,34	C14–C13–F1	118,3(6)	118,96
C6–C1–C2	120,4(5)	121,04	C13–C14–C15	118,5(5)	118,74
C6–C1–Br1	120,4(4)	119,61	C14–C15–C10	120,5(6)	120,86
RMSD	0,9905				

l'angle de liaison C11-C12-C13 trouvé avec les mêmes méthodes (117,9 (5)° et 118,49°, respectivement). L'écart observé entre ces angles de liaison peut être considéré comme dû à la substitution d'un atome de fluor et d'un atome de carbone lié au fragment isatine dans l'anneau benzénique. Ces deux angles sont conforme à ceux rapporté à la littérature [15].

L'angle entre le fragment benzène et le fragment isatine selon le même tableau, correspond à l'angle de liaison N1-C9-C10, elle a une valeur expérimentale de 112,5 (4)° et une valeur théorique de 114,19°.

III.3.1.3. Les angles de torsion

L'angle de torsion permet de mesurer l'angle de rotation d'un groupe moléculaire constitué de quatre atomes autour d'une liaison chimique. Sa mesure, qui peut aller de -180° à 180°, sert à identifier les différentes conformations moléculaires. Ces conformations ont une influence importante au niveau des propriétés physiques et chimiques de la molécule.

Les angles de torsion obtenues par DRX et calculées par la méthode DFT en utilisant la base de calcul 6-311G (d,p) sont rassemblées dans le **Tableau III.8**.

Tableau III.8. Angle de torsion de la molécule FBID obtenues par diffraction des rayons X et modélisation moléculaire.

Angle de torsion (°)	DRX	DFT/B3LYP /6-311G(d,p)	Angle de torsion (°)	DRX	DFT/B3LYP /6-311G(d,p)
C8-N1-C4-C3	178,0(6)	179,98	C7-C5-C6-C1	178,4(6)	179,72
C9-N1-C4-C3	-2,8(8)	2,18	C4-N1-C8-O2	-177,5(6)	179,55
C8-N1-C4-C5	-0,3(6)	0,36	C9-N1-C8-O2	3,4(10)	-2,52
C9-N1-C4-C5	178,8(5)	177,48	C4-N1-C8-C7	1,5(6)	-0,26
C5-C4-C3-C2	0,9(8)	0,28	C9-N1-C8-C7	-177,6(5)	177,66
N1-C4-C3-C2	-177,3(5)	-179,35	C6-C5-C7-O1	3,6(12)	0,41
C3-C4-C5-C6	-0,9(8)	-0,24	C4-C5-C7-O1	-178,0(8)	-179,87
N1-C4-C5-C6	177,6(5)	179,46	C6-C5-C7-C8	-176,6(6)	-179,60
C3-C4-C5-C7	-179,6(5)	-179,99	C4-C5-C7-C8	1,8(6)	0,13
N1-C4-C5-C7	-1,0(6)	-0,30	O2-C8-C7-O1	-3,3(11)	0,27
C12-C11-C10-C15	1,8(8)	0,28	N1-C8-C7-O1	177,7(7)	-177,92

Suite Tableau III.8					
C12–C11–C10–C9	180,0(5)	178,68	O2–C8–C7–C5	176,9(7)	-179,73
C6–C1–C2–C3	-0,6(8)	-0,08	N1–C8–C7–C5	-2,1(6)	0,08
Br1–C1–C2–C3	177,2(4)	179,98	C10–C11–C12–C13	-1,6(8)	0,11
C4–C3–C2–C1	-0,2(8)	-0,13	C11–C12–C13–C14	1,4(10)	-0,33
C8–N1–C9–C10	95,7(6)	107,39	C11–C12–C13–F1	180,0(5)	179,80
C4–N1–C9–C10	-83,3(6)	-75,01	C12–C13–C14–C15	-1,3(11)	0,14
C11–C10–C9–N1	112,8(6)	123,40	F1–C13–C14–C15	-179,9(6)	-180,00
C15–C10–C9–N1	-69,0(7)	-58,22	C13–C14–C15–C10	1,5(11)	0,28
C2–C1–C6–C5	0,6(8)	0,13	C11–C10–C15–C14	-1,7(9)	-0,49
Br1–C1–C6–C5	-177,2(4)	179,92	C9–C10–C15–C14	-179,9(6)	-178,89
C4–C5–C6–C1	0,2(8)	0,02			
RMSD	3,5194				

D'après le résultat du **Tableau III.8**, les données de diffraction des rayons X sur les angles de torsion de C8-N1-C9-C10 (95,7 (6)°), C4-N1-C9-C10 (-83,3 (6)°), C11-C10-C9-N1 (112,8 (6)°) et C15-C10-C9-N1 (-69. 0 (7)°) confirment que le composé FBID n'a pas une structure planaire. Ces résultats sont un peu inférieurs aux calculs théoriques qui sont 107.39°, -75.01°, 123.4° et -58.22°.

Les angles de torsion de Br1-C1-C2-C3 et Br1-C1-C6-C5 ont été calculé à 179,98° et 179,92° au niveau B3LYP/6-311G(d,p) qui sont en bon accord avec la littérature (-179.99°) [16].

III.3.1.4. La corrélation et la superposition

D'après la **Figure III.13**, les facteurs de corrélation (R^2) des distances de liaison (0,98654), des angles de valence (0,97711) et des angles de torsion (0,99877) montrent que les valeurs théoriques et expérimentales sont proches l'une de l'autre. Cette petite différence des valeurs entre les deux méthodes est due à l'isolement de la molécule pour les calculs théoriques et à l'état solide pour les données expérimentales.

Après avoir comparé les données de DRX avec les résultats des calculs théoriques des longueurs de liaison, des angles de valence et des angles de torsion, il a été noté en général une bonne concordance entre eux. La superposition des deux structures (**Figure III.14**) a permis de valoriser ce résultat.

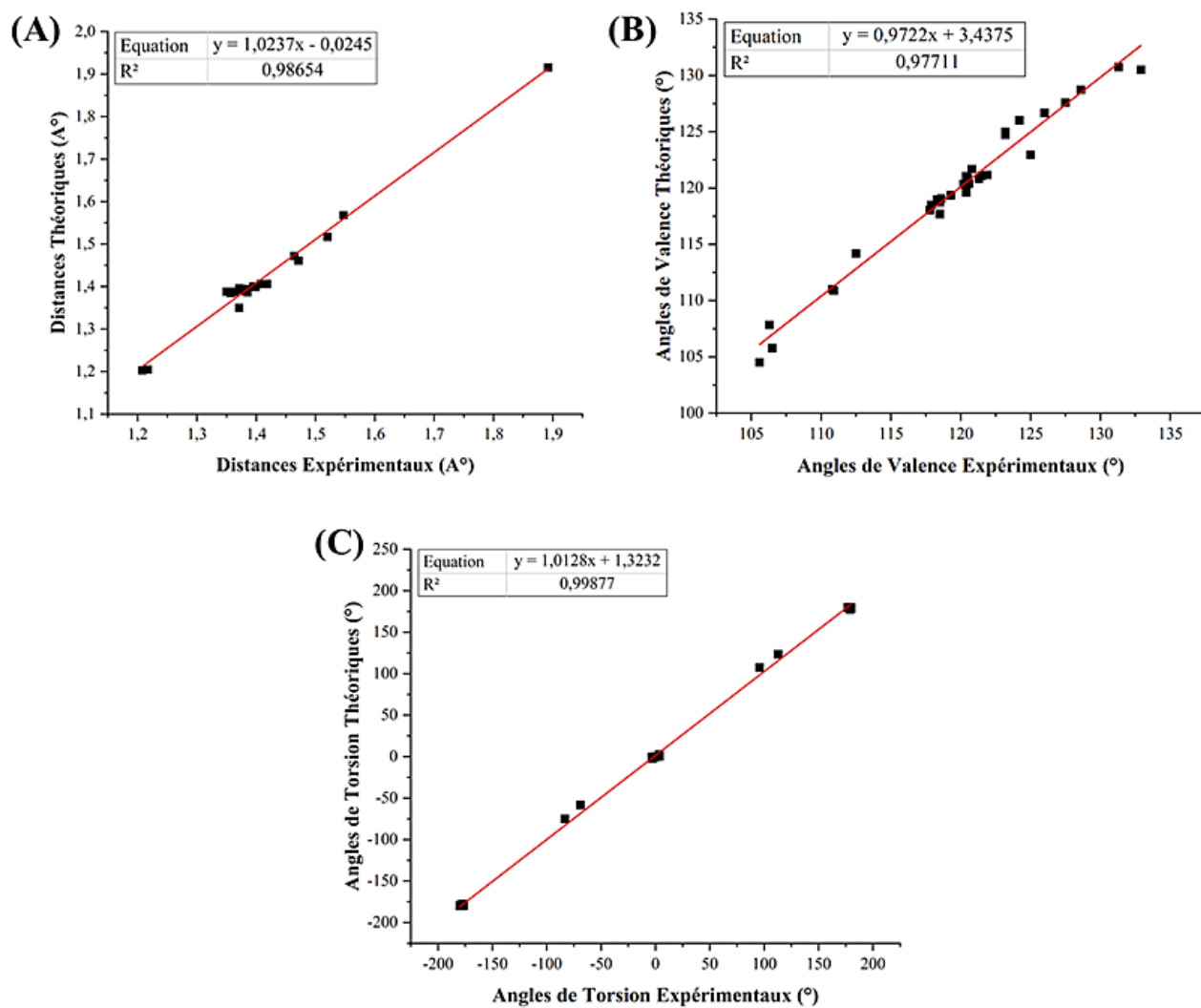


Figure III.13. Courbe de corrélation des (A) distances interatomiques, (B) angles de valence et (C) angles de torsion expérimentaux et théoriques de la molécule FBID.

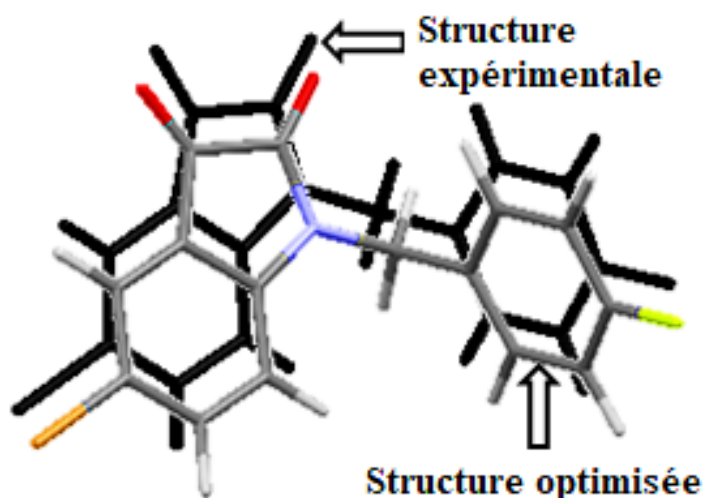


Figure III.14. Superposition des deux structures obtenues par DRX (structure colorées) et optimisée par la méthode DFT/B3LYP (structure noire).

III.3.1.5. Les interactions intermoléculaires

Les interactions intermoléculaires sont des forces qui agissent entre les molécules. La liaison hydrogène est un type important d'interaction intermoléculaire qui se produit dans une situation spécifique : la présence d'un atome fortement électronégatif (accepteur) et d'un atome d'hydrogène avec une grande charge positive partielle d'une molécule différente, leur interaction est appelée liaison hydrogène. Elle est définie par trois variables :

- La distance entre l'atome donneur et l'atome d'hydrogène (D—H).
- L'interaction entre l'hydrogène et l'atome accepteur (H \cdots A).
- L'angle formé par l'atome donneur, l'hydrogène et l'atome accepteur (D—H \cdots A).

Le **Tableau.III.9** présente les valeurs de ces variables pour les interactions intermoléculaires sous forme de liaisons hydrogène (C3—H3 \cdots O2 et C6—H6 \cdots F1) de la molécule FBID, ils ont été obtenu à partir du programme PARST [17]. La **Figure III.15** montre quatre interactions qui sont responsables de la forte association des molécules dans le système étudié.

Tableau III.9. Liaisons hydrogènes de la molécule FBID.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$
C3–H3\cdotsO2ⁱ	0,93	2,48	3,081 (7)	122°
C6–H6\cdotsF1ⁱⁱ	0,93	2,49	3,408 (6)	172°

Codes de symétrie : (i) $-x, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $-x+3/2, -y+1, z-1/2$

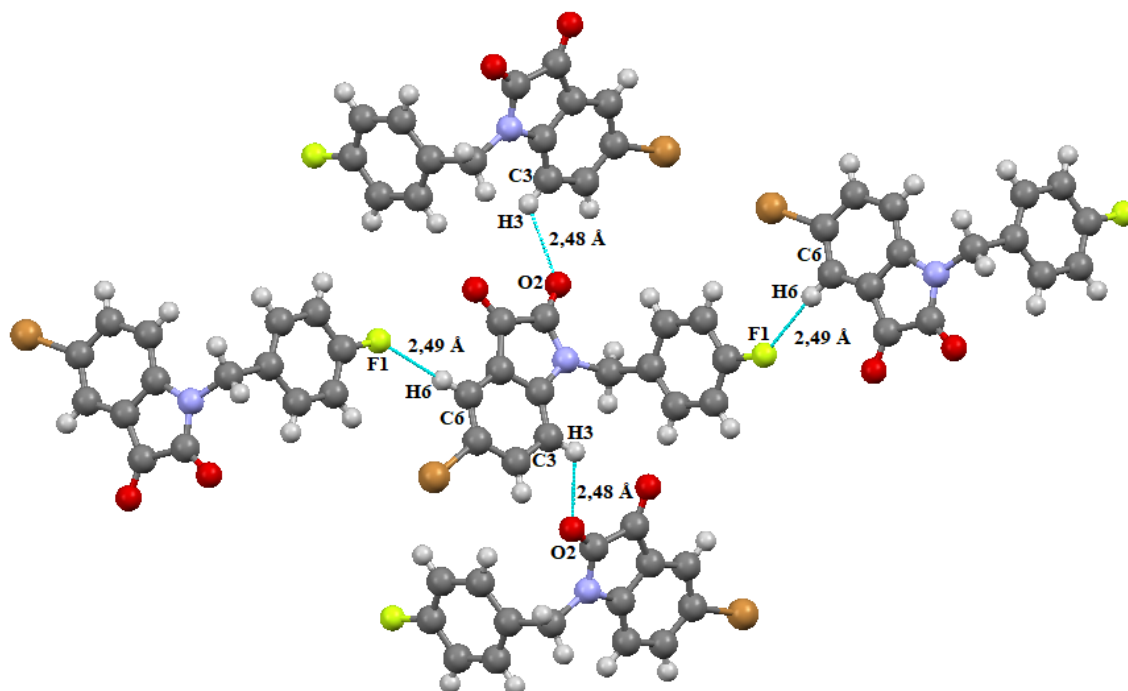


Figure III.15. Représentation des liaisons intermoléculaires dans le cristal FBID.

III.3.1.6. Empilement moléculaire cristallin

L'empilement des molécules dans la maille est représenté par la structure de la **Figure III.16**. Notre groupe d'espace, $P2_12_12_1$, est confirmé par cette analyse, qui montre qu'il y a quatre molécules dans chaque maille.

L'efficacité des modèles utilisés pour la résolution et l'affinement de la structure est démontrée par ces résultats, qui témoignent également de la grande qualité du spectre.

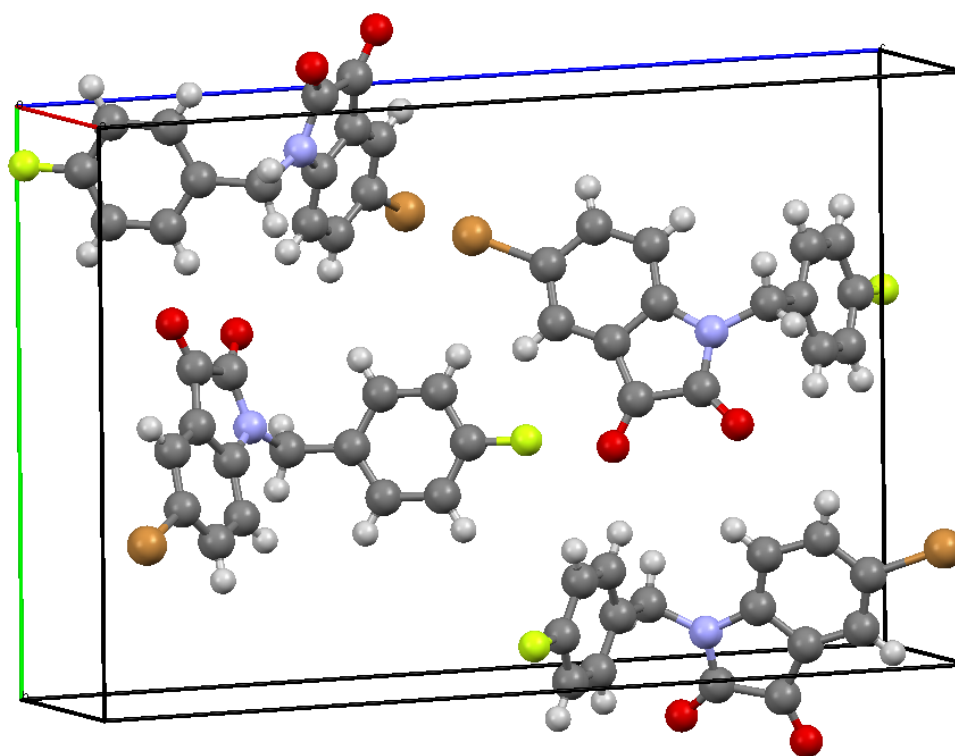


Figure III.16. Empilement moléculaire du cristal dans la maille élémentaire.

III.3.1.7. Analyse de la surface d'Hirshfeld

La surface de Hirshfeld (SH) est une méthode unique permettant d'investiguer les interactions intermoléculaires et d'obtenir des informations sur les tendances de la structure cristalline [18] en utilisant le fichier CIF. Cette analyse a été utilisée pour étudier la présence de liaisons hydrogène [19,20]. Le logiciel Crystal Explorer 17.5 [21] a été utilisé pour obtenir la surface de Hirshfeld cartographiée sur la base de la distance de contact normalisée (d_{norm}) qui varie de -0.166 à 1.275 Å et des tracés d'empreintes bidimensionnels (2D). Où d_{norm} est en fonction de la distance interne (d_i) et la distance externe (d_e).

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

Sachant que la d_i est entre un noyau à l'intérieur de la surface de Hirshfeld et un point sur cette surface et la d_e est la distance externe entre un noyau à l'extérieur de la surface de Hirshfeld et un point sur la même surface. r_e^{vdw} et r_i^{vdw} sont les rayons de van der waals des atomes.

Les interactions intermoléculaires sont résumées à l'aide de l'analyse de la surface de Hirshfeld en utilisant un code couleur (**Figure III.17 (A)**) :

- Les régions rouges (d_{norm} négatif) indiquent une distance inférieure à vdW.

- Les régions bleu foncé sont associées à des valeurs d_{norm} positives, qui indiquent des contacts plus longs que le rayon de vdW.
- Les régions de couleur blanche représentent les contacts égaux au rayon de van der Waals ou $d_{\text{norm}} = 0$.

La carte de la surface de Hirshfeld sur d_{norm} (**Figure III.17 (A)**) montre quatre taches circulaires rouge foncé représentant les liaisons intermoléculaires sur la surface indiquant des contacts C-H...O/O...H-C et C-H...F/F...H-C (**Figure III.18**). Ces contacts sont associés aux liaisons hydrogène intermoléculaires du composé FBID.

La représentation de l'indice de forme (**Figure III.17 (D)**) permet d'identifier les interactions d'empilement π - π [22,23] par la présence de triangles rouges concaves et bleus convexes adjacents. Le bleu convexe correspond aux groupes donneurs d'hydrogène alors que le rouge concave correspond aux groupes accepteurs d'hydrogène. S'il n'y a pas de triangles rouges et/ou bleus voisins, il n'y a pas d'interactions π - π . ces interactions apparaissent sous la forme d'une couleur bleu-vert sur les empreintes digitales. Sur la surface de l'indice de forme, la couleur verte symbolise les régions plates ou planes sur la surface de Hirshfeld.

De même, la carte de courbure du composé FBID (**Figure III.17 (E)**) montre les grandes régions vertes qui correspondent à la surface relativement plate (c.-à-d. planaire), tandis que les régions bleues correspondent à des zones de courbure. La présence d'interactions d'empilement π - π est également évidente sous la forme de régions plates autour des cycles sur la surface de Hirshfeld tracée en fonction de la courbure.

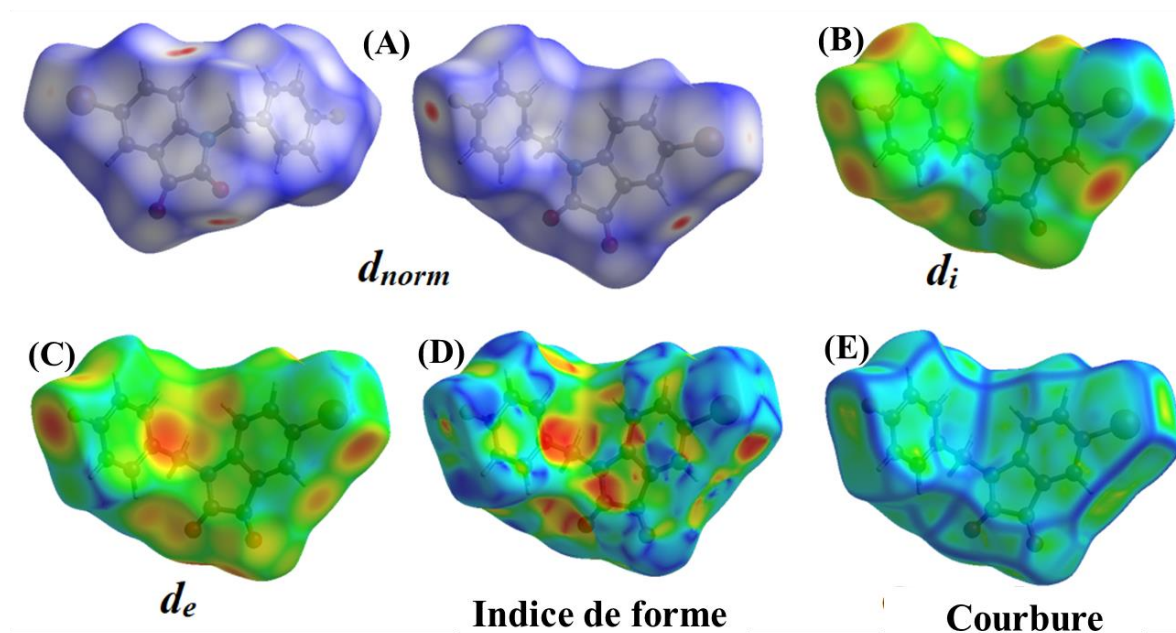


Figure III.17. Analyse de surface de Hirshfeld du composé FBID avec (A) : d_{norm} , (B) : d_i , (C) : d_e , (D) : indice de forme et (E) : courbure.

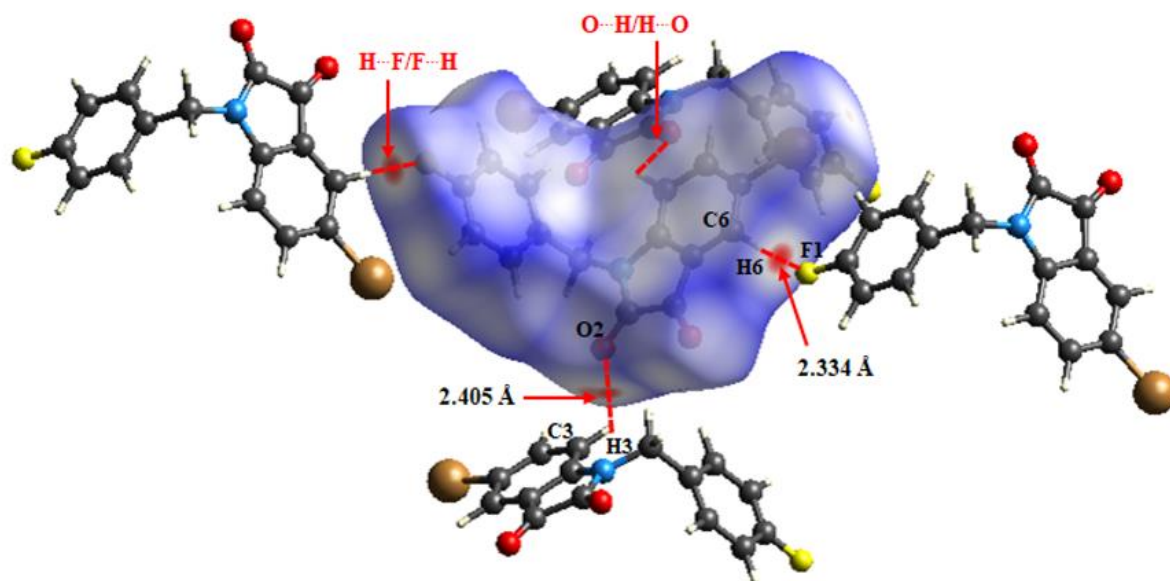


Figure III.18. Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld de FBID tracée sur d_{norm} .

Les empreintes bidimensionnelles (**Figure III.19**) révèlent le type de contact intermoléculaire entre les atomes à l'intérieur et les atomes à l'extérieur et nous permettent également de connaître le pourcentage de contribution de chaque type de contact à la surface totale de Hirshfeld.

D'après la **Figure III.19**, les interactions $H\cdots O/O\cdots H$ et $H\cdots F/F\cdots H$ semblent être parmi les contributeurs majeurs à la surface totale de Hirshfeld avec des pourcentages de 20,9 % et 10,9 %, où leurs distances est $d_i + d_e \approx 2,45 \text{ \AA}$ et $2,32 \text{ \AA}$, respectivement ; qui sont plus courts que les rayons de

van der Waals (2,67 Å). Ces deux contacts sont représentés par deux aiguilles symétriques dans le tracé de l'empreinte digitale et indiquent des interactions de contact étroites, dues principalement aux liaisons hydrogène de C-H...O et C-H...F résultant du rôle des atomes O2 et F1 dans les deux interactions réciproques H3...O2/O2...H3 et H6...F1/F1...H6, qui sont de 2,405 Å et 2,334 Å, respectivement (**Figure III.18**).

Pour ce composé, les H...H sont les seconds contacts contributeurs, représentant 18,9% de l'ensemble des surfaces de Hirshfeld, cette interaction se manifeste par des points épars au milieu du tracé de l'empreinte 2D, où un pic central est observé à $d_e = d_i \sim 1,3$ Å.

En présence d'interactions C-H... π et π ... π , les interactions C...H/H...C sont représentées par deux ailes symétriques épaisses à l'intérieur des côtés supérieur et inférieur du tracé de l'empreinte digitale au voisinage de $d_i + d_e \sim 2,8$ Å avec un pourcentage de contribution de 17 % dans la surface totale de Hirshfeld. Par conséquent, les contacts C...C sont représentés par un triangle de couleur bleu-vert au milieu de l'empreinte digitale, qui contribue à 6,0 % (**Figure III.19**).

En outre, l'interaction de type Br...H/H...Br est observée sous forme de pics latéraux asymétriques pointant vers le bas du tracé, ce qui représente environ 9,4 %.

Pour les contacts, Br-C/C-Br sont confirmés par la SH exposée en représentant la fonction d_{norm} qui (**Figure III.17**) apparaît comme des taches rouges moyennes et représentées dans la zone supérieure du tracé de l'empreinte digitale qui couvre 5,0% de la surface totale de Hirshfeld (**Figure III.19**).

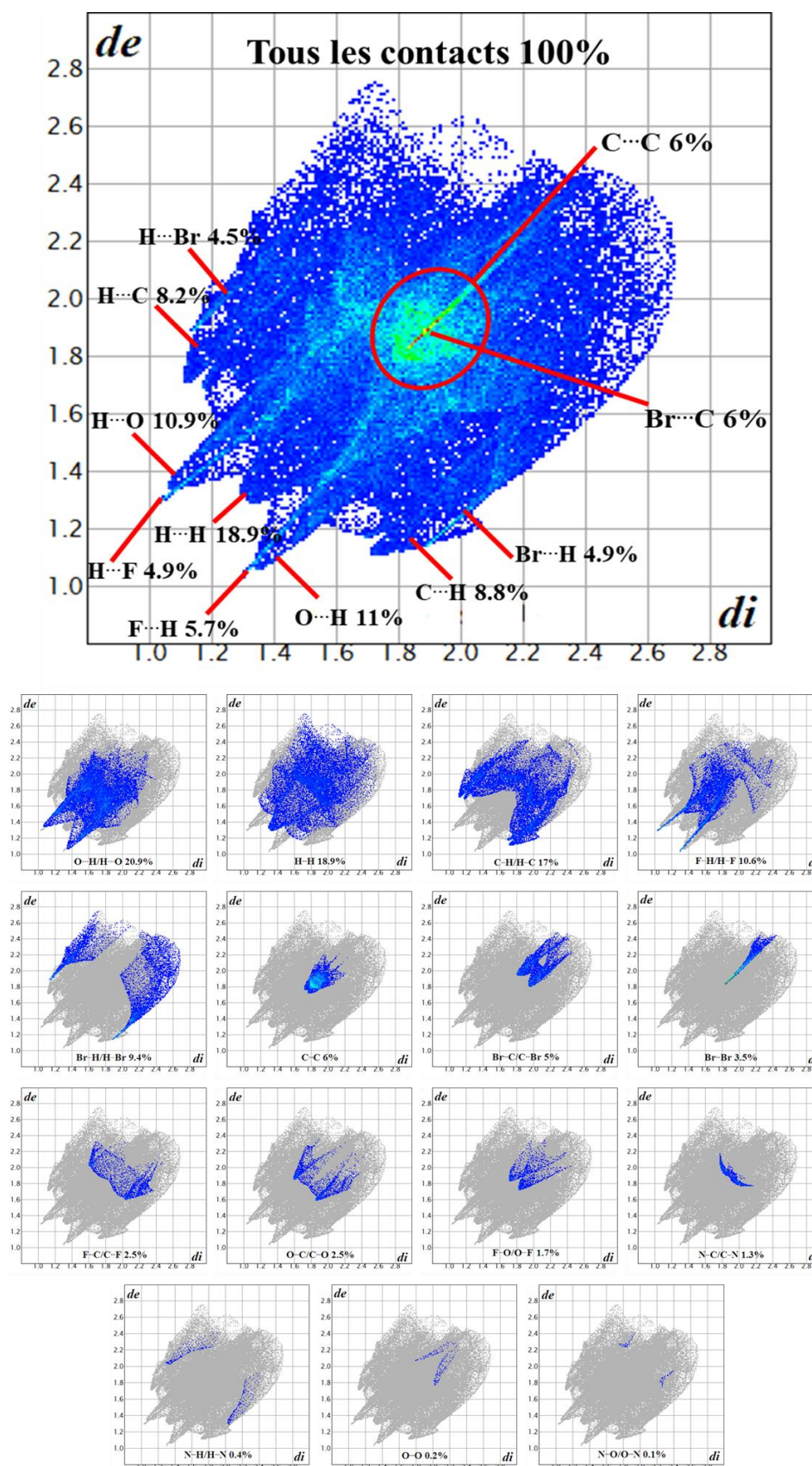


Figure III.19. Empreintes 2D de la molécule FBID montrant la contribution individuelle de chaque interaction à la surface totale de Hirshfeld.

III.3.1.8. Energies d'interaction et réseaux énergétiques 3D

Dans cette étude, une autre analyse détaillée a été réalisée, à l'aide du logiciel Crystal Explorer 17.5, pour comprendre les énergies d'interaction moléculaire au sein de la structure cristalline. Pour ce faire, la méthode CE-B3LYP/6-31G(d,p) a été employée [24]. Cette méthode a été choisie en particulier parce qu'elle correspond à la base la plus élevée disponible dans la dernière version du logiciel Crystal Explorer 17.5.

Le calcul des réseaux d'énergie d'interaction totale implique la création d'une cellule moléculaire, avec un rayon de 3,8 Å autour d'une molécule sélectionnée dans le cristal. Le processus de calcul consiste à calculer différents types d'énergies d'interaction moléculaire. Il s'agit de l'énergie de coulomb (E_{coul}), qui traite des forces entre particules chargées ; de l'énergie de polarisation (E_{pol}), qui concerne les interactions causées par la distorsion du nuage électronique d'une molécule par d'autres distributions de charges à proximité ; de l'énergie dispersive (E_{dis}), qui rend compte des forces d'attraction faibles résultant de variations temporaires dans la distribution électronique d'une molécule ; et de l'énergie répulsive (E_{rep}), qui est l'énergie nécessaire pour surmonter les forces qui empêchent deux molécules d'occuper le même espace. La somme de ces différents types d'énergie donne l'énergie d'interaction totale (E_{tot}) de la molécule étudiée, comme le montre la formule suivante :

$$E_{tot} = K_{coul}E_{coul} + K_{pol}E_{pol} + K_{dis}E_{dis} + K_{rep}E_{rep} \quad (\text{III.7})$$

Où les facteurs K sont les facteurs d'échelle qui sont utilisés pour calculer l'énergie totale, dont leurs valeurs standard sont indiquées dans le **Tableau III.10** et fournies par la méthode CE-B3LYP/6-31G(d,p). Les énergies d'interaction calculées ont ensuite été utilisées pour créer des réseaux énergétiques en 3D. Ces réseaux permettent de comprendre visuellement comment les molécules testées sont disposées dans leurs structures cristallines respectives [24–26] (Voir **Figure III.20**).

Tableau III.10. Les valeurs standards des facteurs d'échelle donnés par le logiciel CristalExplorer 17.5 par la méthode CE-B3LYP/6-31G(d,p).

Modèle énergétique	K_{coul}	K_{pol}	K_{disp}	K_{rep}
CE-B3LYP/6-31G(d,p)	1,057	0,740	0,871	0,618

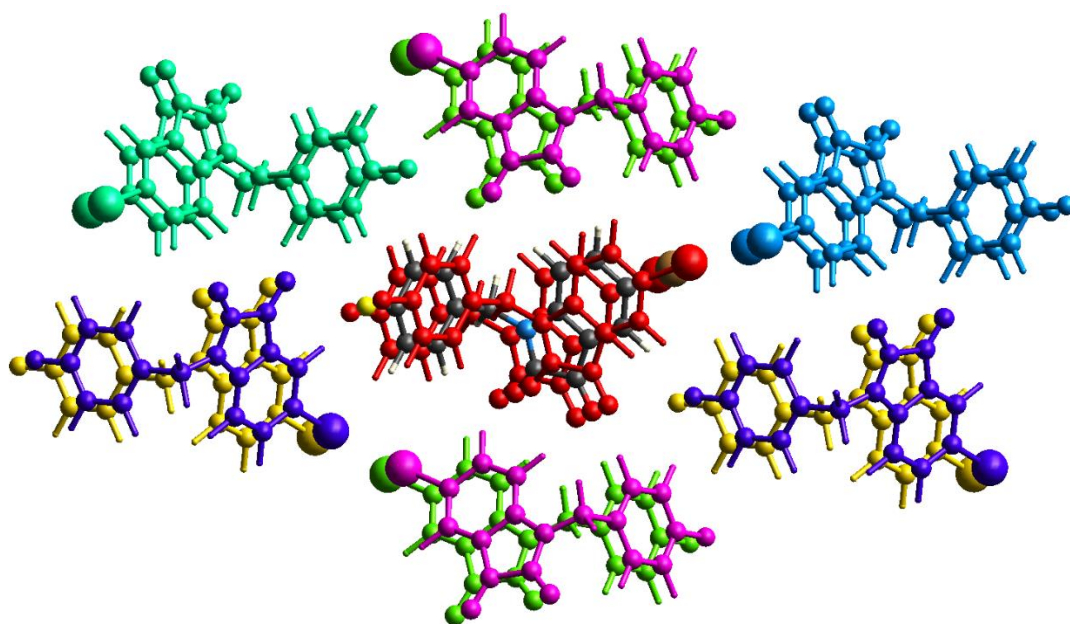


Figure III.20. Représentation des interactions moléculaires entre la molécule centrale analysée (couleur noire) et les molécules environnantes dans une unité d'un rayon de 3,8 Å.

Le **Tableau III.11** présente les opérations de symétrie cristallographique et les énergies d'interaction moléculaire correspondantes. Ici, R signifie la distance (en Å) entre les centroïdes moléculaires (les positions atomiques moyennes), et N représente le nombre de molécules à cette distance spécifique. Les valeurs énergétiques sont indiquées en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Tableau III.11. Energie d'interaction ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) pour un groupe de molécules sélectionnées.

	N	Opération de symétrie	R	Densité Electronique	E_{coul}	E_{pol}	E_{dis}	E_{rep}	E_{tot}
	2	x, y, z	4,52	B3LYP/6-31G(d,p)	-3,5	-3,5	-72,4	38,5	-45,6
	2	-x+1/2, -y, z+1/2	11,38	B3LYP/6-31G(d,p)	-0,1	-0,2	-6,0	0,3	-5,3
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	7,92	B3LYP/6-31G(d,p)	-20,3	-5,8	-15,5	17,3	-28,5
	2	x+1/2, -y+1/2, -z	12,23	B3LYP/6-31G(d,p)	1,2	-0,7	-10,0	0,0	-7,9
	2	x+1/2, -y+1/2, -z	11,39	B3LYP/6-31G(d,p)	-5,3	-0,1	-6,1	9,8	-5,0
	2	-x+1/2, -y, z+1/2	11,61	B3LYP/6-31G(d,p)	-6,4	-0,5	-9,4	10,9	-8,6
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	6,89	B3LYP/6-31G(d,p)	-3,5	-2,7	-17,6	5,8	-17,5
La somme					-38,0	-13,7	-138	83,6	-118,8

Une molécule de couleur rouge, avec une opération de symétrie de (x, y, z) et située à 4,52 Å du centroïde de la molécule sélectionnée, présente une énergie d'interaction totale maximale de $-45,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Une autre molécule de couleur verte, avec une opération de symétrie de (-x, y+1/2, z+1/2)

et repéré à 7,92 Å du centroïde de la molécule sélectionnée, a une énergie totale de $-28,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$. D'autre part, une molécule de couleur bleu ciel, portant une opération de symétrie de $(x+1/2, -y+1/2, -z)$ et positionnée à 11,39 Å du centroïde de la molécule sélectionnée, présente une énergie d'interaction totale minimale, enregistrée à $-5,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$.

L'énergie d'interaction totale, à $-118,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$, a été dérivée de l'équation **III.15** des composantes de coulomb ($-38,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$), de polarisation ($-13,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$), de dispersion (-138 kJ.mol^{-1}) et de répulsion ($83,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$) avec leurs facteurs d'échelle qui sont mentionnés dans le **Tableau III.10**.

Les réseaux énergétiques visualisés dans la **Figure III.21** représentent ces énergies à l'aide de cylindres de couleurs différentes. Plus précisément, le rouge illustre l'énergie de coulomb (E_{coul}), le vert l'énergie dispersive (E_{dis}) et le bleu l'énergie d'interaction totale (E_{tot}).

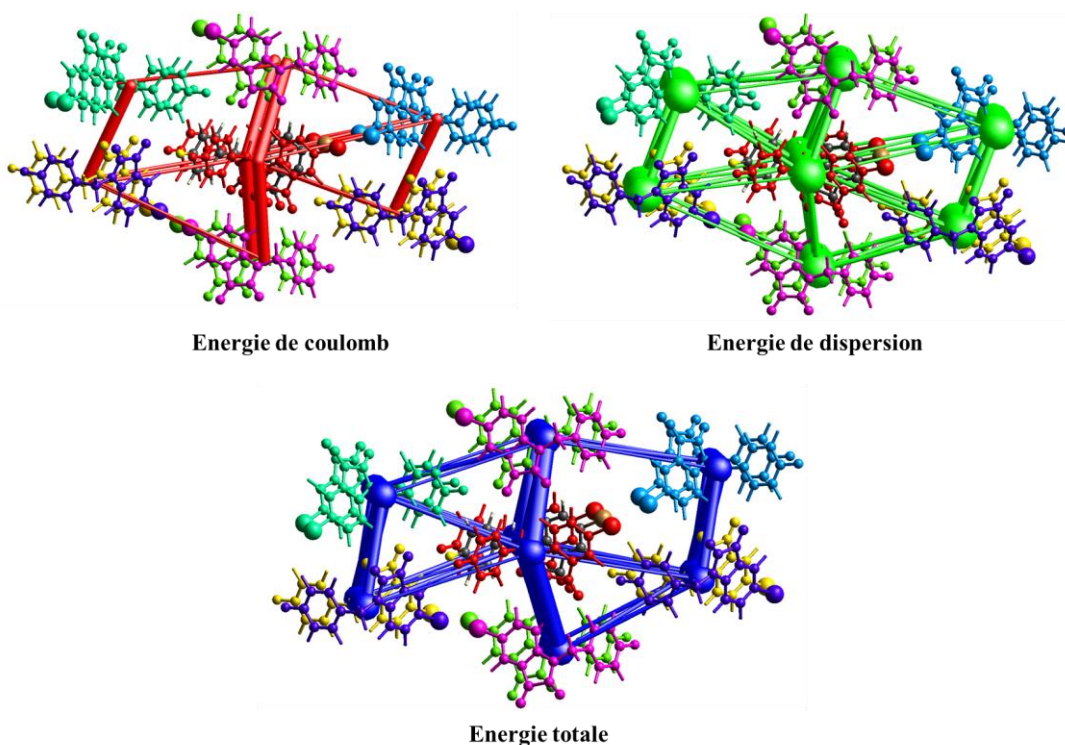


Figure III.21. Illustration des réseaux énergétiques pour le composé FBID, y compris l'énergie de coulomb, l'énergie de dispersion et l'énergie totale.

Les calculs effectués dans le réseau énergétique révèlent une dominance notable de l'énergie de dispersion sur les énergies de coulomb et de polarisation dans l'environnement cristallin de la molécule FBID. Cela suggère que la distribution et la corrélation des nuages d'électrons (forces de

dispersion) jouent un rôle plus important dans les interactions moléculaires au sein de ce cristal que les effets de la distribution des charges (forces électrostatiques) ou les interactions dipolaires induites (forces de polarisation).

Les énergies d'interaction par paire entre les atomes C3-H3...O2 et C6-H6...F1 sont principalement due à l'énergie de dispersion. Cela implique que l'influence de ces forces de dispersion dans cette interaction par paire est critique dans l'énergie d'interaction globale au sein de la structure cristalline. Donc, il est clair que les interactions C3-H3...O2 et C6-H6...F1 jouent un rôle crucial dans la formation des cristaux (**Figure III.22**).

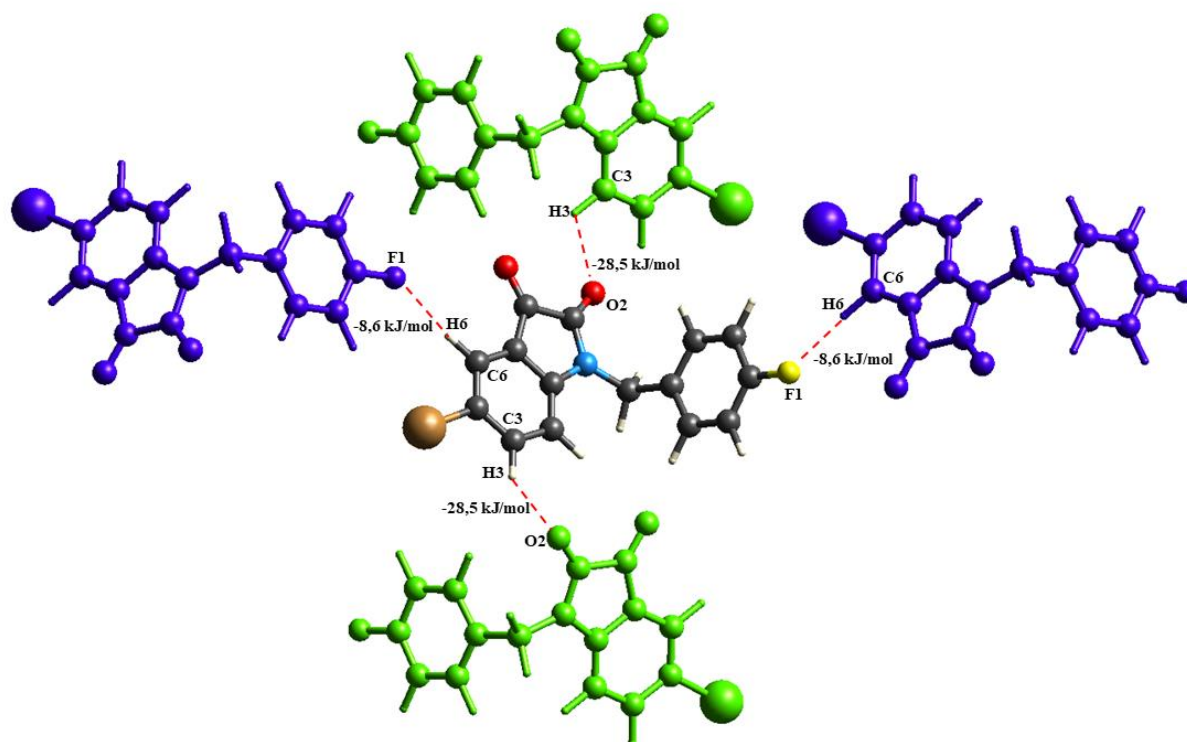


Figure III.22. Paires de molécules sélectionnées avec leurs énergies d'interaction.

III.3.1.9. Analyse de gradient de densité réduite

Pour mieux connaître tous les types d'interactions existant dans notre système, la méthode des interactions non covalentes (INC) permet de caractériser les interactions intramoléculaires ou intermoléculaires et d'évaluer la nature de ces interactions. La méthode ICN est basée sur l'étude du gradient de densité réduit (RDG) qui permet de visualiser les interactions spatiales. L'approche RDG est une quantité élémentaire sans dimension déterminée à partir de la densité électronique et de sa dérivée première développée par Johnson et al [27] et dénotée comme suit [28].

$$RDG(r) = \frac{1|\nabla\rho(r)|}{2(3\pi r^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}(r)} \quad (\text{III.8})$$

Les diagrammes de dispersion colorés de RDG sont réalisés à l'aide du logiciel Multiwfn [29] et l'isosurface 3D est visualisée à l'aide du logiciel VMD [30]. Les analyses ICN ont été effectuées avec une valeur d'isosurface de 0,5, et la plage de l'isosurface RDG est comprise entre -0,035 et 0,02 a.u. Les diagrammes de gradient de densité réduite en 2D et l'isosurface en 3D sont présentés à la **Figure III.23**.

En mettant en correspondance $\rho(r)$ et le signe λ_2 , la valeur du signe λ_2 est très importante pour prédire la nature de l'interaction et pour différencier la force des interactions présentes dans la molécule, c'est-à-dire que si le signe (λ_2) $\rho < 0$ indique une interaction attractive (liée) et le signe (λ_2) $\rho > 0$ indique une interaction répulsive (non liée).

Les diagrammes de dispersion RDG présentent des pics multiples, comme indiqué à la **Figure III.23**, divisés en trois régions en fonction des valeurs du signe (λ_2) ρ . Ces pics sont divisés en trois régions en fonction des valeurs du signe (λ_2) ρ . Ces régions sont identifiées par des couleurs différentes : rouge, vert et bleu, la région bleue montrant des interactions attractives fortes correspondant aux liaisons hydrogène fortes, la région verte pouvant être identifiée comme des interactions attractives faibles de Van der Waal, tandis que la couleur rouge est définie comme des interactions de répulsion fortes (effet stérique) [31].

La **Figure III.23** montre que la molécule titre présente un certain nombre de taches vertes et de taches rouges, ce qui explique le grand nombre d'interactions de Van der Waals et l'effet stérique observé pour le composé, mais l'absence de taches bleues indique qu'il n'y a pas d'interaction de liaison hydrogène forte dans le composé.

D'après les diagrammes de dispersion NCI-RDG, les régions rouges se trouvent à l'intérieur des anneaux aromatiques, ce qui montre l'effet stérique dû à de fortes répulsions, et l'isosurface de couleur verte qui attribue les interactions de Van der Waals se trouve entre l'atome d'oxygène et l'atome d'hydrogène (O-H), ce qui signifie la présence d'une faible interaction de liaison H, et d'autres interactions ont été observées entre les deux atomes d'hydrogène (H-H). Enfin, le résultat NCI-RDG du composé correspond bien à l'analyse de la surface de Hirshfeld et aux résultats de l'empilement de DRX.

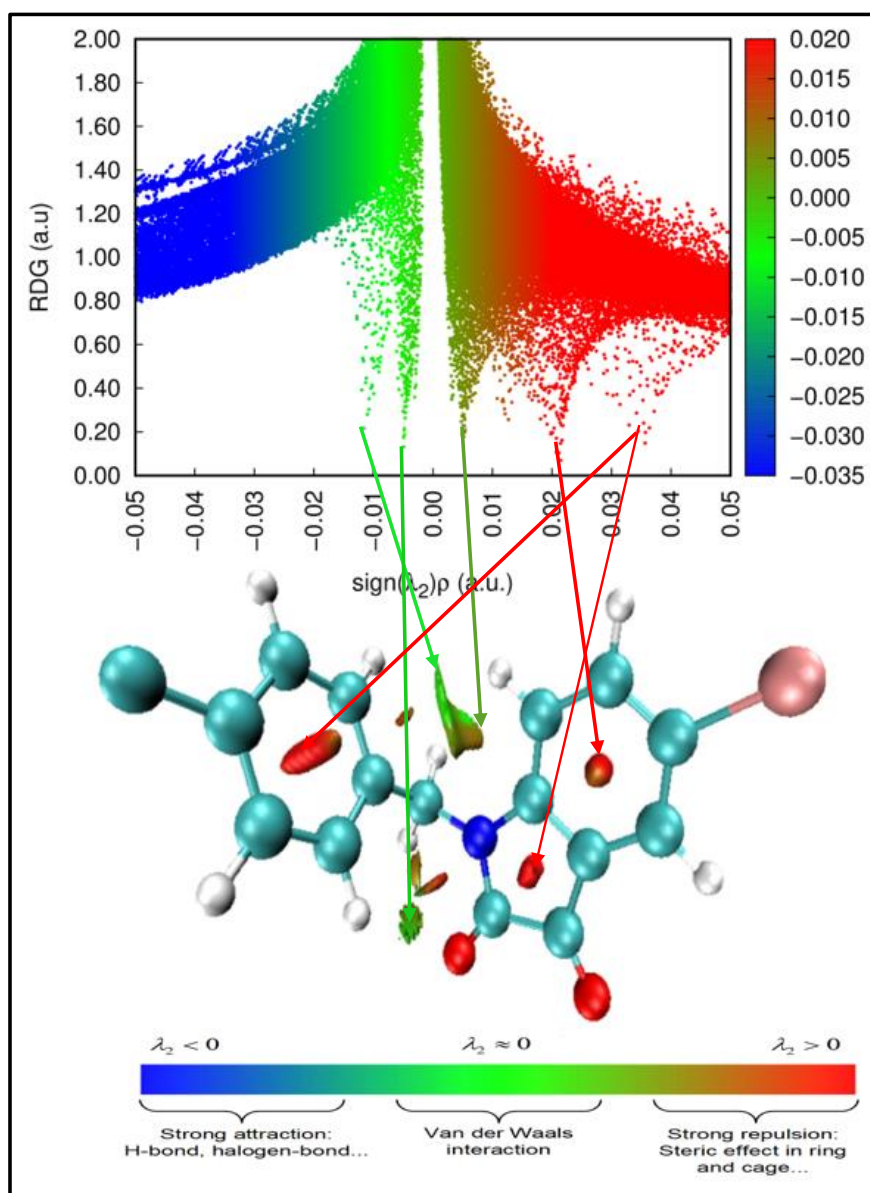


Figure III.23. Analyse du gradient de densité réduite montrant les interactions faibles et fortes.

III.3.2. Analyses spectroscopiques du composé C₁₅H₉BrFNO₂

III.3.2.1. Spectroscopie d'infrarouge

Le cristal de FBID étudié possède une forme de tige, ce qui indique que sa structure moléculaire est de nature allongée et cylindrique. La forme de bâtonnet du cristal peut être attribuée à la structure cristalline et à l'arrangement des atomes et molécules qui le composent. La molécule FBID, composée de 29 atomes, présente 81 modes normaux de vibration dans la plage de 4000-400 cm⁻¹, qui ont été analysés à la fois expérimentalement via un spectre FT-IR et via calculs théoriques. Le spectre expérimental a été enregistré sur un spectrophotomètre FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two

équipé d'un ATR diamant Perkin Elmer UATR-TWO. Le **Tableau III.12** présente les résultats des deux méthodes, tandis que la **Figure III.24** montre les spectres du composé. Les modes de vibration ont été attribués à l'aide de la méthode de distribution de l'énergie potentielle (PED) [32] et du logiciel VEDA [33]. Les fréquences théoriques (non mises à l'échelle) obtenues après le calcul, sont plus élevées que les fréquences expérimentales, probablement en raison de la négligence de la contribution du paramètre d'anharmonicité dans les calculs, ou peut-être parce que les calculs ont été effectués à l'état gazeux. Un facteur d'échelle de 0,967 pour B3LYP/6-311G(d,p) a été introduit [34] pour corriger ces différences et rapprocher les fréquences théoriques (mises à l'échelle) aux valeurs expérimentales (**Tableau III.12**).

- **Vibrations C-H**

Les vibrations d'étirement aromatique de C-H se manifestent littéralement dans la plage de 3100 à 3000 cm^{-1} [35]. Dans la molécule de FBID, les six bandes IR apparentes entre 3107 et 3057 cm^{-1} ont été attribuées aux vibrations d'étirement de l'anneau C-H, les pics correspondants ont également été signalés dans l'analyse FT-IR à 3102 et 3077 cm^{-1} . L'absorption dans cette région est due à l'étirement du C-H (=C-H) hybridé en sp^2 dans les anneaux aromatiques. Les calculs théoriques ont également prédit deux fréquences vibratoires d'étirement -C9-H à 2992 et 2945 cm^{-1} , qui correspondent à l'étirement C9-H hybridé sp^3 dans les alcanes.

Les fréquences des vibrations de flexion C-H dans le plan sont déterminées à 1469, 1435, 1157 cm^{-1} et 1448, 1438, 1279, 1242, 1143 cm^{-1} expérimentalement et théoriquement, respectivement. Les fréquences des vibrations de flexion C-H hors du plan sont identifiées expérimentalement à 1345, 948, 905, 820 cm^{-1} et théoriquement à 1330, 947, 893, 816, 804 cm^{-1} . Sachant que dans la littérature, les vibrations de flexion C-H dans le plan se produisent dans la région 1500-1100 cm^{-1} , tandis que les vibrations C-H hors plan apparaissent dans la gamme 1000-750 cm^{-1} [36,37]. Ainsi, les fréquences de vibration expérimentales et théoriques sont en bon accord avec la littérature.

- **Vibrations C=O**

La fréquence vibratoire d'étirement du groupe carbonyle (C=O) se manifeste généralement fortement dans le spectre FT-IR dans la région de 1850-1550 cm^{-1} [38]. La double liaison entre l'atome de carbone et l'atome d'oxygène est formée par une liaison π - π . En raison de la différence d'électronégativité de ces deux atomes, la distribution électronique dans cette liaison est inégale.

D'après le **Tableau III.12**, les bandes d'absorption théoriques et expérimentales du composé titre à 1768, 1753 cm^{-1} et 1747, 1728 cm^{-1} , respectivement, appartiennent à l'étirement de la liaison C=O dans le fragment de bromolindoline-2,3-dione.

Dans le spectre FT-IR, les fréquences de vibration de flexion C=O dans le plan ont été identifiées à 705 cm^{-1} alors que dans les calculs théoriques, les vibrations de flexion C=O sont calculées à trois liaisons IR 927, 916 et 700 cm^{-1} .

- **Vibrations C-N**

Pour les amines, les vibrations d'étirement C-N dans le spectre FT-IR sont attendues dans la région 1382-1266 cm^{-1} [39]. Dans cette étude, les valeurs calculées des vibrations d'étirement C-N se situent à 1361, 1300 et 1016 cm^{-1} . Les modes d'étirement C-N du composé titre sont assignés à 1363, 1324 et 1015 cm^{-1} dans le spectre FT-IR. Les fréquences de flexion C-N dans le plan, couplées à d'autres modes de vibration d'étirement, sont calculées à 848 cm^{-1} théoriquement et observées à 854 cm^{-1} expérimentalement.

- **Vibrations C-C et C=C**

Dans les composés aromatiques, les modes vibratoires d'étirement carbone-carbone sont généralement enregistrés dans la région 1650-1200 cm^{-1} [39]. L'existence de C=C conjugués se situe dans la région 1625-1575 cm^{-1} [40]. Les vibrations symétriques et asymétriques d'étirement C=C dans la molécule FBID sont observées à 1600 cm^{-1} dans la région FT-IR. Les valeurs calculées se situent à 1597, 1591, 1582 et 1568 cm^{-1} . Toutes ces bandes d'absorption se situent dans l'intervalle prévu. Les modes vibrationnels d'étirement de C-C dans le spectre FT-IR sont observés à 1508 et 1300 cm^{-1} et les pics correspondants sont prévus dans les calculs théoriques à 1494, 1414, 1402 et 1286 cm^{-1} , ce qui montre que les fréquences vibrationnelles théoriques sont en bon accord avec les données expérimentales.

- **Vibrations C-F et C-Br**

Les vibrations d'étirement aromatique de C-F sont généralement enregistrées dans la gamme 1270-1100 cm^{-1} [41]. Dans le composé titre, les calculs théoriques prévoient également des vibrations de flexion hors plan de C-F à 506 et 480 cm^{-1} , qui sont cohérentes avec les fréquences observées expérimentalement de 514 et 484 cm^{-1} . Enfin, le mode de vibration de flexion hors plan de C-Br a été

déterminé à 541 cm^{-1} sur la base des calculs, ce qui est proche de la fréquence observée expérimentalement de 544 cm^{-1} .

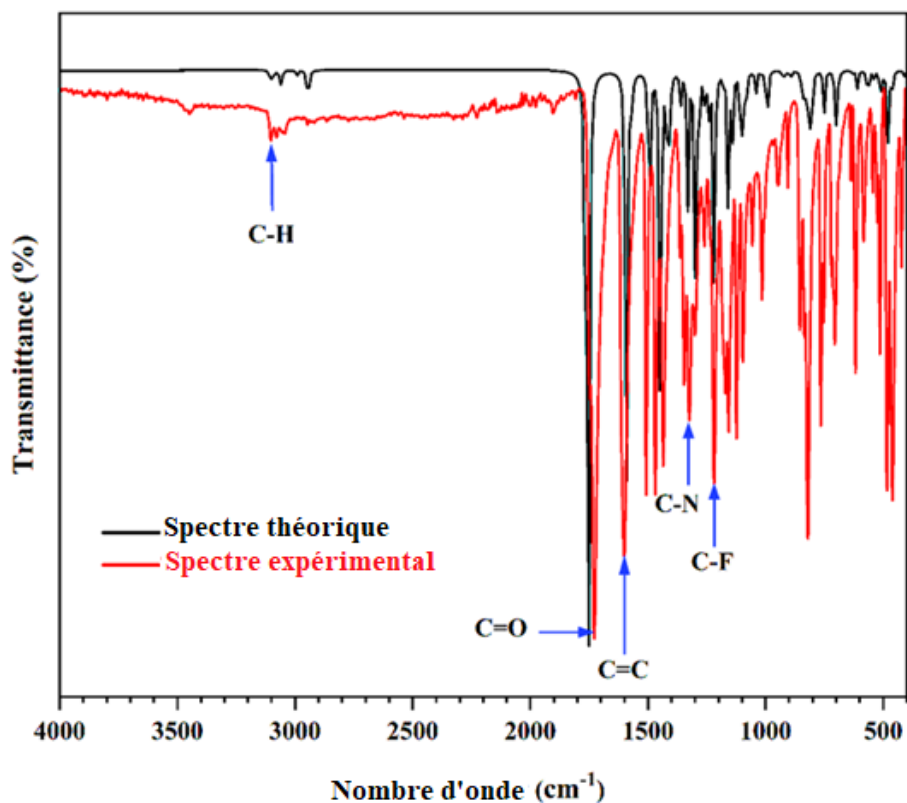


Figure III.24. Comparaison des spectres IR expérimental et calculé pour la molécule FBID.

Tableau III.12. Fréquences vibratoires observées (FT-IR) et calculées en cm^{-1} et assignations probables de le molécule FBID.

FT-IR (cm^{-1})	Calculé (cm^{-1})	Assignations probables des vibrations (%)
-	3107	νCH (99) cycle 1
-	3097	νCH (88) cycle 3
-	3096	νCH (93) cycle 3
3102	3293	$\nu\text{CH asy}$ (26) cycle 1 + νCH (73) cycle 1
-	3073	νCH (91) cycle 3
3077	3057	νCH (96) cycle 1
-	2992	$\nu\text{C}_9\text{H}$ (74) + $\nu\text{C}_9\text{H asy}$ (26)
-	2945	$\nu\text{C}_9\text{H}$ (26) + $\nu\text{C}_9\text{H}$ (74)

Suite Tableau III.12

1747	1768	ν OC (64) cycle 2 + ν OC asy (24) cycle 2
1728	1753	ν OC (26) cycle 2 + ν OC (64) cycle 2
-	1597	ν CC asy (10) cycle 3 + ν CC (29) cycle 3
1600	1591	ν CC asy (30) cycle 1 + ν CC (33) cycle 1
-	1582	ν CC asy (32) cycle 3 + ν CC (18) cycle 3 + δ CCC asy (10) cycle 3
-	1568	ν CC asy (26) cycle 1 + ν CC (35) cycle 1
1508	1494	ν CC (10) cycle 3 + δ HCC asy (31) cycle 3 + δ HCC (27) cycle 3 + δ CCC asy (11) cycle 3
1469	1448	δ HCC (32) cycle 1 + δ HCC asy (15) cycle 1
1435	1438	δ HC ₉ H (80)
-	1414	ν CC asy (32) cycle 1 + ν CC (22) cycle 1 + δ HCC asy (15) cycle 1
-	1402	ν CC (15) cycle 3 + ν CC asy (13) cycle 3
1363	1361	ν NC asy (12) cycle 2 + δ HCC asy (21) cycle 1 + τ HCCC (21) cycle 1
1345	1330	τ HCCC (36)
1324	1300	ν NC (15) + δ HCC (17)
1300	1286	ν CC (11) cycle 3 + ν CC asy (15) cycle 3
-	1279	δ HCC asy (35) cycle 3 + δ HCC (37) cycle 3
1260	1259	ν CC (19) cycle 1 + τ HCCC (11) cycle 3
-	1242	δ HCC (54) cycle 1
1218	1218	ν CC asy (13) cycle 3 + ν FC (48)
1170	1181	ν CC (36) + δ HCC (10) cycle 3 + δ CCC asy (11) cycle 3
-	1158	ν CC (13) cycle 2 + δ HCC asy (18) cycle 1 + δ HCC (14) cycle 1
1157	1143	δ HCC asy (41)
-	1140	ν NC (11) + ν CC asy (10) + δ HCC (13)
1124	1104	ν CC (17) cycle 2 + δ HCC (19) cycle 1
1098	1085	ν CC asy (14) cycle 3 + ν CC (10) cycle 3 + δ HCC asy (34) cycle 3 + δ HCC (28) cycle 3
1057	1041	ν CC (29) cycle 1 + δ HCC asy (13) cycle 1 + δ HCC (22) cycle 1
1015	1016	ν NC (15)
-	999	δ CCC (50) cycle 3 + δ CCC asy (11) cycle 3
-	991	ν NC (13) + δ CNC (11)

Suite Tableau III.12

948	947	τ HCCC (66) cycle 3 + τ CCCC (10) cycle 3
-	932	τ HCCN (28) + τ HCCC (52) cycle 1
-	927	δ OCC asy (12) cycle 2 + τ HCCC asy (22) cycle 3 + τ HCCC (12) cycle 3
-	916	δ OCC (10) cycle 2 + τ HCCC asy (16) cycle 3 + τ HCCC (15) cycle 3
905	893	τ HCCC asy (69) cycle 1
854	848	δ CNC (10) + τ HCCC (13)
835	835	ν CC (23) + δ CCC (14) cycle 3
820	816	τ HCCC (15) cycle 3 + τ HCCC asy (12)
-	807	τ HCCN asy (26) + τ HCCC (12) cycle 1 + γ ONCC (16) cycle 2 + γ OCCC (19) cycle 2
-	804	τ HCCC (68) cycle 3 + τ HCCC asy (20) cycle 3
-	803	τ HCCN (33) cycle 2 + τ HCCC asy (15) cycle 1 + γ ONCC (15) cycle 2 + γ OCCC (16) cycle 2
765	751	ν CC (10) + δ CCC (12) cycle 3 + δ NCC asy (12)
752	708	τ CCCC asy (11)
720	703	τ CCCC asy (31)
705	700	δ OCC (13) cycle 2 + δ OCC asy (12) cycle 2
-	688	δ CCC (10) + τ CCCC (15)
637	632	δ CCC asy (11) cycle 3 + δ CCC (24) cycle 3
617	610	δ CCC (11) + δ CCC asy (15)
583	565	δ CCC asy (39) cycle 2
544	541	τ HCCC asy (15) cycle 1 + τ CCCC (10) cycle 1 + τ CCCN asy (14) cycle 2 + γ ONCC asy (13) cycle 2 + γ BrCCC (13) cycle 1
525	516	ν NC (24) + δ CCC (12) cycle 3
514	506	γ FCCC (20)
484	480	γ FCCC (14)
460	466	τ CCCC (10) cycle 2 + γ ONCC asy (27) cycle 2 + γ OCCC (16) cycle 2
422	415	τ HCCC (10) cycle 3 + τ CCCC asy (15) cycle 3 + τ CCCC asy (20) cycle 3 + τ CCCC (20) cycle 3

ν : étirement; asy: asymétrique; β : flexion dans le plan; γ : flexion hors du plan; ω : oscillation; τ : torsion; δ : flexion; ρ : basculement. Les modes vibrationnels sont basés sur la distribution de l'énergie potentielle (PED). Les fréquences sont exprimées en unités de cm^{-1} .

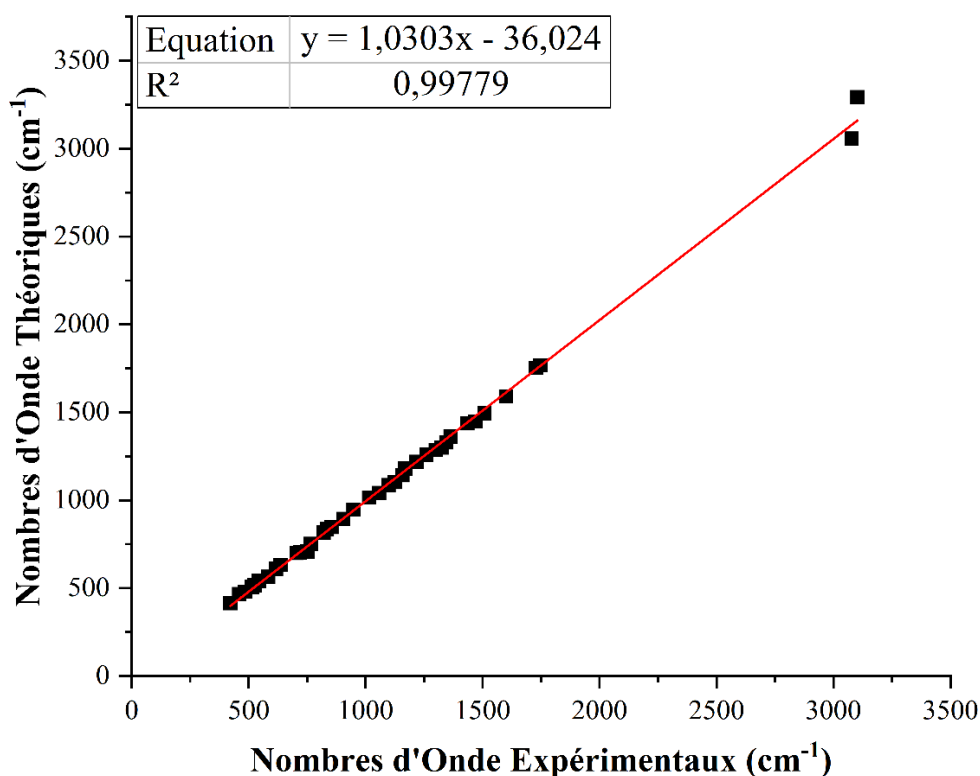


Figure III.25. Courbe de corrélation entre les nombres d'onde théoriques et expérimentales de la molécule titre.

III.3.2.2. Spectroscopie d'UV-Visible

L'analyse ultraviolet-visible (UV-Vis) du composé FBID a été étudiée théoriquement et expérimentalement pour aider à bien comprendre les transitions électroniques en utilisant le chloroforme comme solvant. Le spectre expérimental de l'UV-Vis a été obtenu sur un spectrophotomètre Shimadzu UV-2600 Pc- avec une cellule de quartz de 1 cm tandis que le spectre théorique a été obtenu à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité en fonction du temps (TD-DFT) [42] avec le fonctionnel B3LYP et l'ensemble de base 6-311G(d,p). Pour explorer l'influence de la solvation sur le système étudié, le modèle de continuum polarisable de type conducteur (CPCM) a été utilisé [43]. Cette technique a facilité l'étude de l'impact de l'environnement du solvant sur le système étudié. Les spectres d'UV-Vis du composé titre sont illustrés dans la **Figure III.26**. Les longueurs d'onde expérimentales, les longueurs d'onde théoriques, l'énergie d'excitation (E), la force d'oscillation (f) et leurs contributions, obtenues grâce au logiciel Gauss-Sum 2.2 [44], sont classées dans le **Tableau III.13**. Les bandes expérimentales du FBID sont situées à 440, 300 et 290 nm et les bandes produites par les calculs TD-DFT sont à 454, 451 et 359 nm avec des forces

d'oscillateur (f) de 0,0123, 0,0058 et 0,0098, respectivement, et des énergies d'excitation qui sont inversement proportionnelles aux longueurs d'onde. Ces bandes absorptions sont attribuées aux transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$. Sur la base des spectres d'absorption, il est possible de déterminer la couleur du composé. Dans ce cas, la couleur jaune est observée, ce qui indique que le composé absorbe préférentiellement la lumière dans la couleur violette et transmet la couleur jaune. Cette observation peut être utile pour identifier et caractériser le composé, car les propriétés optiques sont souvent liées à la structure chimique.

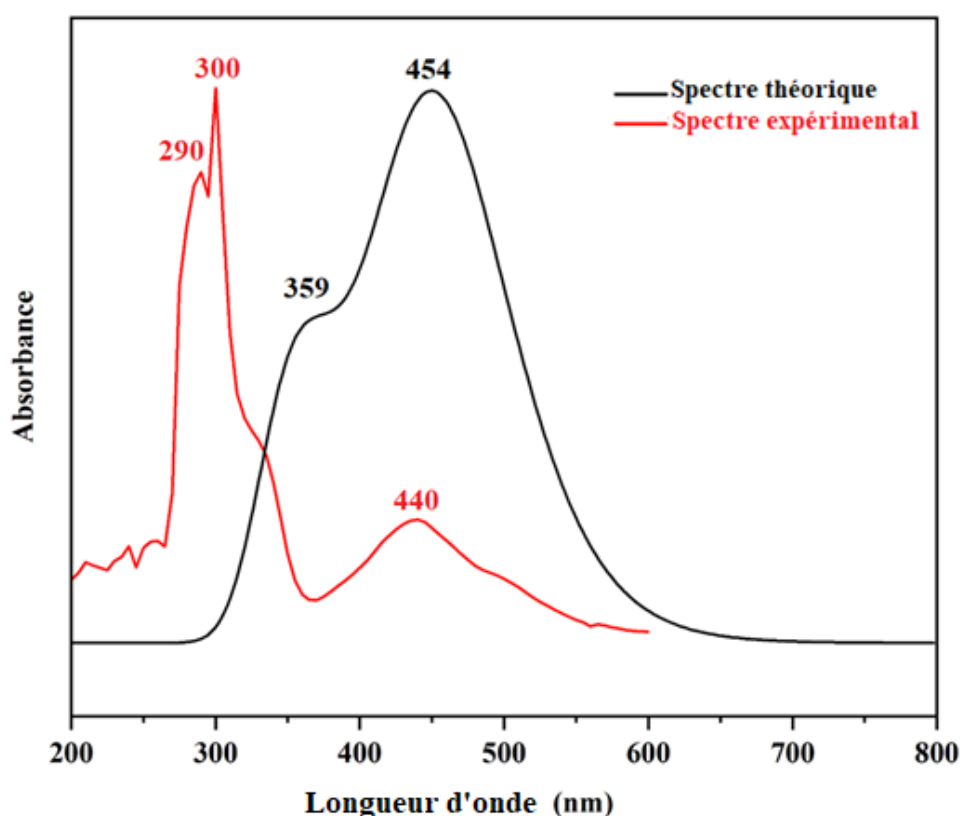


Figure III.26. Comparaison entre les spectres UV-visible expérimental et théorique pour la molécule FBID.

Tableau III.13. Transitions électroniques expérimentales et théoriques, énergie d'excitation, force de l'oscillateur (f) et contributions majeures pour la FBID.

Expérimentale λ (nm)	Théorique			Contributions majeures B3LYP/ 6-311G (d, p)
	λ (nm)	Energie (cm^{-1})	Force d'oscillateur (f)	
440	454	22048,12	0,0123	HOMO-2 \rightarrow LUMO (15%), HOMO \rightarrow LUMO (78%), HOMO-1 \rightarrow LUMO (6%)
300	451	22167,49	0,0058	HOMO-2 \rightarrow LUMO (50%), HOMO-1 \rightarrow LUMO (27%), HOMO \rightarrow LUMO (21%)
290	359	27822,28	0,0098	HOMO-2 \rightarrow LUMO (33%), HOMO-1 \rightarrow LUMO (67%)

III.3.2.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est actuellement utilisée pour prédire et déterminer la structure moléculaire des molécules organiques. Le spectre de RMN ^1H et ^{13}C a été mesuré en utilisant une solution de chloroforme deutéré (CDCl_3) sur un spectromètre Varian Mercury Plus 300 MHz. Les déplacements chimiques obtenus du ^1H et du ^{13}C ont ensuite été comparés aux valeurs théoriques qui ont été effectués à l'aide de l'Orbitales Atomiques Invariantes de Gauge (GIAO = gauge-independent atomic orbital) [45], avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence. .

Le ^{13}C et le ^1H de la molécule TMS a été optimisé en utilisant les mêmes méthodes et l'ensemble de base utilisés dans notre composé et sont reportés dans le **Tableau III.14**. Ces valeurs sont utiles pour les calculs des déplacements chimiques de notre molécule.

Tableau III.14. Déplacements chimiques isotopes (en ppm) du TMS pour le ^{13}C et le ^1H calculés avec l'ensemble B3LYP/6-311G(d,p).

Atome	B3LYP/6-311G(d,p)
C	187,0085
H	32,6481

Les valeurs théoriques des déplacements chimiques du ^{13}C et du ^1H du composé titre ont été déterminés à l'aide de l'équation suivante [46]:

$$\delta_{cs}^X = \delta_i^{TMS} - \delta_i^X$$

Où : δ_{cs}^X est le déplacement chimique de FBID ; δ_i^{TMS} TMS est le déplacement chimique du TMS et δ_i^X est le déplacement chimique absolu du FBID. Les déplacements chimiques expérimentaux et théoriques du ^{13}C et du ^1H calculés selon la méthode B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G(d,p) pour le FBID sont présentés dans le **Tableau III.15**.

Comme on peut le voir, les atomes de carbone aromatiques de notre molécule ont été observés dans l'intervalle 112,52-182 ppm, tandis que les valeurs calculées ont été calculées dans l'intervalle 115,48-186,69 ppm. Les déplacements chimiques expérimentaux et théoriques des atomes de C1, C4, C7, C8 et C13 sont plus élevés que ceux des autres atomes de carbone, en raison des propriétés d'électronégativité des atomes de brome (Br1), de l'azote (N1), de deux atomes d'oxygène (O1 et O2) et du fluor (F1), qui sont attachés à ces atomes de carbone, respectivement. Le déplacement chimique de l'atome C9 présente la valeur la plus faible parmi les autres carbones aromatiques, observée à 43,50 ppm et calculée à 46,95 ppm. Ceci est dû à la substitution du groupe alcane (CH_2).

Le signal pour les atomes d'hydrogène aromatiques dans le composé titre est dans l'intervalle attendu, entre 6,71-7,73 ppm. Les déplacements chimiques calculés pour ces atomes d'hydrogène se situent dans l'intervalle 6,60-7,66 ppm. Les signaux des atomes H9A et H9B du groupe CH_2 ont été calculés à 5,60 et 3,65 ppm, respectivement, et observés à 5 ppm.

Par conséquent, les résultats des déplacements chimiques théoriques du ^{13}C et du ^1H obtenus à l'aide de la méthode B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G (d, p) sont proches des déplacements chimiques expérimentaux correspondants. Cette différence peut s'expliquer par la modification de l'environnement de la molécule. Ces valeurs sont en concordance avec la littérature [47].

Tableau III.15. Déplacements chimiques isotropes théoriques et expérimentaux du ^{13}C et du ^1H RMN (ppm) pour la molécule FBID.

Atome	Expérimentale	B3LYP/6-311G(d,p)
^1H	(ppm)	
H2	7,73	7,41
H3	6,71	6,60
H6	7,62	7,66
H9A	5,00	5,60
H9B	5,00	3,65
H11	7,28	7,39
H12	7,06	7,09
H14	7,06	7,18
H15	7,34	7,56
^{13}C	(ppm)	
C1	149,15	141,20
C2	128,15	142,14
C3	112,52	115,48
C4	140,57	157,12
C5	117,00	123,16
C6	130,00	134,38
C7	182,00	186,69
C8	157,50	161,53
C9	43,50	46,95
C10	119,00	138,89
C11	129,31	135,56
C12	116,32	120,36
C13	164,23	172,75
C14	116,32	122,81
C15	129,31	136,75

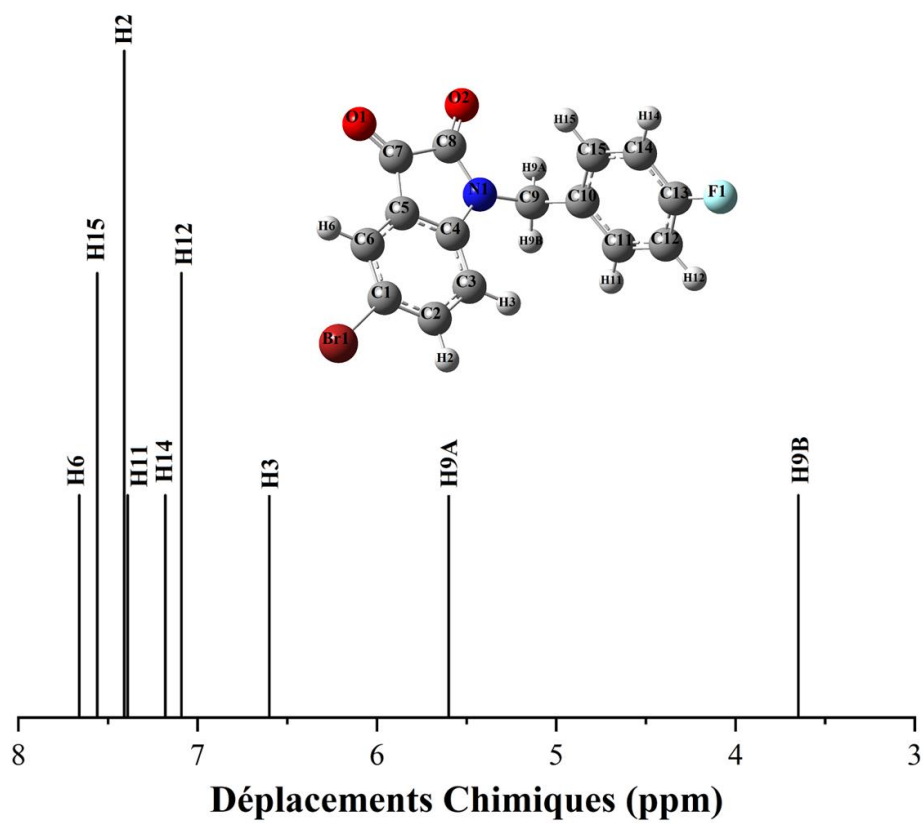


Figure III.27. Spectre RMN ¹H calculé avec le niveau de calcul B3LYP/6-311G(d,p) de la molécule FBID.

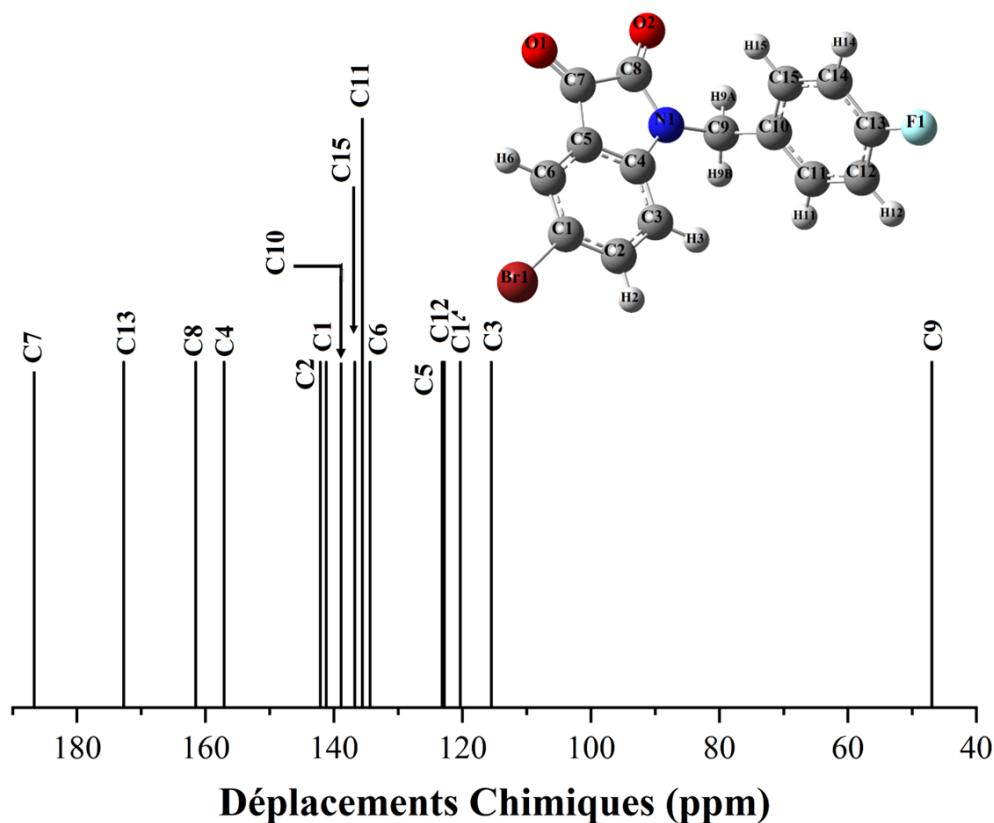


Figure III.28. Spectre RMN ¹³C calculé avec le niveau de calcul B3LYP/6-311G(d,p) de la molécule FBID.

III.4. Conclusion

En conclusion de cette section, nous avons pu déterminer avec précision la structure tridimensionnelle du composé 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione par la diffraction des rayons X et la modélisation moléculaire. Selon les résultats de la diffraction des rayons X, la molécule de formule C₁₅H₉BrFNO₂ cristallise dans le groupe spatial P2₁2₁2₁ du système orthorhombique, avec des paramètres de maille a = 4,5184 (3) Å, b = 13,7114 (10) Å, c = 21,770 (2) Å, et Z = 4 (nombre de motif par maille).

L'affinement de la structure effectué par le programme SHELXL a donné un facteur de fiabilité R de 4,10%, indiquant un ajustement précis des données expérimentales à la structure calculée.

En parallèle, les calculs théoriques menés à l'aide du logiciel GAUSSIAN 09 ont montré que notre molécule présente une énergie minimale de -3456,426 Hartree, selon la méthode DFT/B3LYP avec la base de calcul 6-311G(d, p).

Ces calculs ont été utilisés pour comparer et compléter les résultats expérimentaux concernant la géométrie structurale de la molécule (distances atomiques et les angles). Les résultats obtenus ont montré un excellent accord entre les deux approches.

L'étude des interactions moléculaires mettent en évidence l'importance des liaisons hydrogènes au sein de la structure dans la stabilité des molécules.

Les analyses spectroscopiques expérimentales du composé organique étudié ont confirmé les prédictions théoriques avec une bonne corrélation, bien qu'il y ait un léger écart entre les valeurs observées et calculées. Cette différence est principalement due à l'environnement de la molécule. La comparaison des résultats obtenus à l'aide de différentes techniques spectroscopiques (infrarouge, UV-Visible et RMN) a confirmé la structure moléculaire du composé FBID, déterminée par diffraction des rayons X sur un monocristal.

Références Bibliographiques

- [1] K. Haj Mohammad Ebrahim Tehrani, M. Hashemi, M. Hassan, F. Kobarfard, S. Mohebbi, Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins, *Chinese Chem. Lett.* 27 (2016) 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2015.10.027>.
- [2] S.S. Karki, V.S. Bahaduria, V. Rana, S. Kumar, P.G. Subbaro, U. Das, J. Balzarini, E. De Clercq, J.R. Dimmock, 1-Arylmethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydroindole thiosemicarbazones as leads for developing cytotoxins and anticonvulsants, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 24 (2009) 537–544. <https://doi.org/10.1080/14756360802234885>.
- [3] C.-T. Chiou, W.-C. Lee, J.-H. Liao, J.-J. Cheng, L.-C. Lin, C.-Y. Chen, J.-S. Song, M.-H. Wu, K.-S. Shia, W.-T. Li, Synthesis and evaluation of 3-ylideneoxindole acetamides as potent anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 98 (2015) 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.062>.
- [4] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* 64 (2008) 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [5] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837–838. <https://doi.org/10.1107/S0021889899006020>.
- [6] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, Mercury : visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.*

- 39 (2006) 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- [7] L.J. Watkin, D.J. Prout, C.K., Pearce, CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, (1996).
- [8] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [9] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for Windows : an update, *J. Appl. Crystallogr.* 45 (2012) 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- [10] J.R.C. M.J. Frisch , G.W. Trucks , H.B. Schlegel , G.E. Scuseria , M.A. Robb, M. , G. Scalmani , V. Barone , B. Mennucci , G.A. Petersson , H. Nakatsuji, J.L.S. Caricato , X. Li , H.P. Hratchian , A.F. Izmaylov , J. Bloino , G. Zheng, T. , M. Hada , M. Ehara , K. Toyota , R. Fukuda , J. Hasegawa , M. Ishida, J.E. Nakajima , Y. Honda , O. Kitao , H. Nakai , T. Vreven , J.A. Montgomery Jr., V.N. Peralta , F. Ogliaro , M. Bearpark , J.J. Heyd , E. Brothers , K.N. Kudin, A.R. Staroverov , T. Keith , R. Kobayashi , J. Normand , K. Raghavachari, M.K. J.C. Burant , S.S. Iyengar , J. Tomasi , M. Cossi , N. Rega , J.M. Millam, R.E. J.E. Knox , J.B. Cross , V. Bakken , C. Adamo , J. Jaramillo , R. Gom- perts, R.L. Stratmann , O. Yazyev , A.J. Austin , R. Cammi , C. Pomelli , J.W. Ochterski, J.J.D. Martin , K. Morokuma , V.G. Zakrzewski , G.A. Voth , P. Salvador, J.C. , S. Dapprich , A.D. Daniels , O. Farkas , J.B. Foresman , J.V. Ortiz, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).
- [11] R.D.T.K.J. Millam, Shawnee Mission KS. GaussView, Semichem Inc (2009).
- [12] R. Rahmani, N. Boukabcha, A. Chouaih, F. Hamzaoui, On the molecular structure , vibrational spectra , HOMO-LUMO , molecular electrostatic potential , UV e Vis , fi rst order hyperpolarizability , and thermodynamic investigations of 3- (4- chlorophenyl) -1- (1yridine-3-yl) prop-2-en-1-one by quantum ch, *J. Mol. Struct.* 1155 (2018) 484–495. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.033>.
- [13] D.S. Dimić, G.N. Kaluđerović, E.H. Avdović, D.A. Milenković, M.N. Živanović, I. Potočňák, E. Samoľová, M.S. Dimitrijević, L. Saso, Z.S. Marković, J.M. Dimitrić Marković, Synthesis, Crystallographic, Quantum Chemical, Antitumor, and Molecular Docking/Dynamic Studies of 4-Hydroxycoumarin-Neurotransmitter Derivatives, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022) 1001. <https://doi.org/10.3390/ijms23021001>.

- [14] D. Shobana, S. Sudha, D. Ramarajan, D. Dimić, Synthesis, crystal structure, spectral characterization and Hirshfeld surface analysis of (E)-N'-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-4-fluorobenzohydrazide single-crystal – a novel NLO active material, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131856. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131856>.
- [15] K. Toubal, N. Boukabcha, Tamer, N. Benhalima, S. Altürk, D. Avcı, A. Chouaih, Y. Atalay, A. Djafri, F. Hamzaoui, Spectroscopic (FT-IR, ¹H and ¹³C NMR) characterization and density functional theory calculations for(3-(2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2-(4-methylphenyl)-thiazolidin-4-one), *J. Mol. Struct.* 1147 (2017) 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.102>.
- [16] G. Shakila, H. Saleem, N. Sundaraganesan, FT-IR , FT-Raman , NMR and U-V Spectral investigation : Computation of vibrational frequency , chemical shifts and electronic structure calculations of 1-bromo-4-nitrobenzene, 61 (2017) 150–185.
- [17] M. Nardelli, Modeling hydroxyl and water H atoms, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 563–571. <https://doi.org/10.1107/S0021889899002666>.
- [18] I.M. Walton, J.M. Cox, C.A. Benson, D.G. Patel, Y.S. Chen, J.B. Benedict, The role of atropisomers on the photo-reactivity and fatigue of diarylethene-based metal-organic frameworks, *New J. Chem.* 40 (2016) 101–106. <https://doi.org/10.1039/c5nj01718a>.
- [19] A.R. Guerroudj, N. Boukabcha, A. Benmohammed, N. Dege, N.E.H. Belkafouf, N. Khelloul, A. Djafri, A. Chouaih, 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>.
- [20] Z.D. Benyahlou, F.T. Baara, S. Yahiaoui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface, energy framework, NCI-RDG, theoretical calculations and molecular docking of (Z)4,4'-bis[3-N-ethyl-2-N'-(phenylimino) thiazolidin-4-one] methane, *J. Mol. Struct.* 1277 (2023) 134781. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134781>.
- [21] D. M.J. Turner, J.J. MacKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, P.R. Spackman, M.A.S. Jayatilaka, *Crystal Explorer Ver. 17.5*. University of Western Australia, (2017).

<http://crystalexplorer.scb.uwa.edu.au>.

- [22] A. Mansour, C. Souheyla, M. Youcef, B. Nourdine, D. Amel, G.A. Roufieda, M.A. Noureddine, C. Abdelkader, Experimental and theoretical spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, TD-DFT calculation, and nonlinear optical properties of (E)-1-[(2,4,6-tribromophenyl)diazenyl]-naphthalen-2-ol azo dye, *J. Mol. Struct.* 1261 (2022) 132887. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132887>.
- [23] N. Khelloul, K. Toubal, N. Boukabcha, N. Dege, A. Djafri, N.E.H. Belkafouf, N. Benhalima, A. Djafri, A. Chouaih, Y. Atalay, 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.* 0 (2022) 1–16. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2134373>.
- [24] C.F. Mackenzie, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems, *IUCrJ* 4 (2017) 575–587. <https://doi.org/10.1107/S205225251700848X>.
- [25] K. Kumara, M. Jyothi, S. Kouser, A.H.U. Kumar, I. Warad, S.A. Khanum, N.K. Lokanath, Structural investigations and theoretical insights of a polymethoxy chalcone derivative: Synthesis, crystal structure, 3D energy frameworks and SARS CoV-2 docking studies, *J. Mol. Struct.* 1272 (2023) 134226. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134226>.
- [26] V. Kamat, K. Kumara, K. Naik, A. Kotian, P. Netalkar, N. Shivalingegowda, K.L. Neratur, V. Revankar, [Dichlorido (2-(2-(1H-benzo[d]thiazol-2-yl)hydrazono)propan-1-ol) Cu(II)]: Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and correlation of its ESI-MS behavior with [Dichlorido 3-(hydroxyimino)-2-butanone-2-(1H-benzo[d]thiazol-2-yl)hydrazone Cu(II)], *J. Mol. Struct.* 1149 (2017) 357–366. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.07.109>.
- [27] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing Noncovalent Interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>.
- [28] B. Silvi, A. Savin, Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions, *Nature* 371 (1994) 683–686. <https://doi.org/10.1038/371683a0>.

- [29] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [30] 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).
- [31] M. Saidj, A. Djafri, R. Rahmani, N.E.H. Belkafouf, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, 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] Acetat, *Polycycl. Aromat. Compd.* 0 (2022) 1–25. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [32] A. Pekparlak, D. Avci, Y. Atalay, K. Esmer, Theoretical Studies of Molecular Structure and Vibrational Spectra of Melaminium Salt: 2,4,6-Triamino-1,3,5-triazin-1,3-ium Tartrate Monohydrate, *Arab. J. Sci. Eng.* 37 (2012) 171–181. <https://doi.org/10.1007/s13369-011-0151-8>.
- [33] M.H. Jamróz, Vibrational energy distribution analysis (VEDA): Scopes and limitations, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.05.096>.
- [34] National Institute of Standards and Technology, Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase, (2022). <https://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>.
- [35] J. Coates, Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach, *Encycl. Anal. Chem.* (2006) 10815–10837. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a5606>.
- [36] A. Eşme, Quantum chemical calculations on the geometrical, conformational, spectroscopic (FTIR, FT-Raman) analysis and NLO activity of milrinone [5-cyano-2-methyl-(3,4'-bipyridin)-6(1h)-one] by using hartree-fock and density functional, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 55 (2017) 478–489.
- [37] S. Muthu, J. Uma Maheswari, Quantum mechanical study and spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, 13C, 1H, UV) study, first order hyperpolarizability, NBO analysis, HOMO and LUMO analysis of 4-[(4-aminobenzene) sulfonyl] aniline by ab initio HF and density functional method, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 92 (2012) 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.02.056>.

- [38] N. Boukabcha, A. Djafri, Y. Megrouss, Tamer, D. Avci, M. Tuna, N. Dege, A. Chouaih, Y. Atalay, F. Hamzaoui, Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization and nonlinear optical properties of (Z)-N'-(2,4-dinitrobenzylidene)-2-(quinolin-8-yloxy) acetohydrazide, *J. Mol. Struct.* 1194 (2019) 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.074>.
- [39] S. Premkumar, T.N. Rekha, B.J.M. Rajkumar, R.M. Asath, Vibrational Spectroscopic and Structural Investigations of 2-Amino-6-Methoxy-3-Nitropyridine : a DFT Approach, (2015). <https://doi.org/10.1007/s13538-015-0365-4>.
- [40] M. Karunanidhi, V. Sivagami, Study of electronic structure , Light Harvesting Efficiency and electron injection efficiencies of 2 , 4-Diflouoroanisole dye Sensitizer for Solar Cells ., (n.d.) 515–546.
- [41] I. V Maslov, S. Akyu, Theoretical study of the vibrational spectra of 2-chloropyridine metal complexes . I . Calculation and analysis of the IR spectrum of 2-chloropyridine, 475 (1999) 83–92.
- [42] X. Andrade, J. Alberdi-Rodriguez, D.A. Strubbe, M.J.T. Oliveira, F. Nogueira, A. Castro, J. Muguerza, A. Arruabarrena, S.G. Louie, A. Aspuru-Guzik, A. Rubio, M.A.L. Marques, Time-dependent density-functional theory in massively parallel computer architectures: the octopus project, *J. Phys. Condens. Matter* 24 (2012) 233202. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/24/23/233202>.
- [43] V. Barone, M. Cossi, Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model, *J. Phys. Chem. A* 102 (1998) 1995–2001. <https://doi.org/10.1021/jp9716997>.
- [44] A. Allouche, Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares – Gauss-Sum, *J. Comput. Chem.* 32 (2012) 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- [45] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations, (1990) 8251–8260.
- [46] Y. Megrouss, F.T. Baara, N. Boukabcha, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, A. Djafri, F. Hamzaoui, Synthesis , X-Ray Structure Determination and Related Physical Properties of Thiazolidinone Derivative by DFT Quantum Chemical Method, (2019). <https://doi.org/10.17344/acs.2019.5066>.

- [47] L. Field, S. Sternhell, J. Kalman, Organic Structures from Spectra, Fourth edi, John wiley and sons LTD, 2008.

Chapitre IV
Propriétés Moléculaires du composé
 $C_{15}H_9BrFNO_2$

IV. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons procéder à une analyse approfondie sur les propriétés moléculaires du composé C₁₅H₉BrFNO₂. Nous examinerons plusieurs éléments clés, notamment les charges atomiques, le moment dipolaire, le potentiel électrostatique, les orbitales frontières moléculaires (HOMO-LUMO), le gap optique et les descripteurs chimiques globaux de la réactivité. La présente étude a pour but de visualiser la distribution des charges au sein de cette molécule et de repérer les sites électrophiles et nucléophiles, afin de mieux comprendre le transfert de charges à l'intérieur de cette structure. Grâce à cette analyse, nous aurons les informations essentielles qui nous permettront de mieux comprendre le comportement électronique du composé C₁₅H₉BrFNO₂.

IV.1. Moment dipolaire

Le moment dipolaire est un vecteur tridimensionnel, c'est-à-dire une mesure définie par un vecteur doté d'une direction et d'une magnitude. Il est représenté par une flèche de longueur égale à l'intensité du moment dipolaire et de direction égale à la distribution nette des charges électriques dans la molécule [1]. L'orientation du vecteur est de la charge négative vers la charge positive.

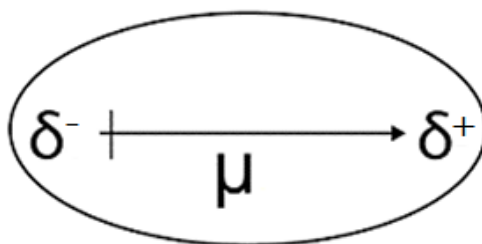


Figure IV.1. Moment dipolaire électrique de deux charges.

Le moment dipolaire est calculé en utilisant l'équation suivante :

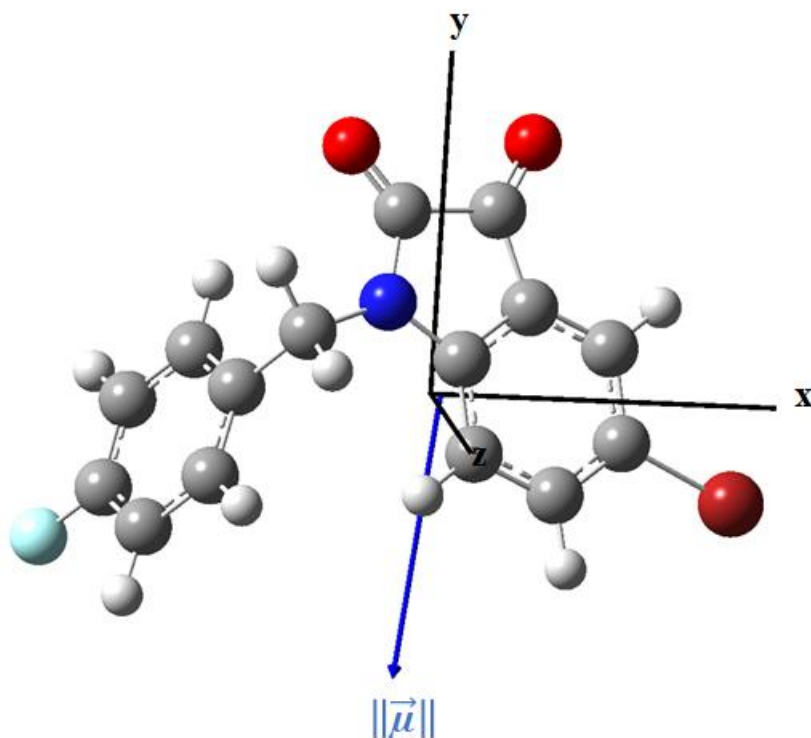
$$\mu = \sqrt{\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2} \quad (\text{IV.1})$$

Dans notre étude, le moment dipolaire a été calculé en utilisant le fonctionnel B3LYP et la base 6-311G(d,p). Le résultat obtenu pour le moment dipolaire est de 4,539 Debye. Cette valeur indique que la molécule est polaire ($\mu \neq 0$). Ce caractère polaire peut être lié à des écarts d'électronégativité des atomes qui composent la molécule. En outre, la **Figure IV.2** montre que le moment dipolaire est orienté du caractère accepteur vers le caractère donneur. Cela signifie que le moment dipolaire est orienté du groupe bromoindoline-2,3-dione vers le groupe fluorobenzène.

En revanche, le moment dipolaire s'exprime souvent par ses trois composantes : μ_x , μ_y et μ_z , représentant respectivement les projections de ce moment dipolaire suivant les axes x, y et z. Suivant le **Tableau IV.1**, la composante μ_y est la plus grande en valeur absolue, indiquant une orientation principale du moment dipolaire selon l'axe y.

Tableau IV.1. Valeurs du moment dipolaire de la molécule FBID.

Moment Dipolaire	DFT/B3LYP/6-311G(d,p)
μ_x (D)	-0,833
μ_y (D)	-3,222
μ_z (D)	3,086
μ (D)	4,539

**Figure IV.2.** Orientation du moment dipolaire de la molécule FBID.

IV.2. Potentiel Electrostatique

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) permet de connaître la relation entre la structure moléculaire et ses propriétés physico-chimiques [2] comme l'électronégativité, l'interaction intra et intermoléculaire et la zone de réactivité chimique [3,4]. En général, le potentiel électrostatique négatif ($V(r) < 0$) représente la zone d'attaque électrophile, qui est colorée en rouge, orange et jaune et signifie une forte attraction avec d'autres atomes. D'autre part, le potentiel électrostatique positif ($V(r) > 0$), coloré en bleu, représente la zone d'attaque nucléophile. La couleur verte indique le potentiel électrostatique neutre.

Le potentiel électrostatique $V(r)$ en un point donné r dans l'espace autour d'une molécule (en unité atomique) s'exprime comme suit [5] :

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{R_A - r} - \int \frac{\rho(r') dr'}{r' - r} \quad (\text{IV.2})$$

où $\rho(r)$ est la densité électronique de la molécule et Z_A est la charge du noyau A situé à R_A . Le premier et le deuxième terme de l'expression représentent l'effet des noyaux et des électrons sur le potentiel, respectivement, ces deux termes ont des signes opposés et donc des effets opposés. Le potentiel électrostatique $V(r)$ est le résultat en chaque point r et c'est l'effet électrostatique net produit au point r par la distribution totale de la charge des électrons et des noyaux de la molécule.

La carte MEP de la molécule FBID donne un aperçu sur la distribution de la densité électronique au sein de la molécule. Comme illustré dans la **Figure IV.3**, qui a été générée en utilisant la méthode B3LYP/6-311G(d,p), la carte MEP indique que le code des couleurs du composé titre est prédite entre -0,05235 a.u (rouge foncé) et 0,05235 au (bleu foncé). Les régions rouges de la carte correspondent à des zones à forte densité électronique et sont localisées autour des atomes d'oxygène (O1 et O2) de la molécule, ce qui signifie que ces régions expriment la plus forte attraction avec d'autres atomes. À l'inverse, les régions bleues de la carte correspondent à des zones à faible densité électronique et sont localisées autour des atomes d'hydrogène de la molécule. Ces régions ont une répulsion avec les autres atomes et sont considérées comme pauvres en électrons.

Dans l'ensemble, la carte MEP suggère que la molécule de FBID possède des groupes fonctionnels qui peuvent interagir avec d'autres molécules. La densité électronique élevée des atomes d'oxygène peut participer à diverses réactions chimiques, tandis que la faible densité électronique des atomes d'hydrogène peut former des liaisons hydrogène avec d'autres molécules. La carte MEP fournit donc des informations précieuses sur les propriétés moléculaires de la molécule FBID et sur ses interactions potentielles avec d'autres molécules.

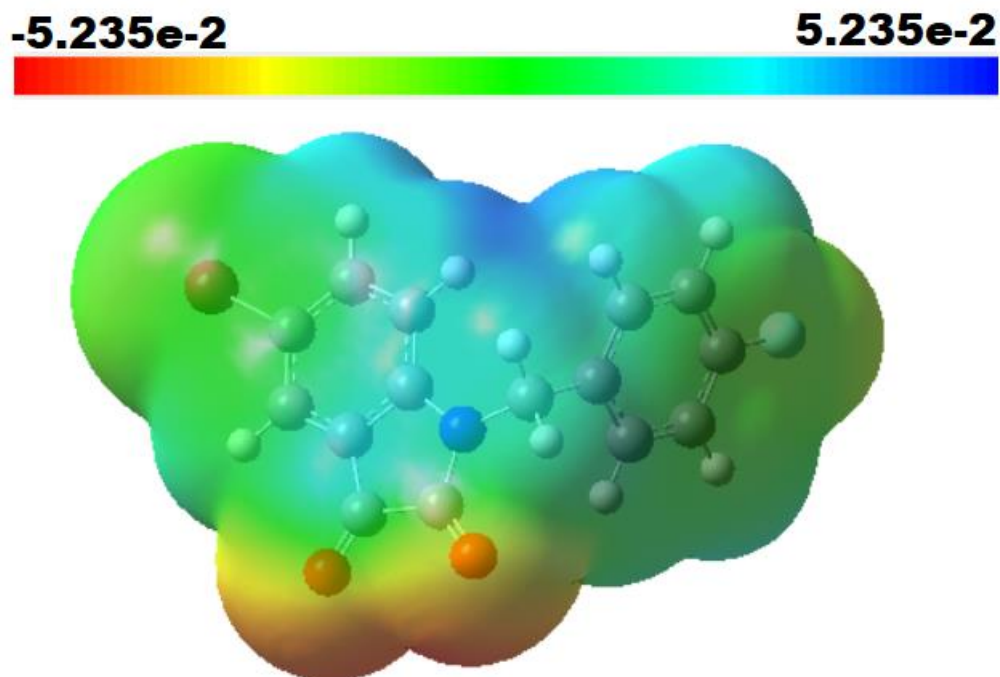


Figure IV.3. Carte du potentiel électrostatique moléculaire de la FBID.

IV.3. Les charges atomiques

Les charges atomiques sont utilisées dans les calculs de chimie quantique du système moléculaire. Il est intéressant de comparer les charges de Mulliken [6] et les charges naturelles (NPA) [7] pour décrire la distribution des électrons dans la molécule en question. L'analyse de la population de Mulliken a été obtenue en optimisant la géométrie et l'analyse de la population naturelle a été déterminée par l'analyse de l'orbitale de liaison naturelle (NBO). Les valeurs de charge atomique du composé FBID, calculées par la méthode B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G(d,p), sont indiquées dans le **Tableau IV.2** et la représentation graphique des résultats est illustrée dans la **Figure IV.4**.

Sur la base des charges de Mulliken et de l'analyse de la population naturelle, les atomes F1, N1, O1 et O2 présentent des charges atomiques négatives élevées dans le composé titre, avec des valeurs de -0,2281 et -0,3459 / -0,5106 et -0,4645 / -0,2389 et -0,4720 / -0,3089 et -0,5457, respectivement, au niveau B3LYP. Cela impose donc des charges positives importantes aux atomes de carbone C7, C8, C13 qui sont en coordination avec ces atomes électro-négatifs.

L'atome de carbone C8 possède la charge positive la plus élevée de tous les atomes de carbone, soit une valeur de 0,36302 unité atomique selon la méthode Mulliken et de 0,62954 unité atomique selon la méthode NPA. Cette charge positive élevée est attribuable à son association avec deux atomes électro-négatifs, N1 et O2.

Les autres atomes de carbone sont chargés positivement ou négativement selon les deux méthodes, ceci est influencé par les atomes environnants qui sont adjacents aux atomes de carbone dans la molécule.

Tous les atomes d'hydrogène ont des charges positives nettes comprises entre 0,095534 et 0,164964 pour les charges Mulliken et entre 0,1994 et 0,2351 pour les charges NPA. En général, ces résultats sont en bon accord avec la carte MEP.

Tableau IV.2. Comparaison des charges atomiques mulliken et NPA de la molécule FBID.

Atomes	Mulliken	NPA
Br1	-0,00797	0,06500
F1	-0,22816	-0,34589
N1	-0,51059	-0,46450
O1	-0,23889	-0,47197
O2	-0,30893	-0,54574
C1	-0,20403	-0,10985
C2	-0,00835	-0,16918
C3	-0,03858	-0,23878
C4	0,31612	0,22117
C5	-0,21869	-0,17310
C6	0,06316	-0,15732
C7	0,21289	0,48944
C8	0,36302	0,62954
C9	-0,07671	-0,19243
C10	-0,10661	-0,06072
C11	-0,07093	-0,18946
C12	-0,12249	-0,26385
C13	0,24648	0,43340
C14	-0,11892	-0,25690
C15	-0,04503	-0,17572
H2	0,12229	0,22268
H3	0,11763	0,22152
H6	0,12378	0,23513
H9A	0,16496	0,23451

Suite Tableau VI.2

H9B	0,13127	0,19937
H11	0,09554	0,20249
H12	0,11381	0,22184
H14	0,11729	0,22325
H15	0,11662	0,21609

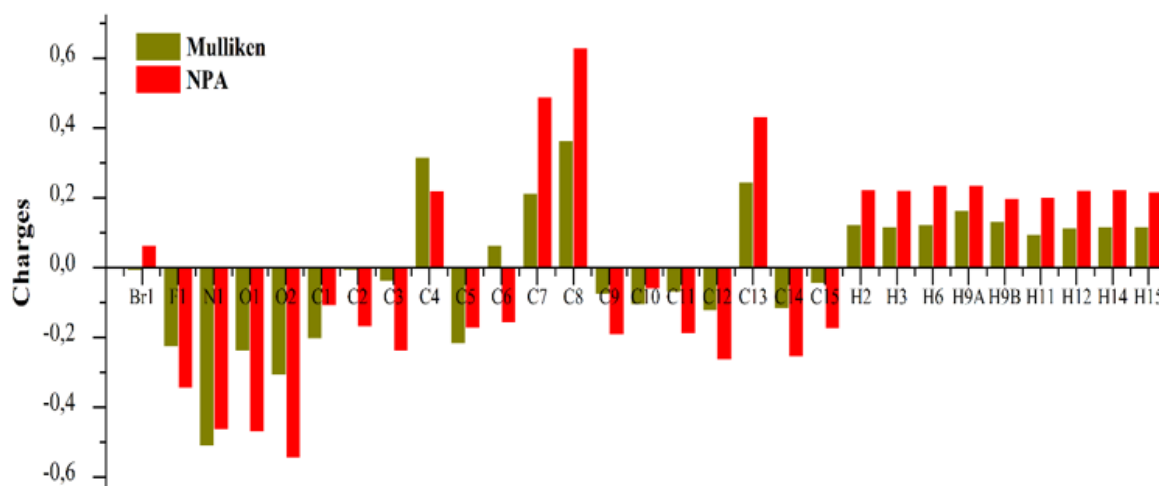


Figure IV.4. Histogramme des charges atomiques du FBID.

IV.4. Orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières (FMO), qui sont deux orbitales significatives qui interagissent dans les interactions moléculaires, sont appelées par : orbitale moléculaire occupée la plus haute (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO), ces deux orbitales étant capables de donner ou d'accepter des électrons, respectivement. Dans cette étude, quatre orbitales moléculaires essentielles, à savoir HOMO-1 (la deuxième orbitale moléculaire occupée la plus haute), HOMO, LUMO+1 (la deuxième orbitale moléculaire inoccupée la plus basse) et LUMO, ont été prises en considération et calculées à l'aide de la méthode B3LYP/6-311G(d,p), comme illustré à la **Figure IV.5**. Il a été remarqué que la couleur rouge correspond aux charges positives tandis que la couleur verte correspond aux charges négatives. L'HOMO est délocalisé sur la majeure partie de la structure, par contre le LUMO est délocalisé uniquement sur le fragment d'isatine.

$$\text{Gap énergétique} \quad \Delta E_1 = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (\text{IV.3})$$

$$\Delta E_2 = E_{LUMO+1} - E_{HOMO-1} \quad (\text{IV.4})$$

La valeur de l'écart énergétique de la molécule est de 3,578 eV. Cette valeur correspond aux valeurs énergétiques mesurées pour divers composés à base d'indole et d'isatine [8,9]. La faible

énergie HOMO-LUMO de la FBID confirme le transfert de charge dans cette molécule, qui est responsable de son activité biologique [10] et de son application en optique non linéaire (ONL) [11].

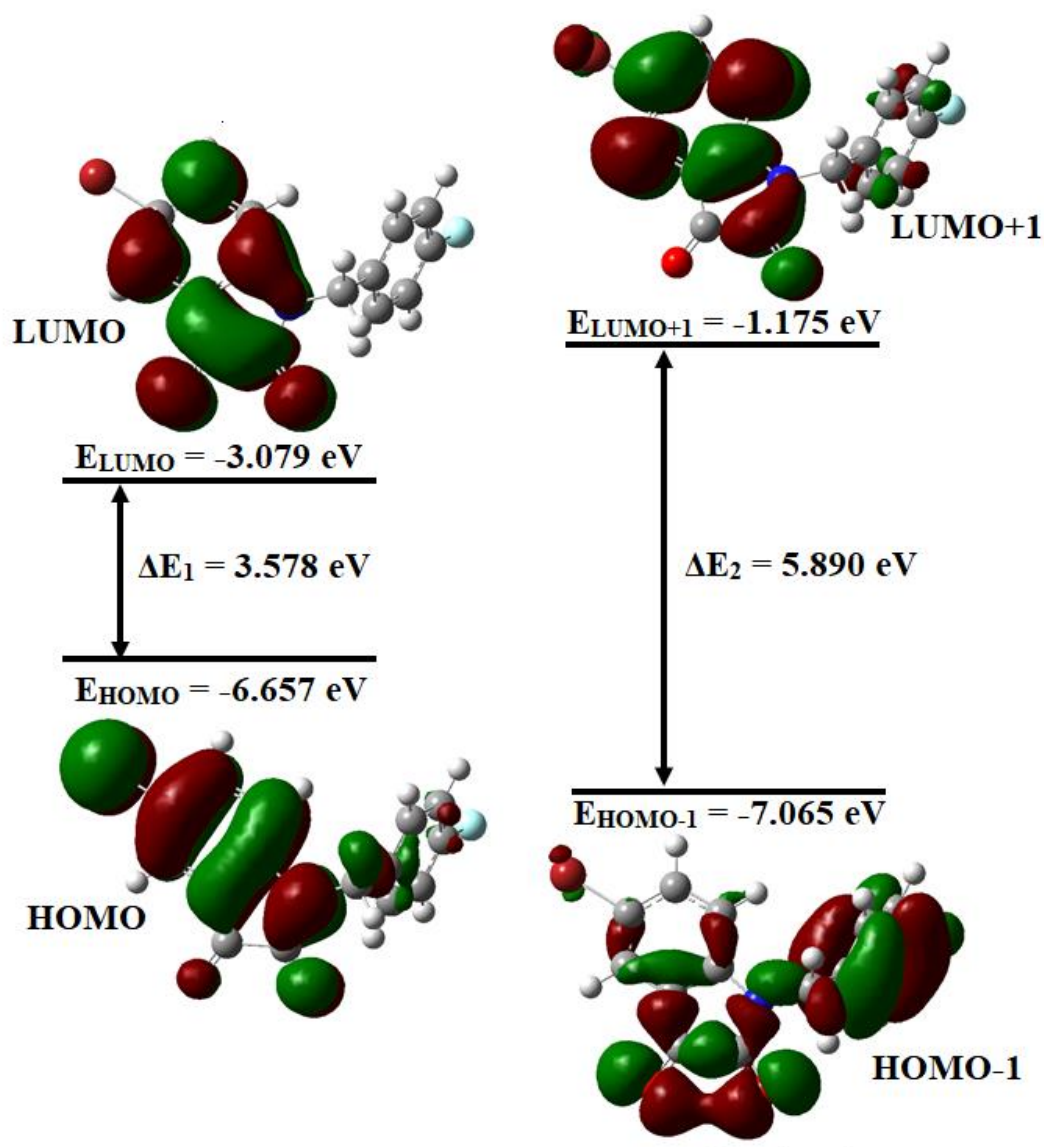


Figure IV.5. Diagramme HOMO-LUMO du FBID.

La Figure IV.6 présente le spectre de densité d'état (DOS = Density Of State) de la molécule FBID obtenu à partir du programme Gauss-Sum 2.2 [12] avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p). Le diagramme fournit des informations sur le nombre d'états disponibles à des niveaux d'énergie spécifiques. Les lignes vertes entre -20 et -5 eV représentent les orbitales occupées (donneurs), tandis que la ligne rouge entre -5 et 0 eV représente les orbitales inoccupées (accepteurs). L'intensité élevée à des niveaux d'énergie particuliers indique la présence de plusieurs états occupés, tandis que l'intensité nulle indique l'absence d'états occupés. La variation de la hauteur du pic est causée par le mouvement des électrons dans les cycles (C=C et C-C) au sein de la molécule.

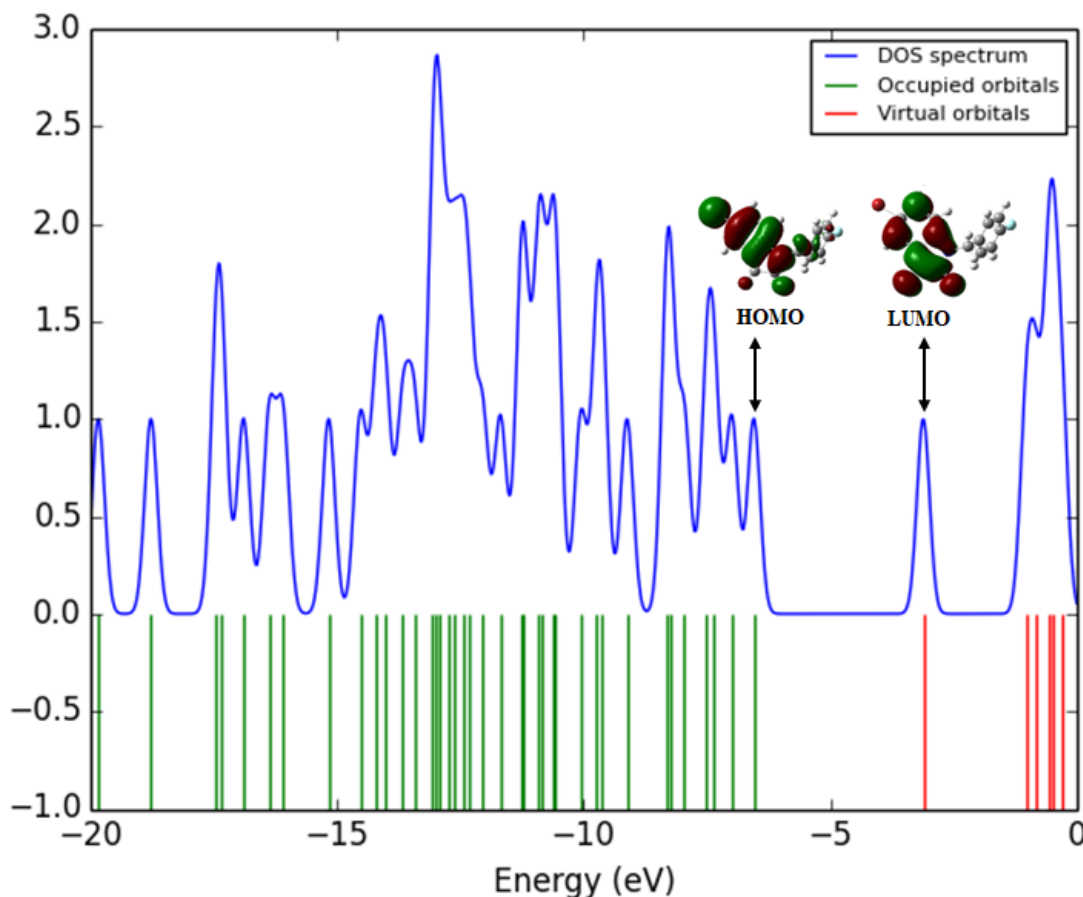


Figure IV.6. Spectre densité d'état de la FBID.

IV.5. Gap Optique

Le gap optique est évalué grâce à la spectroscopie UV-visible [13–15]. Cette dernière permet d'estimer de manière simple et directe l'énergie du gap entre les niveaux HOMO et LUMO provenant de l'interaction de la lumière et l'échantillon.

Tauc et al [16] ont proposé et étayé une méthode permettant de déterminer la bande interdite à l'aide de données d'absorbance optique tracées de manière appropriée en fonction de l'énergie. Ils montrent que la force d'absorption optique dépend de la différence entre l'énergie du photon et la bande interdite comme suit :

$$(\alpha h\nu)^n = K(h\nu - E_g) \quad (\text{IV.5})$$

où :

- E_g est l'énergie du photon qui est l'énergie du gap optique (eV),
- ν est la fréquence du photon,
- α est le coefficient d'absorption,
- K est la constante d'énergie indépendante,

- h est la constante de Planck ($h = 6,626 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s} = 4,1354 \times 10^{-15} \text{ eV} \cdot \text{s}$),
- n représente la nature de transition. Pour un gap direct, on prend $n = 2$, tandis que pour un gap indirecte $n = 1/2$.

Ainsi, la procédure de base d'une analyse Tauc consiste à acquérir des données d'absorbance optique pour l'échantillon en question qui couvre une gamme d'énergies allant d'une transition inférieure à la bande interdite à une transition supérieure à la bande interdite. La représentation graphique de $(\alpha h\nu)^n$ en fonction de $(h\nu)$ consiste à tester $n = 1/2$ ou $n = 2$ afin de comparer ce qui correspond le mieux et d'identifier ainsi le type de transition correct.

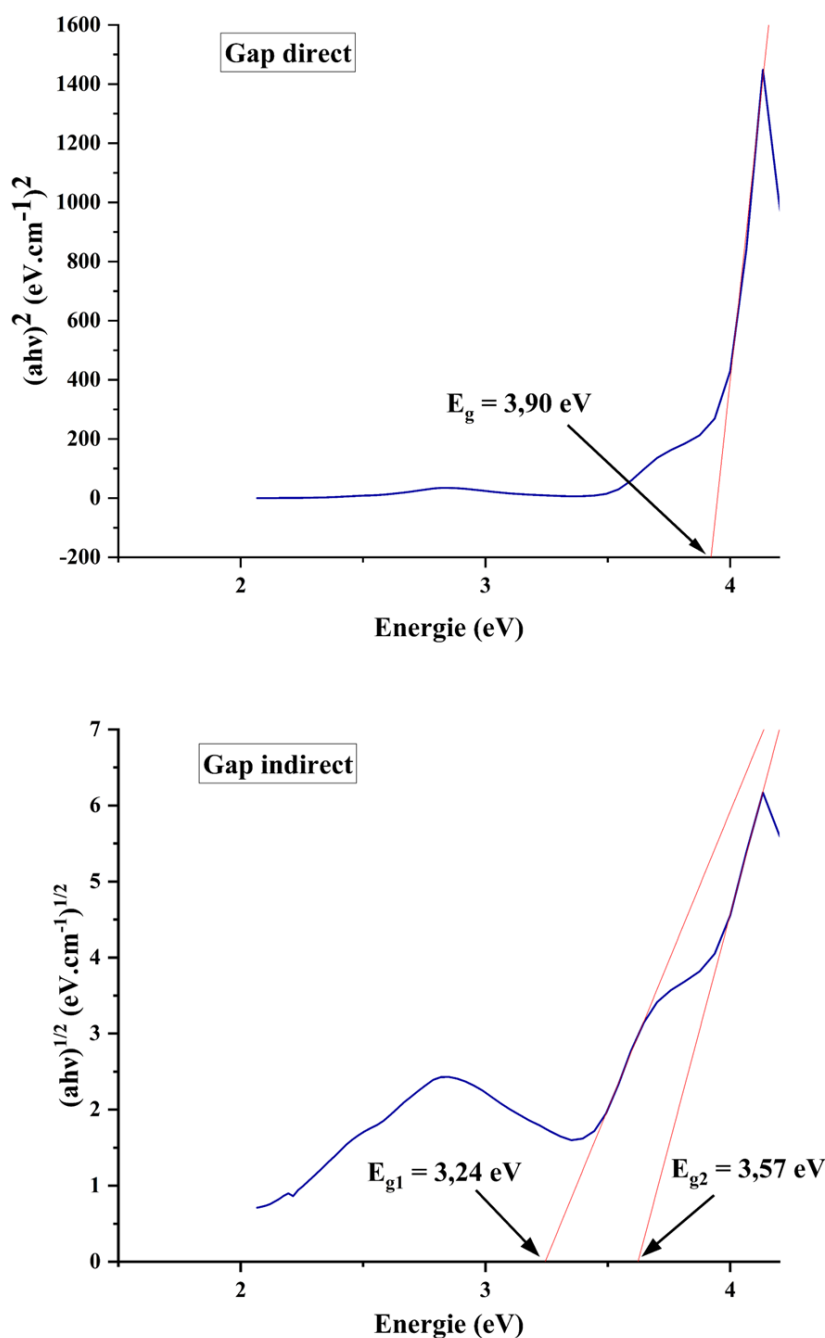


Figure IV.7. Diagrammes de TAUC et l'estimation du gap optique.

Une extrapolation des parties linéaires dans les deux diagrammes de Tauc permet de connaître l'énergie de gap optique de la bande interdite [17]. Ceci a révélé la présence de deux valeurs distinctes de gap optique dans le diagramme illustrant le gap indirect, tandis que le diagramme du gap direct a montré une valeur unique de gap optique. Dans le cas des transitions directes, cette valeur est située à 3,90 eV. Inversement, pour les transitions indirectes, la valeur initiale est déterminée à 3,24 eV, suivie d'une valeur secondaire à 3,57 eV. Par conséquent, le matériau FBID est caractérisé par des

transitions indirectes se produisant entre les orbitales moléculaires liantes et antiliantes, correspondant aux deux gaps optiques indirects de 3,24 eV et 3,57 eV. Cela indique que le composé FBID absorbe le rayonnement ultraviolet dans la gamme de longueurs d'onde de 347,34 nm à 382,72 nm dans le spectre électromagnétique.

Ces valeurs sont presque similaires au gap énergétique calculé théoriquement à l'aide de la méthode DFT/B3LYP/6-311G(d,p), qui est de 3,578 eV, confirmant ainsi que ce modèle de calcul utilisé est pertinent.

IV.6. Descripteurs chimiques globaux de la réactivité du composé FBID

La réactivité chimique d'une molécule joue un rôle crucial en chimie. Elle désigne la capacité d'une molécule à réagir à d'autres substances chimiques en créant de nouvelles liaisons. Elle détermine la manière dont une molécule interagit avec son environnement et influence considérablement les réactions chimiques possibles. Les énergies d'HOMO et LUMO sont utilisées pour définir les descripteurs chimiques globaux de réactivité du composé comme :

- *Potentiel d'ionisation* désigne l'énergie minimale nécessaire pour arracher un électron à un atome ou à une molécule qui se trouve dans son état fondamental, en produisant un électron libre et un ion positif (cation). Les molécules ayant une énergie d'ionisation importante sont moins réactives chimiquement, puisqu'elles sont moins susceptibles de subir des pertes d'électrons. En revanche, lorsque l'énergie d'ionisation est faible, cela signifie que les atomes ou les molécules sont plus enclins à perdre des électrons et qu'ils sont donc plus réactifs [18].

$$I_P = -E_{HOMO} \quad (\text{IV.6})$$

- *Affinité électronique* désigne l'énergie libérée lors de l'ajout d'un électron à un atome ou à une molécule qui se trouve à l'état fondamental, créant ainsi un électron libre et un ion négatif (anion). Lorsqu'une molécule a une affinité électronique élevée, elle libère une quantité importante d'énergie lors de l'ajout d'un électron, ce qui indique une forte tendance à recevoir des électrons. Inversement, une affinité électronique faible signifie que l'atome ou la molécule a moins tendance à accepter les électrons [19].

$$E_A = -E_{LUMO} \quad (\text{IV.7})$$

- *Potentiel chimique* (μ) mesure le potentiel d'une molécule à interagir avec d'autres espèces en acquérant ou en perdant des électrons. Si le potentiel chimique est plus négatif, la molécule a plus de difficultés à perdre un électron, parce qu'elle possède déjà une forte affinité pour les électrons [20].

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO}) = -\chi \quad (\text{IV.8})$$

- *Electronégativité* (χ) est la capacité d'une molécule à capter des électrons. Plus l'atome est électronégatif, plus son affinité pour les électrons est grande [21].

$$\chi = -\frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO}) = -\mu \quad (\text{IV.9})$$

- *Dureté Globale* (η) et *Mollesse Globale* (S)

La dureté d'une molécule correspond à sa résistance au gain ou à la perte d'électrons. Toute molécule dure présente un écart d'énergie important entre ses niveaux d'énergie électronique [22].

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{IV.10})$$

Tandis que la mollesse d'une molécule est le contraire de la dureté ; elle mesure la facilité qu'a une molécule à passer d'un état électronique à l'autre. Elle présente un faible écart énergétique entre ses niveaux d'énergie électronique [23].

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (\text{IV.11})$$

- Indice d'Electrophilicité (ω) correspond à l'énergie de stabilisation acquise par le système lors de l'interaction avec les électrons [24]. Elle fournit des informations concernant le transfert d'électrons et la stabilité. Plus l'indice d'électrophilicité est élevé, plus la molécule est susceptible d'accepter des électrons.
 - $\omega > 1,5$ eV → Un électrophile fort.
 - $1,5 > \omega > 0,8$ eV → Un électrophile modéré.
 - $\omega < 0,8$ eV → Un électrophile faible (sans importance).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{IV.12})$$

- Hyperdureté (Γ) représente la résistance d'une région spécifique de la molécule au transfert d'électrons [25]. Les systèmes présentant des valeurs d'hyperdureté positives sont stables, tandis que ceux présentant des valeurs négatives importantes sont généralement chimiquement réactifs et ont tendance à agir comme électrophiles ou nucléophiles [26].

$$\Gamma = E_{LUMO} - 2E_{HOMO} + E_{HOMO-1} \quad (\text{IV.13})$$

Le tableau suivant présente les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) obtenues par DFT/B3LYP/6-311G(d,p) et les résultats des huit (08) paramètres descripteurs de la réactivité chimique du composé FBID.

Tableau IV.3. Réactivité chimique globale calculée de la molécule titre.

Paramètres	DFT/B3LYP/6-311G(d,p)
E_{HOMO} (eV)	-6,657
E_{LUMO} (eV)	-3,079
ΔE_1 (eV)	3,578
I_{P} (eV)	6,657
E_{A} (eV)	3,079
χ (eV)	4,868
μ (eV)	-4,868
η (eV)	1,789
S (eV)	0,279
ω (eV)	6,622
Γ (eV)	3,170

Comme mentionné précédemment, la valeur élevée de l'écart énergétique (ΔE_1) indique que la structure moléculaire présente une réactivité chimique un peu faible [27].

D'après le **Tableau IV.3**, La molécule possède un potentiel d'ionisation plutôt élevé, ce qui signifie qu'elle a une faible propension à perdre des électrons. L'affinité électronique est moyenne, suggérant une tendance modérée au gain d'électrons. Le potentiel chimique révèle que le composé FBID a une grande capacité à gagner un électron. L'indice d'électrophilicité (6,622 eV) prouve que la molécule est un électrophile fort car il est supérieur à 1,5 eV [28], montrant sa tendance à accepter des électrons. La douceur globale de la FBID est de 0,279 eV, tandis que la dureté globale est de 1,789 eV. Cette valeur est 6,40 fois supérieure à la valeur de mollesse correspondante. Dans notre molécule, la valeur de l'affinité électronique (E_{A}) est inférieure à la valeur du potentiel d'ionisation (I_{P}), ce qui confirme la présence d'un accepteur d'électrons plus fort et d'un donneur d'électrons plus faible par rapport à des structures similaires [29]. Ainsi, la valeur positive d'hyperdureté de la molécule de FBID confirme sa stabilité.

En outre, Parthasarathi et al. ont réalisé une étude sur la corrélation entre l'indice d'électrophilicité calculé et l'activité biologique expérimentale. Les résultats fournissent des relations raisonnables et par conséquent une preuve convaincante que l'indice d'électrophilicité est un

descripteur approprié de l'activité biologique [30]. Dans notre travail, la valeur élevée de ce paramètre est indication que notre composé présente une activité biologique.

Références Bibliographiques

- [1] David R. Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics., 84th Edition, 2004. <https://doi.org/10.1021/ja0336372>.
- [2] F.J. Luque, M. Orozco, P.K. Bhadane, S.R. Gadre, SCRF calculation of the effect of hydration on the topology of the molecular electrostatic potential, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 9380–9384. <https://doi.org/10.1021/j100139a021>.
- [3] P. Politzer, P.R. Laurence, K. Jayasuriya, Molecular electrostatic potentials: An effective tool for the elucidation of biochemical phenomena, *Environ. Health Perspect.* VOL. 61 (1985) 191–202. <https://doi.org/10.1289/ehp.8561191>.
- [4] S. Chidangil, M.K. Shukla, P.C. Mishra, A molecular electrostatic potential mapping study of some fluoroquinolone anti-bacterial agents, *J. Mol. Model.* 4 (1998) 250–258. <https://doi.org/10.1007/s008940050082>.
- [5] N. Boukabcha, N. Benhalima, R. Rahmani, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Theoretical investigation of electrostatic potential and non linear optical properties of M–nitroacetanilide, *Rasayan J. Chem.* 8 (2015) 509–516.
- [6] R.S. Mulliken, Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I, *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1833–1840. <https://doi.org/10.1063/1.1740588>.
- [7] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, Natural population analysis, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 735–746. <https://doi.org/10.1063/1.449486>.
- [8] S.J. Koyambo-Konzapa, G.Y. Mbesse Kongbonga, P. R, B.S.D. Ramlina Vamhindi, M. Nsangou, A.M. Franklin Benial, Spectroscopic, quantum chemical, molecular docking and molecular dynamics investigations of hydroxylic indole-3-pyruvic acid: a potent candidate for nonlinear optical applications and Alzheimer's drug, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 0 (2021) 1–14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1947380>.
- [9] S. Tariq, A.R. Raza, M. Khalid, S.L. Rubab, M.U. Khan, A. Ali, M.N. Tahir, A.A.C. Braga, Synthesis and structural analysis of novel indole derivatives by XRD, spectroscopic and DFT studies, *J. Mol. Struct.* 1203 (2020) 127438. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127438>.
- [10] A. Ünal, B. Eren, FT-IR, dispersive Raman, NMR, DFT and antimicrobial activity studies on

- 2-(Thiophen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.05.045>.
- [11] D. Sajan, K. Udaya Lakshmi, Y. Erdogan, I. Hubert Joe, Molecular structure and vibrational spectra of 2,6-bis(benzylidene)cyclohexanone: A density functional theoretical study, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 78 (2011) 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.09.007>.
- [12] A. Allouche, Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares – Gauss-Sum, *J. Comput. Chem.* 32 (2012) 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- [13] B. Ketterer, M. Heiss, M.J. Livrozet, A. Rudolph, E. Reiger, A. Fontcuberta i Morral, Determination of the band gap and the split-off band in wurtzite GaAs using Raman and photoluminescence excitation spectroscopy, *Phys. Rev. B.* 83 (2011) 125307. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.83.125307>.
- [14] M. Nowak, B. Kauch, P. Szperlich, Determination of energy band gap of nanocrystalline SbSI using diffuse reflectance spectroscopy, *Rev. Sci. Instrum.* 80 (2009). <https://doi.org/10.1063/1.3103603>.
- [15] A. MURPHY, Band-gap determination from diffuse reflectance measurements of semiconductor films, and application to photoelectrochemical water-splitting, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.* 91 (2007) 1326–1337. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2007.05.005>.
- [16] J.C.S. Costa, R.J.S. Taveira, C.F.R.A.C. Lima, A. Mendes, L.M.N.B.F. Santos, Optical band gaps of organic semiconductor materials, *Opt. Mater. (Amst).* 58 (2016) 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.03.041>.
- [17] A.S. Bhadwal, R.M. Tripathi, R.K. Gupta, N. Kumar, R.P. Singh, A. Shrivastav, Biogenic synthesis and photocatalytic activity of CdS nanoparticles, *RSC Adv.* 4 (2014) 9484. <https://doi.org/10.1039/c3ra46221h>.
- [18] P. Politzer, F. Abu-Awwad, A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies, *Theor. Chem. Acc.* 99 (1998) 83–87. <https://doi.org/10.1007/s002140050307>.
- [19] 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 (1934) 782–793. <https://doi.org/10.1063/1.1749394>.

- [20] N.E.H. Belkafouf, F. Triki Baara, A. Altomare, R. Rizzi, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, 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>.
- [21] R.G. Pearson, Absolute Electronegativity and Hardness: Applications to Organic Chemistry, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1423–1430. <https://doi.org/10.1021/jo00267a034>.
- [22] R.G. Pearson, Chemical Hardness, Wiley, 1997. <https://doi.org/10.1002/3527606173>.
- [23] 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).
- [24] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj, Electrophilicity-based charge transfer descriptor, *J. Phys. Chem. A.* 111 (2007) 1358–1361. <https://doi.org/10.1021/jp0649549>.
- [25] 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>.
- [26] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, H. Chermette, Is hyper-hardness more chemically relevant than expected?, *J. Mol. Model.* 19 (2013) 2893–2900. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1778-z>.
- [27] J. Aihara, Reduced HOMO–LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, *J. Phys. Chem. A.* 103 (1999) 7487–7495. <https://doi.org/10.1021/jp990092i>.
- [28] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions, *Tetrahedron.* 58 (2002) 4417–4423. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6).
- [29] M. S. Çavus, H. Yakan, H. Muglu, T. Bakır. Novel carbohydrazones including 5-substituted isatin: Synthesis, characterization, and quantum-chemical studies on the relationship between electronic and antioxidant properties, *J. Phy. Che. Sol.* 140 (2020) 109362. <https://doi.org/10.1016/j.jpccs.2020.109362>
- [30] R. Parthasarathi, V. Subramanian, D.R. Roy, P.K. Chattaraj, Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 5533–5543. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.013>.

Chapitre V

Propriétés Optoélectroniques et Activité Biologique

V.1. Propriétés optoélectroniques

Dans cette première partie de ce dernier chapitre, nous allons nous engager dans une étude approfondie des propriétés optiques non linéaires moléculaires qui fait partie du domaine de l'optoélectronique. Ce dernier concerne les systèmes et les dispositifs électroniques et capables de générer de la lumière, de la détecter et de la contrôler [1]. Tout d'abord, nous abordons les concepts fondamentaux qui entourent ces propriétés, et plus particulièrement les polarisabilités et les hyperpolarisabilités. Ces notions de base nous permettent de mieux comprendre les interactions entre la lumière et les systèmes moléculaires. Ensuite, notre intérêt se porte sur l'impact de la substitution halogène sur la molécule FBID. Alors, nous essayons d'élucider les changements dus à la substitution halogène en termes de moments dipolaires, de polarisabilités et d'hyperpolarisabilités, et surtout à approfondir la relation complexe qui lie la structure moléculaire à la réponse optique.

V.1.1. La polarisation et l'optique

Quand un matériau subit un champ électrique externe, le champ provoque la déformation des nuages d'électrons. En effet, les électrons sont légèrement orientés dans la direction opposée au champ, et les noyaux sont relativement stables du fait de leur masse élevée. Un déséquilibre de charge est formé et le matériau devient "polarisé". Ce phénomène de polarisation électrique est dû à la réaction des charges négatives et positives du matériau avec le champ électrique externe.

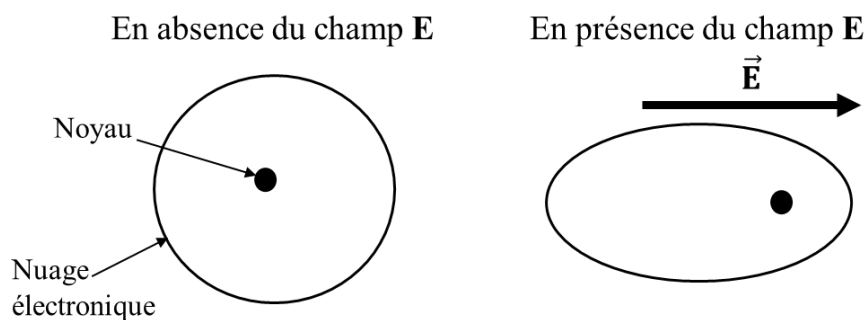


Figure V.1. Représentation de l'effet du champ électrique E sur la déformation du nuage électronique.

Dans le cas d'une polarisation assez faible, le matériau répond au champ électrique de manière proportionnelle, ce qui implique que les propriétés de la lumière ne sont pas modifiées. Autrement dit, la fréquence initiale de la lumière correspond à la fréquence de sortie, ce qui est conforme aux lois de l'optique linéaire (OL) [2].

En revanche, si un champ électrique très intense est induit [3], comme c'est le cas avec un laser, le rayonnement électromagnétique crée dans le matériau des dipôles électriques oscillants, qui sont simplement des déformations des nuages d'électrons. Ceci entraîne l'émission d'un rayonnement électromagnétique secondaire (qui est négligeable aux faibles intensités, comme c'est le cas dans l'optique linéaire). Ce rayonnement s'associe à la lumière incidente du laser, produisant ainsi de nouveaux champs dont la fréquence est modifiée [4] et qui influe aussi la polarisation de la matière. On parle alors de l'optique non linéaire (ONL). Pour simplifier, l'ONL désigne les phénomènes qui se déroulent à cause de la modification des propriétés optiques d'un système matériel au contact d'une lumière intense. L'ONL est tout ce qui concerne les systèmes pouvant générer de nouvelles fréquences.

V.1.2. Polarisabilités et hyperpolarisabilités

En optique non linéaire, le caractère non linéaire est lié à la matière que traverse la lumière plutôt qu'à la lumière elle-même. En effet lorsque la lumière est propagée dans un espace libre, il ne peut se produire aucun comportement non linéaire.

Au niveau microscopique, la polarisation de la matière à un champ intense dépend de la polarisabilité (α), de l'hyperpolarisabilité de premier ordre (β) et de second ordre (γ) ... à l'échelle macroscopique. Elle correspond aux multiples puissances du champ électrique exercé :

$$P = \alpha \times E + \beta \times E^2 + \gamma \times E^3 + \dots \quad (\text{V.1})$$

Dans le cas où le matériau est considéré comme une distribution volumique de dipôles induits, la polarisation au niveau macroscopique (P) correspond à la résultante de tous les dipôles microscopiques, et s'exprime comme la polarisation microscopique, à travers le modèle du *Bloembergen* [5]:

$$P_i = \sum_j \chi_j^{(1)} \xi_j + \sum_{jk} \chi_{ijk}^{(2)} \xi_j \xi_k + \sum_{jkl} \chi_{ijkl}^{(3)} \xi_j \xi_k \xi_l + \dots \quad (\text{V.2})$$

Avec P_i , la polarisation induite sur l'axe i sous l'effet du champ électrique ξ dont les composantes sont ξ_j , ξ_k .

Le paramètre $\chi^{(1)}$ est appelé le tenseur de susceptibilité linéaire. Les paramètres $\chi^{(2)}$ et $\chi^{(3)}$ sont les tenseurs de susceptibilité quadratique et cubique, respectivement.

Cette équation peut s'écrire par un développement en série de *Taylor* [6], et qui dépend de l'intensité de l'onde incidente [7] :

$$\mu_i(\xi) = \mu_i^0 - \sum_j \alpha_{ij} \xi_j + \frac{1}{2!} \sum_{jk} \beta_{ijk} \xi_j \xi_k + \frac{1}{3!} \sum_{jkl} \gamma_{ijkl} \xi_j \xi_k \xi_l + \dots \quad (\text{V.3})$$

Étant donné que β_{ijk} est le tenseur d'hyperpolarisabilité de 1^{er} ordre et γ_{ijkl} est le tenseur d'hyperpolarisabilité de 2^{ème} ordre. Ils caractérisent l'écart à la linéarité dans la loi de la polarisation linéaire [8,9]. Par conséquent, la polarisation est le total de la polarisation linéaire et de la polarisation non linéaire.

Par ailleurs, en utilisant le théorème de *Hellmann-Feynman* [10], qui mène à :

$$\mu_i(\xi) = \left(\frac{-\partial E(\xi)}{\partial \xi_i} \right)_{\xi_i=0} \quad (\text{V.4})$$

Nous pouvons donc développer l'énergie globale du système perturbé $E(\xi)$, par une série de puissances de ξ .

$$E(\xi) = E^0 - \sum_i \chi_i \xi_i + \frac{1}{2!} \sum_{ij} \alpha_{ij} \xi_i \xi_j + \frac{1}{3!} \sum_{ijk} \beta_{ijk} \xi_i \xi_j \xi_k + \frac{1}{4!} \sum_{ijkl} \gamma_{ijkl} \xi_i \xi_j \xi_k \xi_l + \dots \quad (\text{V.5})$$

Où E^0 représente l'énergie totale du système sans perturbation.

Dans le cas d'une excitation générée par un champ électrique statique ("pulsation $\omega = 0$ "), on entend par là que ce champ est constant dans le temps. Alors, les propriétés du matériau (les tenseurs α , β et γ) sont symétriques, ce qui signifie qu'elles ne varient pas d'une direction à l'autre [8,9]. En revanche, si un matériau est excité par des champs électriques dynamiques ("pulsation $\omega \neq 0$ "), alors il varie dans le temps, il peut le faire à des fréquences différentes. En effet, dans ce cas, les propriétés du matériau sont asymétriques. Cela veut dire que ces propriétés sont variables en fonction de la direction, phénomène qui peut être dû à des effets de dispersion [11].

Comme la trace d'un tenseur reste invariante lors d'une transformation orthogonale, en conséquence, la polarisabilité (α) est indépendante de l'orientation des molécules ; le référentiel auquel le tenseur (β) serait diagonal se nomme le référentiel principal ou la direction du tenseur, ainsi que la polarisation correspondante s'appelle la polarisation principale.

V.1.3. Effets de substitution et de position sur les propriétés optiques non linéaires

Les molécules organiques utilisées dans l'optique non linéaire contiennent généralement une combinaison donneur-accepteur reliée par un pont conjugué. Les moments dipolaires élevés d'états fondamentaux et excités sont possibles grâce à ce système d'électrons π délocalisés qui relie les cycles aromatiques utilisés comme donneurs ou accepteurs, ce qui permet un transfert de charge important entre les groupes à ses extrémités.

Les interactions des champs électromagnétiques dans divers matériaux sont traitées par l'optique non linéaire (ONL) pour créer de nouveaux champs, générer de nouvelles fréquences ou en d'autres caractéristiques physiques [12]. De plus, des observations révèlent une bonne réponse optique non linéaire pour les structures conjuguées (les électrons π délocalisés).

Au cours des dernières années, l'utilisation de matériaux ONL actifs s'est accrue en raison de leur moment dipolaire (μ), de leur polarisabilité (α) et de leur hyperpolarisabilités (β et γ) les plus élevés [13–15]. Ces caractéristiques physiques permettent de déterminer et de comprendre la réponse ONL des matériaux soumis à des champs électromagnétiques.

Un grand nombre de recherches théoriques et expérimentales sur les molécules conjuguées substituées par des donneurs et des accepteurs ont été menées. Le transfert de charges à l'intérieur de ces molécules est dû à la présence, aux extrémités de la molécule, d'un donneur et d'un accepteur. Celle-ci repose principalement sur la manière dont les substituants interagissent entre eux. Ces études ont pour objectif d'établir un lien entre la structure de la molécule substituée et les propriétés optiques non linéaires de ces molécules [16–18].

Pour savoir si un matériau possède ou non des propriétés optiques non linéaires, la molécule d'urée est utilisée comme référence. Lorsque l'hyperpolarisabilité de premier ordre (β) d'une molécule quelconque est supérieure à celle de la molécule d'urée, la molécule alors à un comportement optique non linéaire. Il est noté que l'hyperpolarisabilité de premier ordre (β) de la molécule d'urée a une valeur égale à $0,23 \times 10^{-30}$ esu [19].

Dans ce travail, les effets de la substitution ont été évalués en fonction de la position des atomes de fluor, chlore et brome, qui sont des atomes accepteurs (**Figure V.2** et **Tableau V.1**), dans la molécule FBID (c'est-à-dire para, ortho et meta) par le calcul de propriétés ONL.

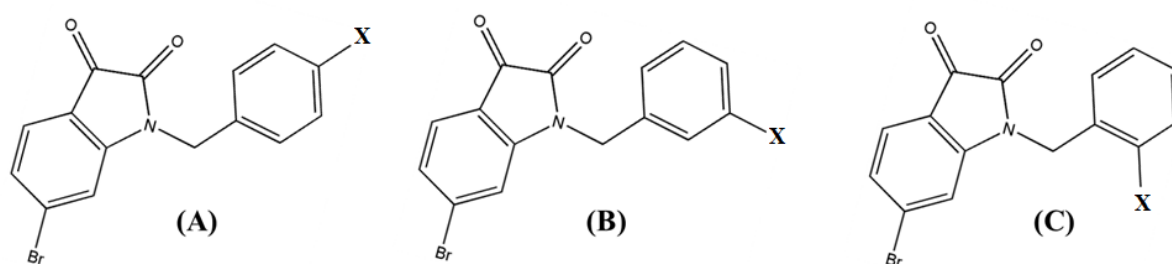


Figure V.2. Squelette de la molécule étudiée : (A) X est en position Para, (B) X est en position Meta et (C) X est en position Ortho avec X = F, Cl et Br.

Tableau V.1. Structures et nomenclatures des molécules étudiées.

Para-F 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Méta-F 1-(3-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Ortho-F 1-(2-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione
Para-Cl 1-(4-chlorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Méta-Cl 1-(3-chlorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Ortho-Cl 1-(2-chlorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione
Para-Br 1-(4-bromobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Méta-Br 1-(3-bromobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione	Ortho-Br 1-(2-bromobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione

Le comportement ONL de ces molécules est réalisé théoriquement en calculant leur moment dipolaire (μ), leur polarisabilité (α) et leur hyperpolarisabilité de premier ordre (β) et deuxième ordre (γ) en utilisant la méthode DFT/B3LYP et l'ensemble de base 6-311G(d,p). Les paramètres ONL obtenus sont calculés à l'aide des équations suivantes [20] :

$$\text{Moment dipolaire :} \quad \mu = \sqrt{\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2} \quad (\text{V.6})$$

$$\text{Polarisabilité :} \quad \alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (\text{V.7})$$

$$\text{Hyperpolarisabilité de premier ordre :} \quad \beta_{tot} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (\text{V.8})$$

$$\text{D'où,} \quad \beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz} \quad (\text{V.9})$$

$$\beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx} \quad (\text{V.10})$$

$$\beta_z = \beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy} \quad (\text{V.11})$$

Hyperpolarisabilité de premier ordre :

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{5} [\gamma_{xxx} + \gamma_{yyy} + \gamma_{zzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})] \quad (\text{V.12})$$

Les valeurs calculées de la polarisabilité (α) et de l'hyperpolarisabilité de premier ordre (β) sont rapportées et listées dans le **Tableau V.2** en unités atomiques (u.a.). Ces valeurs ont été converties en unités électrostatiques (esu), où 1 a.u. = $0,1482 \times 10^{-24}$ esu pour la polarisabilité (α) et 1 a.u. = $8,63922 \times 10^{-33}$ esu pour l'hyperpolarisabilité de premier ordre (β) [21].

Tableau V.2. Effet de substituant des halogènes (X = Br, F et Cl) sur les propriétés optiques non linéaires de la molécule FBID.

X	F			Cl			Br		
	Para	Meta	Ortho	Para	Meta	Ortho	Para	Meta	Ortho
μ_x	-0,833	1,155	1,909	-0,656	0,234	-1,027	-1,020	-0,115	-1,236
μ_y	-3,222	-4,286	-5,577	-3,144	-5,113	-6,359	-2,923	-4,805	-6,522
μ_z	3,086	-3,024	-1,631	3,249	-3,619	1,788	3,410	3,807	1,364
μ (D)	4,539	5,371	6,117	4,568	6,215	6,685	4,606	6,132	6,777
α_{xx}	228,380	225,875	222,340	245	236,642	237,617	252,977	242,264	231,754
α_{xy}	-9,321	3,005	2,705	3,130	-11,915	-6,797	7,165	-12,708	-2,814
α_{yy}	203,772	202,089	209,853	218	206,784	217,935	224,861	210,020	237,789
α_{xz}	-5,701	-13,977	-8,902	3,232	5,395	-5,083	6,118	9,091	-9,266
α_{yz}	-23,230	19,353	14,309	-15,565	-27,866	-31,672	-12,806	-28,949	-22,091
α_{zz}	131,436	136,202	130,353	140,681	155,824	139,925	145,763	165,649	143,417
α (a.u.)	187,863	188,055	187,515	155,318	199,750	198,492	207,861	205,978	204,320
α [10^{-24} esu]	27,841	27,869	27,789	29,822	29,603	29,416	30,806	30,526	30,280
β_{xxx}	242,047	-179,39	-229,52	259,857	143,611	319,702	296,775	155,496	399,548

β_{xxy}	-129,738	-184,116	-176,61	-112,126	-224,377	-167,988	-96,888	-221,874	-124,800
β_{xyy}	-19,943	104,055	144,794	-8,505	-75,483	-89,996	7,580	-74,096	-98,562
β_{yyy}	200,630	155,48	71,798	240,531	138,364	36,929	262,414	138,967	10,603
β_{xxz}	77,829	-51,333	-35,492	101,979	87,02	55,369	112,751	93,990	100,323
β_{xyz}	84,901	37,748	54,31	89,232	27,404	-64,842	-96,257	26,342	72,857
β_{yyz}	-5,688	50,709	-3,305	1,420	-25,495	-3,496	2,783	-22,015	4,252
β_{xzz}	-45,714	29,721	56,876	-26,637	-3,23	-78,303	-11,526	9,204	-72,989
β_{yzz}	6,526	-25,605	-56,756	19,270	-37,954	-29,841	27,083	-41,329	-34,531
β_{zzz}	94,912	-203,949	-66,955	118,668	224,605	89,317	130,166	241,948	104,887
β (a.u.)	256,321	216,501	195,098	348,738	318,512	262,195	428,037	349,559	343,477
β [10^{-30} esu]	2,214	1,870	1,685	3,013	2,751	2,265	3,698	3,020	2,967
γ_{xxyx}	83621,1	66043	57906,31	99429,00	58755,3	61937	100286	44366,30	56163,10
γ_{xyxy}	-11946,5	-19729,4	20443,70	-5683,91	-21509,2	20158,10	-8888,72	-20536,4	22715,80
γ_{yxyy}	14530,8	13149,5	10498,30	20880,90	16898,2	9473,31	22577,7	-19889,7	12127,20
γ_{yyyy}	-3147,9	-4925,62	60810	-3122,20	-9262,03	4359,93	-9796,72	-16448,5	5347,960
γ_{xxzx}	6919,96	7859,56	9743,810	11517,60	10960,1	12985,60	15772,2	19808,7	17006,70
γ_{xxyy}	-12878	11256,8	9740,88	-18627,80	14620,5	10242,10	-28885,7	15874,8	10518,50
γ_{yyxy}	-6347,73	2122,13	3782,10	-8780,43	353,822	2929,70	-6873,93	-2631,3	3715,96
γ_{yyzy}	-189,552	475,766	3181,62	-469,58	415,312	1878,01	59,2026	1030,65	2671,78
γ_{xxzz}	-1575,37	-568,195	4491,56	-3485,76	-679,254	646,49	-3535,52	-1139,82	480,678
γ_{yzzz}	15146,8	19187	12319,30	15519,70	20857,9	13985,90	19824,4	20936,30	13799,40
γ_{yyzz}	130,361	-1398,44	7819,90	190,76	-3362,85	7175,91	-386,761	-6220,23	7620,20
γ_{zxxx}	4674,55	3500,26	9966,20	5793,42	4373,52	8348,88	6391,36	6021,98	9973,55
γ_{zzzz}	-3533,83	8665,7	8747,25	-3328,86	12456,2	12130,30	-6880,78	15083,10	12569,50
γ (a.u.)	35383,6	34189,29	32840,31	42431,648	38463,348	34956,80	46501,184	25325,49	36637,44
γ [10^{-36} esu]	17,8216	17,2201	16,5401	21,3715	19,373	17,607	23,4213	20,770	18,4532

En classant les moments dipolaires (μ) réalisés dans les différentes positions : μ (Ortho) > μ (Meta) > μ (Para), il apparaît que c'est en position ortho de la molécule que l'on trouve les moments dipolaires les plus importants (**Figure V.3**). En effet, les moments dipolaires associés à l'ortho-F, l'ortho-Cl et l'ortho-Br sont respectivement de 6,117, 6,685 et 6,777 Debye. Ces valeurs montrent clairement que le moment dipolaire pour les molécules substituées par l'atome Brome est supérieur à celui observé pour les molécules substituées par les deux autres atomes Chlore et Fluor. On rappelle que le moment dipolaire permet de mesurer la séparation au sein d'une molécule entre les charges positives et les charges négatives. Alors, la position ortho présente le moment dipolaire le plus grand du fait que les atomes du substituant se trouvent le plus près l'un de l'autre, ce qui entraîne une plus grande séparation des charges. Par contre, le moment dipolaire de la position para

est le plus petit, vu que les atomes du substituant sont placés sur les côtés opposés de la molécule, ce qui réduit le moment dipolaire [22].

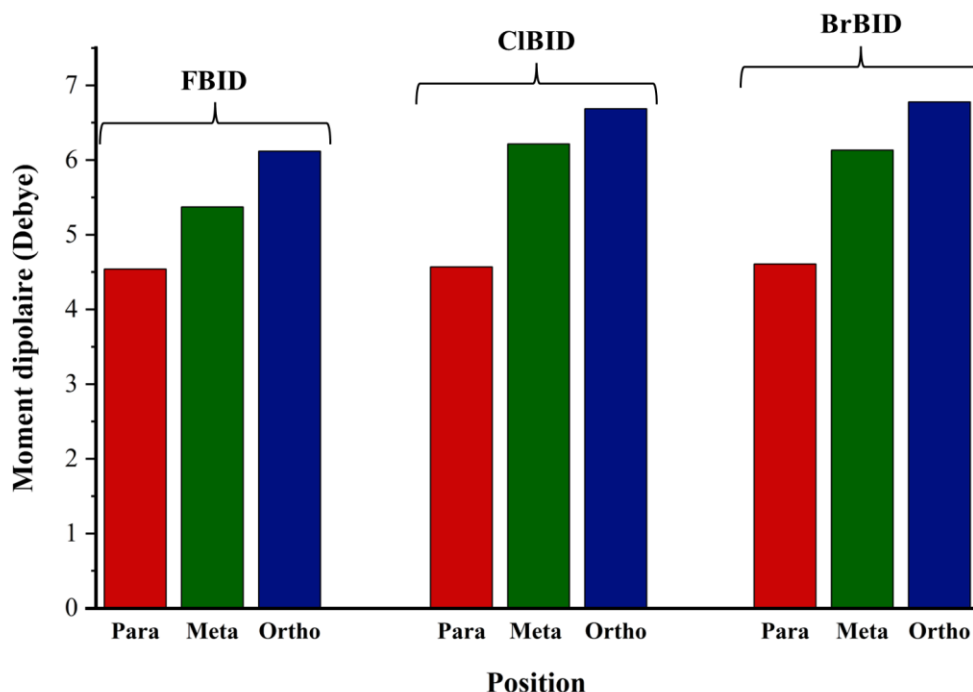


Figure V.3. Variation du moment dipolaire des molécules FBID, CIBID et BrBID en position para, meta et ortho.

Ainsi, les tenseurs de polarisabilité et d'hyperpolarisabilité fournissent des informations sur la réponse des matériaux organiques lorsqu'ils sont soumis à un champ électrique. Ils permettent ainsi de comprendre le transfert de charge des molécules et leur comportement dans le domaine de l'optique non-linéaire [23].

Afin de mieux comprendre l'hyperpolarisabilité de premier ordre (β) de nos molécules, il faut avoir une certaine connaissance de la polarisabilité (α). D'après la **Figure V.4**, la composante α_{xx} possède la valeur la plus élevée parmi les composantes α_{ii} , qui est la direction principale pour le déplacement des charges. Toutefois, les composantes α_{xy} et α_{yz} sont moins importantes. Les valeurs maximales de la polarisabilité (α) des molécules étudiées sont observées pour l'atome de brome. En outre, cette propriété décroît dans l'ordre suivant : para-Br > meta-Br > ortho-Br > para-Cl > meta-Cl > ortho-Cl > ortho-F > para-F > meta-F, comme montré dans le **Tableau V.2**.

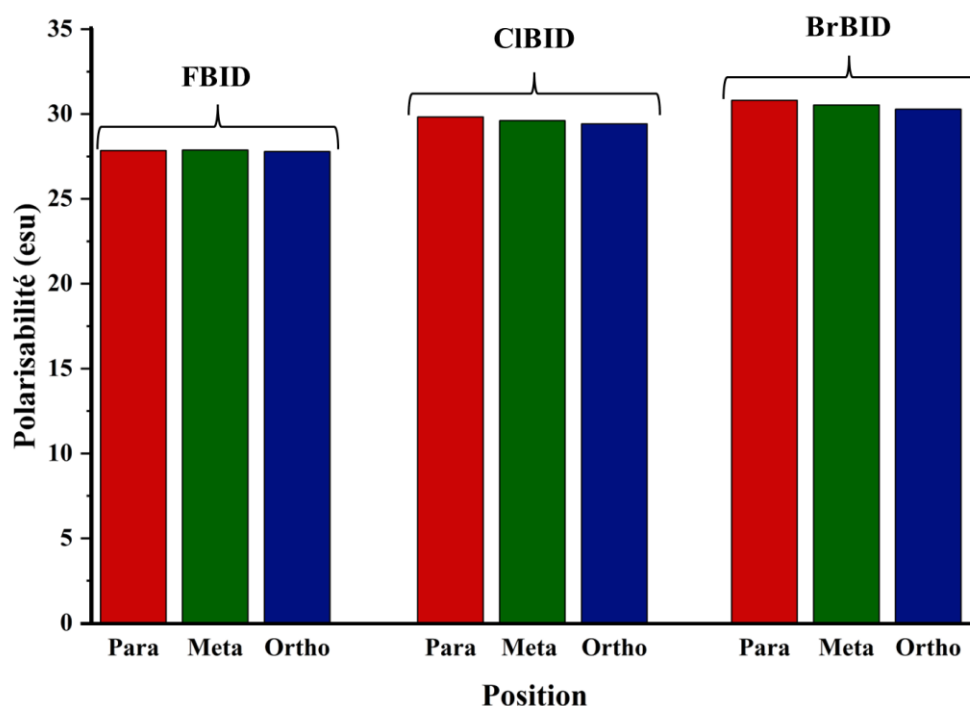


Figure V.4. Variation de polarisabilité des molécules FBID, CIBID et BrBID en position para, meta et ortho.

En ce qui concerne l'hyperpolarisabilité du premier ordre, il existe six tenseurs dans les molécules dont le tenseur β_{xxx} est celui qui présente une valeur la plus importante. Par conséquent, le principal axe de transfert de charge se fait également dans la direction des x, comme l'indique le **Tableau V.2**.

Les calculs d'hyperpolarisabilité du premier ordre effectué dans différentes positions indiquent que β (Para) > β (Meta) > β (Ortho). Ces résultats révèlent que la position para possède les tenseurs d'hyperpolarisation (β) des molécules les plus élevés, dont para-F ($2,214 \cdot 10^{-30}$ esu), para-Cl ($3,013 \cdot 10^{-30}$ esu) et para-Br ($3,698 \cdot 10^{-30}$ esu). La molécule substituée par l'atome brome (Br) en position para (para-Br) affiche la valeur β la plus grande des neuf systèmes (**Figure V.5 (A)**).

Grâce à son rayon atomique important et à sa densité électronique élevée (35 électrons) par rapport à l'atome de chlore (17 électrons) et à l'atome de fluor (9 électrons), la déformation du nuage électronique très diffus de l'atome de brome par le champ électrique externe est plus aisée et facile. Dans notre cas, les trois molécules de BrBID ont 2 atomes de brome dans leurs structures à

des positions différentes, soit un très grand nombre des électrons, donc cela peut justifier sa plus grande hyperpolarisabilité du premier ordre [24].

De plus, des calculs d'hyperpolarisabilité du second ordre ont également été effectués, ce qui nous a permis de constater que les tenseurs d'hyperpolarisabilité (γ) suivent l'ordre suivant : γ (Para) > γ (Meta) > γ (Ortho). Notamment, para-Br, présente la valeur γ la plus élevée parmi les systèmes étudiés. La valeur γ calculée pour le para-Br est de $23,4213 \cdot 10^{-36}$ esu, ce qui indique une hyperpolarisabilité supérieure à celle du para-F et du para-Cl.

En générale, l'introduction d'un atome de brome en position para augmente de manière significative l'effet d'hyperpolarisabilité dans la molécule du fait que les électrons π de l'anneau aromatique sont plus aisément délocalisables vers les groupes situés en position para, ce qui favorise le transfert de charges, faisant les molécules BrBID les candidats les plus prometteurs pour les applications ONL parmi les systèmes étudiés (**Figure V.5**).

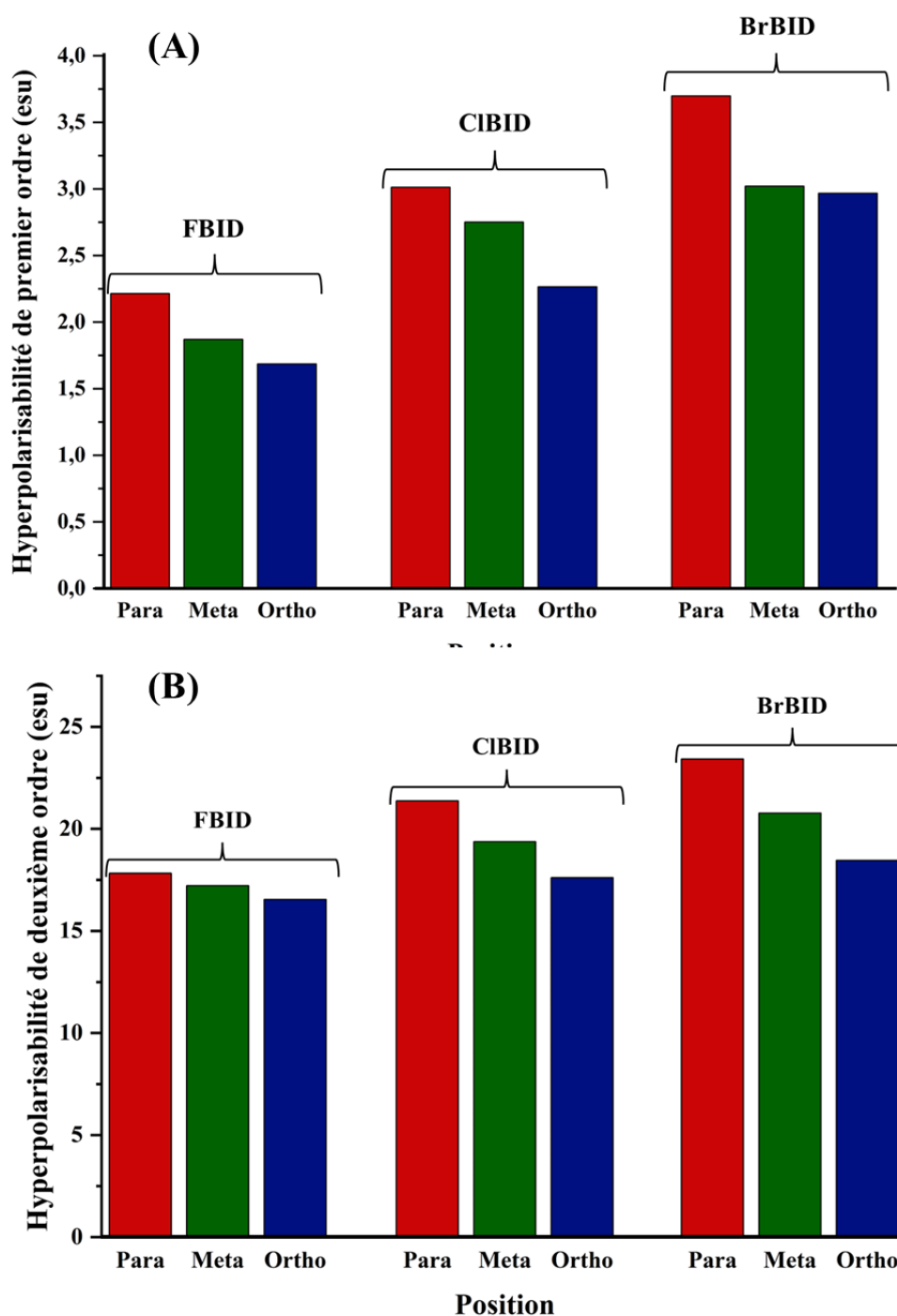


Figure V.5. Variation d'hyperpolarisabilité du premier (A) et deuxième (B) ordre des molécules FBID, CIBID et BrBID en position para, meta et ortho.

Au final, il convient de noter que toutes les molécules présentent des hyperpolarisabilités du premier et second ordre élevées à celle de l'urée ($0,23 \times 10^{-30}$ et $4,8 \times 10^{-36}$ esu, respectivement [19]). Ces propriétés font de ces molécules, surtout para-Br, des candidats potentiels pour les applications dans le domaine des matériaux optique non linéaire.

V.2. Etude In silico et In vivo du FBID

Dans cette partie de ce chapitre, nous allons combiner une étude théorique à l'aide du docking moléculaire, avec une étude expérimentale approfondie. Alors, nous évaluerons soigneusement l'activité anti-hypoxique pour notre ligand FBID. L'évaluation consiste à comparer les effets de ce ligand avec un médicament standard pour le traitement des maladies d'hypoxie qui est déjà sur le marché : le piracétam. En effet, les résultats théoriques vont permettre à guider nos expériences, alors que les résultats expérimentaux vont servir à valoriser et à valider nos hypothèses théoriques.

V.2.1. Exploration In silico du ligand FBID

V.2.1.1. Prédiction de la toxicité de FBID

Dans le domaine de la découverte de médicaments, l'évaluation rapide de la toxicité d'une structure chimique est d'une importance capitale. Les modèles de toxicité in silico visent à devancer les évaluations classiques de la toxicité in vitro et in vivo, en offrant un moyen de prédire les effets toxiques potentiels des composés chimiques. Cette approche vise à réduire le temps et les coûts associés aux tests de toxicité. Les modèles de toxicité In silico s'appuient sur les connaissances de nombreuses disciplines tels que la biologie, la médecine, la biostatistique et l'informatique, etc...

Plusieurs plateformes en ligne sont disponibles pour la prédiction de la toxicité, dont la plateforme ProTox-II [25], employée dans cette étude. ProTox-II, une base de données, utilise des modèles d'apprentissage automatique formés sur des données bibliographiques (in vitro ou in vivo) pour prédire les effets toxicologiques associés aux structures chimiques. La prédiction est basée sur les similitudes moléculaires avec des composés toxiques connus et les modèles sous-jacents appris par les modèles d'apprentissage automatique.

La valeur de la DL50 (dose létale) est une mesure cruciale en toxicologie utilisée pour quantifier la toxicité d'une substance chimique. Mesurée en milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg), la DL50 représente la dose à laquelle un échantillon donné provoque la mort à 50 % des sujets qui y sont exposés. Sa valeur classe les produits chimiques en différentes classes de toxicité, chacune indiquant les dommages potentiels à des niveaux de dose variables :

- Classe 1 : mortel en cas d'ingestion ($DL50 \leq 5$ mg/kg) : Indique une substance considérée comme mortelle en cas d'ingestion, possédant une DL50 très faible.

- Classe 2 : Mortel en cas d'ingestion ($5 < DL50 \leq 50$ mg/kg) : Reste mortelle en cas d'ingestion, bien qu'ayant une DL50 légèrement plus élevée que celle de la classe 1.
- Classe 3 : Toxique en cas d'ingestion ($50 < DL50 \leq 300$ mg/kg) : Cela signifie que la substance est toxique en cas d'ingestion, mais moins létale que les classes 1 et 2.
- Classe 4 : Nocif en cas d'ingestion ($300 < DL50 \leq 2000$ mg/kg) : Peut-être nocif, mais la probabilité de décès est relativement faible par rapport aux classes 1 et 2.
- Classe 5 : Peut-être nocif en cas d'ingestion ($2000 < DL50 \leq 5000$ mg/kg) : Indique des effets nocifs potentiels à des doses plus élevées.
- Classe 6 : Non toxique ($DL50 > 5000$ mg/kg) : Indique une substance qui n'est pas considérée comme toxique à des doses normales.

Dans notre étude, la valeur de la DL50 pour l'échantillon investigué FBID est de 3100 mg/kg, ce qui le place dans la classe 5. Par conséquent, lorsque l'échantillon est administré à des doses faibles, il n'est pas toxique. A des doses élevées, il est alors considéré que son potentiel de nocivité est relativement fort. Bien qu'il puisse encore induire des effets nocifs, la probabilité de causer des dommages graves ou la mort est jugée plus faible par rapport aux substances classées dans des classes de toxicité plus élevées classe 1, 2, 3 et 4).

V.2.1.2. Prédiction des spectres d'activité des substances (Prediction of Activity Spectra for Substances : PASS)

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) est un programme en ligne [26], fournit des prédictions simultanées pour de nombreux types d'activités biologiques (spectre d'activité) basées sur la structure de composés de type médicament, qui est développé par Alexey Lagunin et al. [27] depuis de nombreuses années pour son utilisation dans la prédiction de l'activité biologique à différents niveaux de la hiérarchie des systèmes biologiques, par exemple, action anti-inflammatoire, antihypertensive, antiépileptique, effets nootropes [28–32]. Dans le PASS, les activités biologiques sont décrites de manière qualitative (actives ou inactives). Le spectre d'activité d'un composé chimique est l'ensemble des différents types d'activités biologiques qui reflètent les résultats de l'interaction du composé avec diverses entités biologiques.

Dans notre cas, le fichier CIF (.cif) de la structure moléculaire FBID a été converti en un fichier Mol v2000 (.mol v2000) puis introduit dans ce programme. Le spectre d'activité prédit ici, est représenté par une liste d'activités qui est illustré dans le **Tableau V.3** avec des probabilités

"d'être actives" P_a et "d'être inactives" P_i . La liste des activités prédites est classée en ordre décroissant selon les valeurs P_a - P_i .

Tableau V.3. Prédiction PASS pour le spectre d'activité du composé titre.

P_a	P_i	Activité
0,798	0,004	Anti-hypoxique
0,697	0,005	Inhibiteur d'alkylglycerone-phosphate synthase
0,594	0,013	Inhibiteur d'arylmalonate decarboxylase
0,623	0,064	Antineurotique
0,513	0,028	Inhibiteur de la protéine centromère associé
0,475	0,003	Inhibiteur MO15-related protein kinase Pfmrk
0,475	0,006	Inhibiteur d'alcool dehydrogenase [NAD(P)+]
0,467	0,005	Inhibiteur d'alcool dehydrogenase
0,460	0,002	Inhibiteur de falcipain
0,460	0,002	Inhibiteur de falcipain 2

Selon le **Tableau V.3**, notre composé a plusieurs cibles thérapeutiques possibles. En fonction des valeurs P_a et P_i , l'analyse suggère que le composé a une bonne activité anti-hypoxique en raison de la grande valeur de P_a qui est à 0,798. Cette valeur est supérieure 0,7, cela signifie que la substance est très susceptible de présenter l'activité anti-hypoxique dans l'expérience. On mentionne aussi que si :

0,5 < P_a < 0,7 : la substance est susceptible de présenter l'activité dans l'expérience, mais la probabilité est moindre.

$P_a < 0,5$: il est peu probable que la substance présente l'activité dans l'expérience. Cependant, si la présence de cette activité est confirmée dans l'expérience, la substance pourrait être une nouvelle entité chimique.

V.2.1.3. C'est quoi une Hypoxie ?

Le terme "hypoxie" désigne généralement un apport réduit en oxygène dans l'organisme vivant. L'hypoxie est décrite comme un état dans lequel le métabolisme aérobie est réduit par une chute de pO_2 au sein des cellules. Dans cette situation, la pression partielle de l'oxygène, qui est de 160 mm Hg dans l'air sec, tombe à environ 1 mm Hg, au moment où elle atteint la cellule. En

dessous de cette valeur, le métabolisme aérobie n'est pas possible. Parmi les causes d'une hypoxie est le mal aigu des montagnes (MAM). Il touche près de 25 à 50% des nouveaux arrivants en haute altitude [33]. Il se caractérise par un manque d'oxygène et une production exagérée de radicaux libres, induisant des blessures tissulaires permanentes. Il peut également s'étendre à des œdèmes pulmonaires ou cérébraux, qui peuvent être mortels [34]. Le mécanisme essentiel du mal des montagnes est associé à une diminution de la quantité d'oxygène dans les hautes altitudes, ce qui contribue à des conditions hypoxiques [35].

V.2.1.4. Choix des protéines

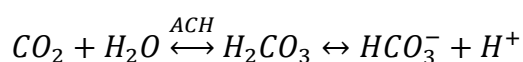
Conformément à la littérature scientifique, notre analyse du docking moléculaire dans le cadre d'investiguer l'activité anti-hypoxique se concentre sur deux protéines principales.

V.2.1.4.1. Les anhydrases carboniques humaines (ACH)

L'anhydrase carbonique humaine (ACH) est une enzyme métallique. Elle transporte le dioxyde de carbone dans l'organisme, en catalysant sa réaction dans l'eau par cette enzyme. Elle participe aussi à la régulation de l'équilibre acido-basique (pH). Il existe 15 isoformes différentes de ACH chez l'homme, dont 12 possèdent une activité catalytique, tandis que AC VIII, AC X et AC XI sont inactives [36]. L'ACH II humain est la protéine la plus étudiée parmi les 15 isoformes et sa structure est caractérisée de manière plus détaillée [37,38].

Les ACH II sont abondamment présentes dans de nombreux organes et jouent un rôle majeur dans de nombreuses pathologies telles que l'épilepsie, le mal des montagnes et les troubles rénaux... [39,40]. L'ACHs II se trouvent dans les globules rouges et ce sont les principales enzymes qui ont une fonction importante dans l'apparition du mal aigu des montagne (MAM) [33].

L'ACH II en général, possède un seul site actif contenant un atome de zinc Zn^{2+} , qui est coordonné par trois résidus histidine conservés (His94, His96 et His119) [37]. Cet ion forme des liaisons avec l'eau et le CO_2 qui est diffusé dans les globules rouges, pour favoriser leur conversion en acide carbonique (H_2CO_3). Celui-ci se décompose pour donner un proton (H^+) et du bicarbonate (HCO_3^-). Donc le CO_2 est transporté dans le sang sous forme HCO_3^- .



Pendant le mal aigu des montagnes, la respiration s'accélère pour compenser la perte d'oxygène. Ce phénomène peut toutefois entraîner une baisse de la pression partielle du CO_2 du sang, provoquant ainsi une augmentation du pH sanguin [35].

Le mécanisme de liaison des inhibiteurs au Zn dans le site actif alors bloque l'activité de l'enzyme, de sorte que la production des ions bicarbonate (HCO_3^-) baisse, entraînant une diminution du pH du sang. Il en résulte une amélioration de la ventilation pulmonaire, qui permet d'expulser plus vite le dioxyde de carbone (CO_2) des poumons [37].



Figure V.6. L'anhydrase carbonique humaine (ACH).

V.2.1.4.2. Les albumines sériques humains (ASH)

Les albumines sont des protéines globulaires que l'on trouve couramment dans le plasma sanguin, le blanc d'œuf, le lait et les plantes [41–45]. L'albumine remplit une variété de fonctions essentielles, elle régule la pression oncotique et le pH du sang [46]. Elle transporte également diverses molécules bioactives, notamment des protéines, des acides gras, des hormones, des acides aminés, *des médicaments* et des nutriments [47,48].

L'albumine humaine mature est constituée de 585 acides aminés et a une masse moléculaire de 66348 Da [49]. ASH présente trois domaines prédominants. Ils sont généralement numérotés en tant que domaine I (1-195 acides aminés), domaine II (196-383 acides aminés), et domaine III (384-585 acides aminés) [50], chacun étant formé de deux sous-domaines (A et B), comme le montre la **Figure V.7**. Les sous-domaines IIA, IIIA et IB de ASH sont les trois principaux sites actifs de liaison aux médicaments [51–53].

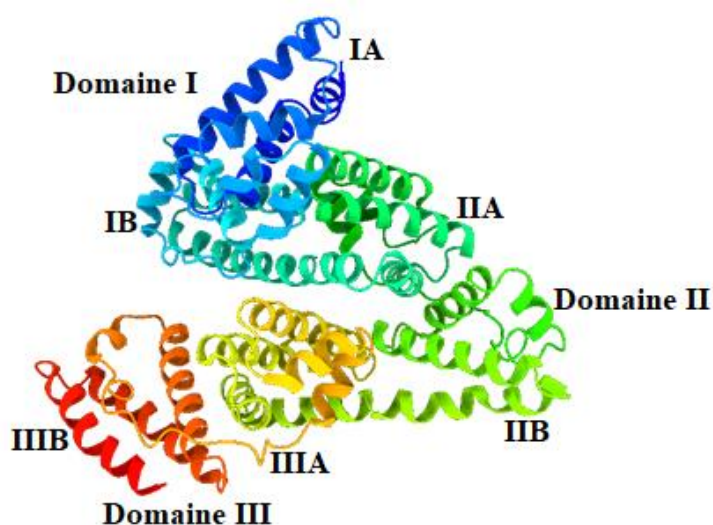


Figure V.7. Albumine sérique humain (ASH).

V.2.1.5. La banque des données des protéines (PDB)

La banque des données des protéine (PDB = Protein Data Bank) est une base de données mondiale d'informations relatives à la structure 3D des macromolécules biologiques comme les protéines. La PDB est librement accessible via Internet et contient de nombreuses informations, telles que la séquence des macromolécules. Les séquences d'acides aminés sont codées suivant une méthode qui assigne à chaque acide aminé une lettre de l'alphabet (**Tableau V.5**) [54].

Tableau V.4. Les noms abrégés des acides aminés.

Acides aminés	Abréviation
Alanine	Ala (A)
Arginine	Arg (R)
Asparagine	Asn (N)
Acide aspartique	Asp (D)
Cystéine	Cys (C)
Acide glutamique	Glu (E)
Glutamine	Gln (Q)
Glycine	Gly (G)
Histidine	His (H)
Isoleucine	Ile (I)
Leucine	Leu (L)
Lysine	Lys (K)
Méthionine	Met (M)
Phénylalanine	Phe (F)
Proline	Pro (P)
Sérine	Ser (S)

Suite Tableau V.4

Thréonine	Thr (T)
Tryptophane	Trp (W)
Tyrosine	Tyr (Y)
Valine	Val (V)

Toutes les protéines employées au cours de cette étude ont été téléchargées à partir de la base de données de protéines (PDB). La structure cristalline des protéines de l'albumine sérique humaine (ASH) et de l'anhydrase carbonique humaine II (ACH II) ont été directement extraites de la banque de données des protéines du RCSB avec des ID PDB de **2BXF** [55] et **3HS4** [56], respectivement.

V.2.1.6. Docking moléculaire (amarrage moléculaire)

Le docking moléculaire est un outil de calcul employé en chimie et en biologie afin de comprendre l'interaction entre deux molécules, le plus souvent une protéine et un ligand (une petite molécule qui se lie à une protéine). Le but est de prédire la manière dont ces deux molécules interagissent, grâce à des algorithmes informatiques permettant de simuler ces interactions.

Le mot "docking" est tiré de la langue anglaise et veut dire littéralement "accostage" ou "amarrage".

L'amarrage est le fait de fixer un bateau à un quai afin de le maintenir en place. Cette opération est très importante et doit être effectuée soigneusement afin d'éviter que le bateau soit détaché et qu'il parte à la dérive ou qu'il subisse des dommages. Dans le domaine de la chimie, le terme "amarrage" désigne souvent le processus selon lequel une petite molécule, telle qu'un médicament, se lie à une autre molécule. Tout comme l'amarrage d'un bateau, l'amarrage moléculaire exige le positionnement correct de la petite molécule au sein de la protéine afin de former un complexe moléculaire stable.

Actuellement, une bonne trentaine de programmes du docking moléculaire (commerciaux ou non) ont été développés. Les plus souvent mentionnés sont : AutoDock Vina [57], GOLD [58], AutoDock Tools [59], FlexX [60], Discovery Studio [61,62] et Molegro Virtual Docker (MVD) [63].

V.2.1.6.1. Principe

La toute première étape du docking moléculaire est de préparer la structure moléculaire de la protéine et du ligand, c'est-à-dire de générer leur représentation tridimensionnelle. Cette opération peut être réalisée à l'aide d'un logiciel de modélisation moléculaire.

En second lieu, l'algorithme du docking examine les différentes conformations possibles du ligand avec la protéine. Il s'agit de trouver la configuration optimale pour la protéine et le ligand, à savoir la configuration dans laquelle l'interaction est la plus favorable et la plus stable. L'algorithme ensuite simule les interactions possibles entre les différents atomes des deux molécules.

Les résultats de docking moléculaire sont enfin obtenus et évalués selon leur "score de docking" (docking score). Celui-ci représente l'énergie d'interaction (affinité) calculée entre le ligand et la protéine. Ainsi, plus l'affinité est négative, plus le complexe est stable.

V.2.1.6.2. Logiciels utilisés

Notre étude du docking moléculaire est réalisée à l'aide des logiciels suivants :

- *AutoDock Tools* [59]: est employé afin de préparer les molécules et les protéines. Il nous permet aussi de définir le site actif, ainsi que de convertir les fichiers de structure moléculaire au format PDBQT, qui est un format spécifiquement adapté pour le logiciel *AutoDock Vina*.
- *AutoDock Vina* [57] : Ce logiciel nous permet de réaliser des simulations de docking moléculaire et il est réputé pour son efficacité à prédire les interactions ligand-protéine.
- *Discovery Studio* [62]: on a utilisé ce logiciel pour visualiser et analyser les interactions créées entre le ligand et la protéine lors d'une simulation du docking.

V.2.1.6.3. Docking moléculaire ACH II/FBID et ACH II/Piracetam

Le site actif de la protéine d'anhydrase carbonique humaine II (3HS4) a tout d'abord été déterminé à l'aide de la taille de maille : $15 \text{ \AA} \times 15 \text{ \AA} \times 15 \text{ \AA}$ et les coordonnées du centre : $x = -7,140$, $y = 1,341$ et $z = 15,901$.

Nous avons ensuite réalisé des calculs de docking moléculaire du ligand FBID contre la protéine ACH II (3HS4), puis comparé les résultats avec ceux du Piracetam contre le même récepteur. Les énergies d'interaction et les constantes d'inhibition pour les deux ligands FBID et Piracetam contre le récepteur ACH II sont présentées dans le **Tableau V.5**. D'après ces résultats, le

complexe FBID-ACH II nécessite une énergie de liaison et une constante d'inhibition plus faibles. Sa valeur a été déterminée comme étant de 2,27 μM et elle représente la concentration à laquelle l'inhibiteur bloque la moitié de l'activité de l'enzyme.

En chimie des médicaments, la conversion de molécules biologiques avec des halogènes est un sujet d'actualité. Les halogènes jouent un rôle précieux dans l'amélioration de la production pharmaceutique. L'ajout de fluor (F) aux composés hétérocycliques peut augmenter la capacité de liaison et améliorer les propriétés physicochimiques. Il s'agit d'une approche reconnue pour promouvoir l'activité biologique et la synthèse de divers médicaments [64,65]

Tableau V.5. Energie d'affinité (kcal/mol) et constante d'inhibition (μM) pour le composé titre en comparaison avec le médicament standard Piracetam pour le traitement anti-hypoxique contre le récepteur de l'anhydrase carbonique humaine II (HCA II).

Composés	Energie d'affinité (kcal/mol)	Constante d'inhibition (μM)
FBID	-7,7	2,27
Piracetam	-5,7	66,35

Le **Tableau V.6** résume et classe les informations concernant les distances, les types et les positions des interactions intermoléculaires formées dans les deux complexes FBID-ACH II et Piracetam-ACH II et qui sont illustrées dans la **Figure V.8** et **9**.

Les sites de docking moléculaire pour chaque ligand montrent des interactions de liaison hydrogène dans les deux complexes, indiquées par des lignes pointillées vertes.

La liaison électrostatique (π -cation) dans le complexe FBID-ACH II est caractérisée par une couleur marron. Cette liaison se situe entre l'ion zinc et le centre de cycle du ligand FBID. Par conséquent, l'inhibiteur occupe le site habituellement réservé au CO_2 , empêchant ainsi sa conversion en acide carbonique.

En plus de ces liaisons, les liaisons hydrophobiques (π - σ , π - π , Alkyl, π -Alkyl) qui correspondent à des transitions entre orbitales, sont caractérisées par les couleurs violette et rose. Ces résultats suggèrent que le complexe FBID-HCA II peut être utilisé dans des investigations in-vivo pour développer un produit médicamenteux pour le traitement des maladies hypoxiques.

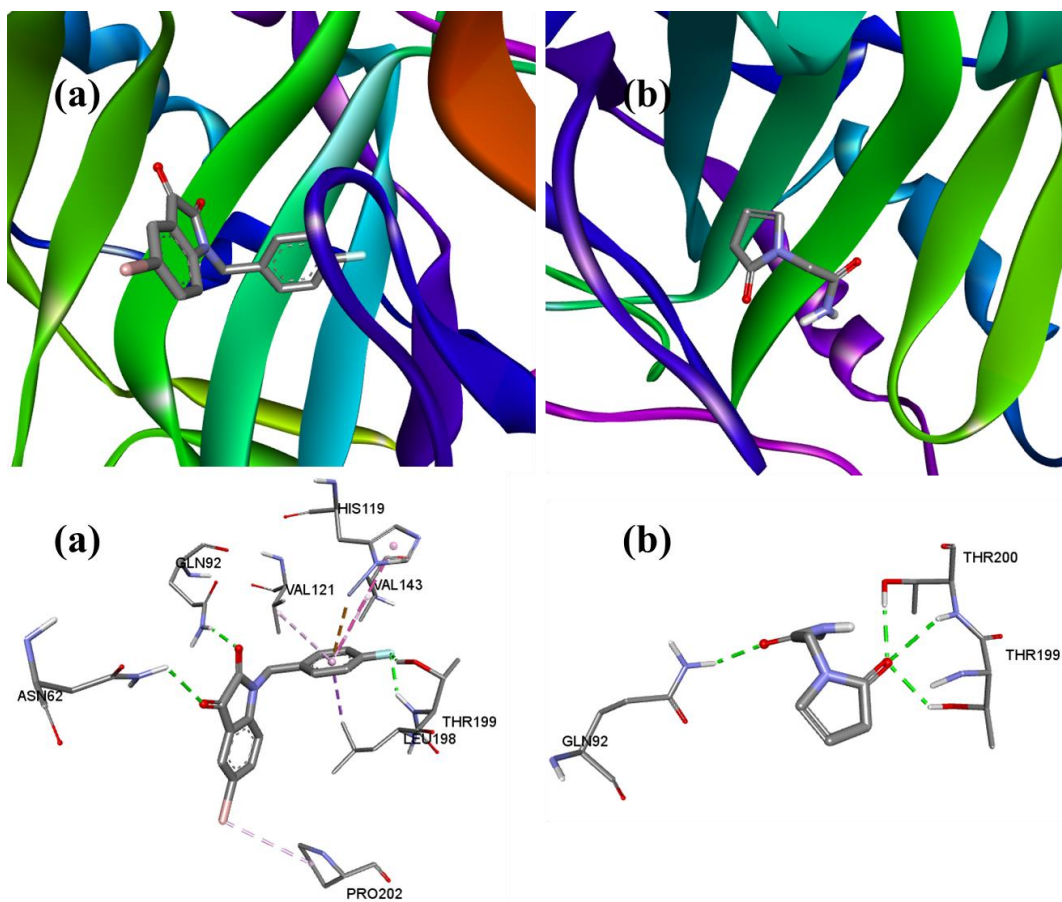


Figure V.8. Les interactions intermoléculaires détaillé en 3D (a) Meilleure position de FBID dans le site actif du ACH II et (b) Meilleure position du piracétam dans le site actif du ACH II.

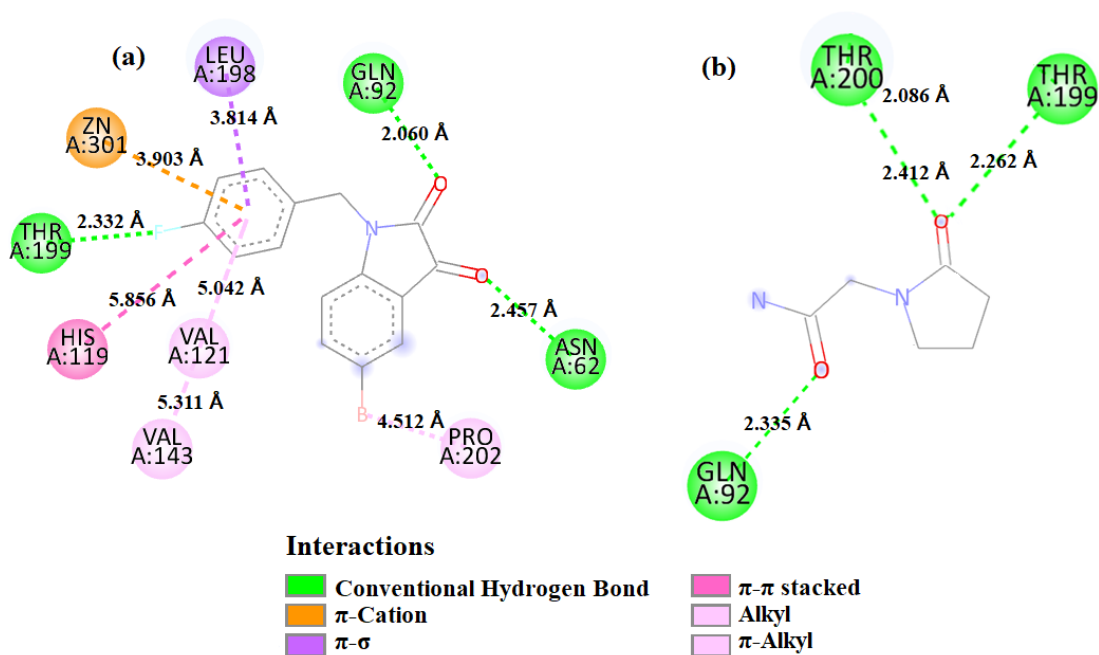


Figure V.9. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D ; (a) ligand FBID - récepteur de l'ACH II et (b) ligand du Piracetam - récepteur de l'ACH II.

Tableau V.6. Distances, types des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine anhydrase carbonique humaine II (ACH II) (PDB ID: 3HS4) et les deux ligands FBID et Piracetam.

Résidu	ligand	Atome	Catégorie	Types	Distance (Å)
ASN62		O1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,457
GLN92		O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,060
THR199		F1	Liaison Hydrogène; Halogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle ; Halogène (Fluor)	2,078
THR199	FBID	F1	Liaison Hydrogène; Halogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle ; Halogène (Fluor)	2,332
ZN301		Cycle C ₆ H ₄ F	Electrostatique	π -Cation	3,903
LEU198		Cycle C ₆ H ₄ F	Hydrophobique	π - σ	3,814
HIS119		Cycle C ₆ H ₄ F	Hydrophobique	π - π Empilée	5,856
PRO202		Br1	Hydrophobique	Alkyl	4,512
VAL121		Cycle C ₆ H ₄ F	Hydrophobique	π -Alkyl	5,042
VAL143		Cycle C ₆ H ₄ F	Hydrophobique	π -Alkyl	5,311
GLN92		O1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,335
THR199	Piracetam	O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,262
THR200		O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,412
THR200		O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone	2,086

V.2.1.6.4. Docking moléculaire de ASH/FBID et ASH/Piracetam

Tatipartie et al [66] ont travaillé avec le ASH en encapsulant le médicament (Paclitaxel) dans ses poches et en le transportant ensuite pour cibler l'hypoxie de la tumeur. Dans une autre

étude, Zhou et al [67] ont également utilisé le ASH comme support pour les perfluorocarbones (PFC) qui contiennent de l'oxygène physiquement dissous et l'acheminement vers la région hypoxique. Par conséquent, étant donné que le ASH est un excellent vecteur de médicaments, les interactions entre le ASH et la molécule de FBID devraient être étudiées pour garantir le transport de la molécule vers la cellule cible et donc pour traiter la maladie de l'hypoxie.

Premièrement, le site actif de la protéine ASH (**2BXF**) a été identifié par la taille de maille (grille tridimensionnelle) suivante : $40 \text{ \AA} \times 40 \text{ \AA} \times 40 \text{ \AA}$ et les coordonnées du centre : $x = 5,429$, $y = -0,917$ et $z = 2,115$.

Des calculs de docking moléculaire ont été ensuite effectués pour le ligand FBID contre la protéine ASH (**2BXF**), puis comparé au Piracetam contre le même récepteur. L'énergie d'interaction et la constante d'inhibition pour les deux ligands FBID et Piracetam avec le récepteur ASH sont listées dans le **Tableau V.7**. Les énergies d'affinité ont été estimées à $-8,0 \text{ kcal/mol}$ et $-5,3 \text{ kcal/mol}$ pour le FBID et le Piracetam, respectivement. Selon ces résultats, le complexe FBID-ASH a une grande affinité que le complexe Piracetam-HSA.

Tableau V.7. Energie d'affinité (kcal/mol) et constante d'inhibition (μM) pour le composé titre en comparaison avec le médicament standard Piracetam pour le traitement anti-hypoxique contre le récepteur de l'albumine sérique humaine (HSA).

Composés	Energie d'affinité (kcal/mol)	Constante d'inhibition (μM)
FBID	-8,0	1,37
Piracetam	-5,3	130,34

Toutes les informations sur les distances, les types et les positions des interactions intermoléculaires formées dans les deux complexes FBID-ASH et Piracetam-ASH et qui sont montrées sur la **Figure V.10 et 11** ont été résumées et classées dans le **Tableau V.8**.

Les résultats du docking moléculaire pour chaque ligand révèlent qu'il y a quatre interactions de liaison hydrogène dans les deux complexes, qui sont indiquées par des lignes discontinues vertes formées entre les acides aminés et les ligands désignés (FBID et Piracetam).

Ici, on remarque que les deux oxygènes de chaque ligand sont impliqués dans les interactions et sont donc cruciaux pour la liaison protéine-ligand. Parallèlement aux liaisons hydrogène, des interactions non covalentes, telles que les liaisons hydrophobes, les liaisons

halogènes et des transitions entre les orbitales (π - π , π - σ , Alkyl), contribuent à la stabilisation du complexe ligand-protéine.

Ces résultats sont préliminaires et suggèrent que le composé FBID possède une affinité avec la protéine ASH.

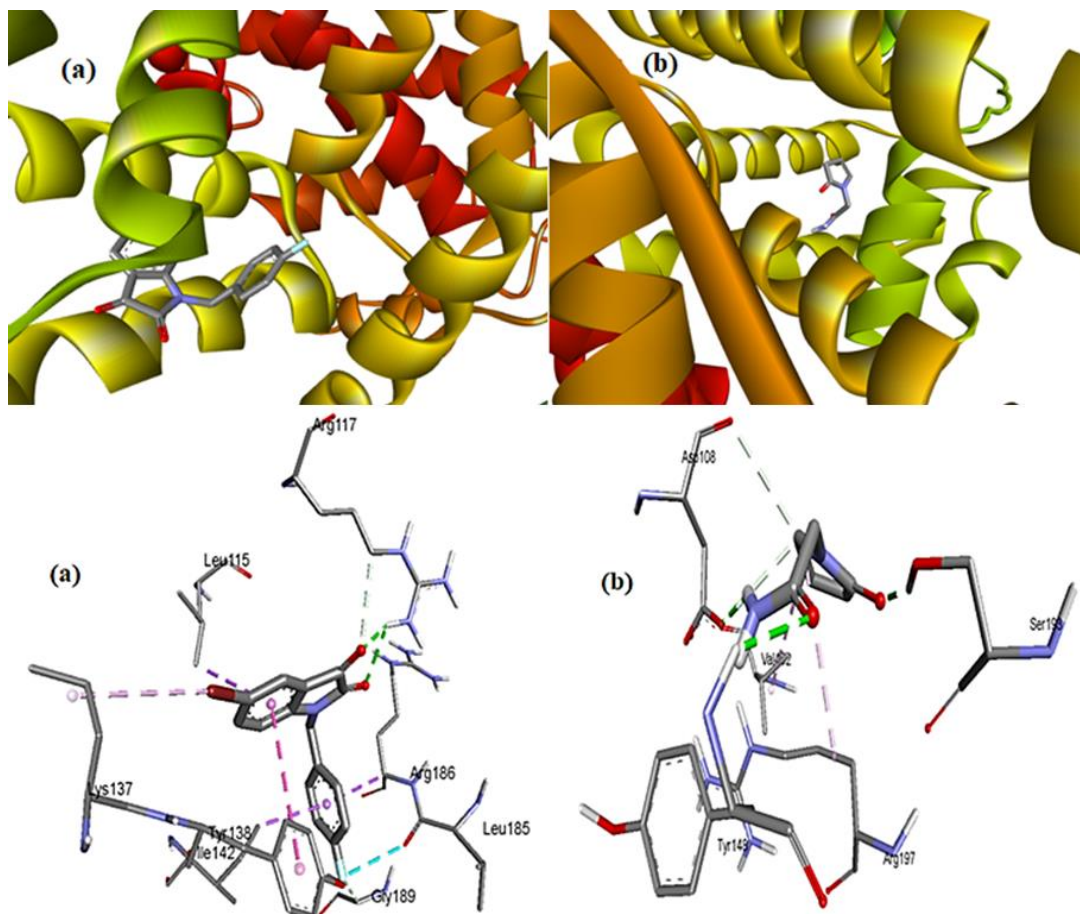


Figure V.10. Les interactions intermoléculaires détaillé en 3D (a) Meilleure position de FBID dans le site actif du ASH et (b) Meilleure position du piracétam dans le site actif ASH.

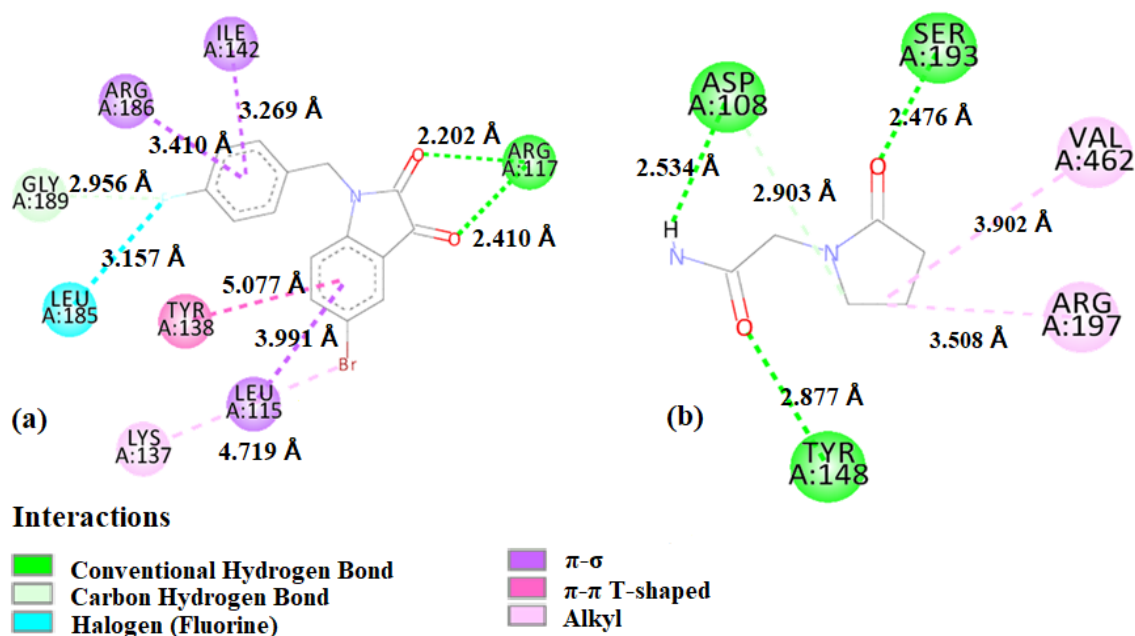


Figure V.11. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D ; (a) ligand FBID - récepteur de l'ASH et (b) ligand du Piracetam - récepteur de l'ASH.

Tableau V.8. Distances, types des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine albumine sérique humaine (ASH) (PDB ID : 2BXF) et les deux ligands FBID et Piracetam.

Résidu	ligand	Atome	Catégorie	Types	Distance (Å)
ARG117		O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,202
ARG117		O1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,410
ARG117		O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone	3,493
GLY189	FBID	F1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone	2,926
LEU185		F1	Halogène	Halogène (Fluor)	3,157
LEU115		Cycle C ₆ H ₃ Br	Mixte π /Alkyl- Hydrophobique	π - σ	3,991
ILE142		Cycle C ₆ H ₄ F	Mixte π /Alkyl- Hydrophobique	π - σ	3,269
ARG186		Cycle C ₆ H ₄ F	Mixte π /Alkyl- Hydrophobique	π - σ	3,410

Suite Tableau V.8

TYR138	Cycle C ₆ H ₃ Br	π -Hydrophobique	π - π	5,077
LYS137	Br1	Alkyl-Hydrophobique	Alkyl	4,719
ASP108	H1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,534
SER193	O2	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,467
TYR148	O1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle	2,877
ASP108	C1	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone	2,903
ARG197	C2	Alkyl-Hydrophobique	Alkyl	3,508
VAL462	C2	Alkyl -Hydrophobique	Alkyl	3,902

Piracetam

V.2.2. Applications pharmacologiques : potentiel anti-hypoxique cérébral

V.2.2.1. Animaux

L'étude a été réalisée sur 121 souris albinos femelles NMRI (22-24g). Les rongeurs ont été achetés de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) (Alger, Algérie), et ont bénéficié d'une période d'adaptation de 10 jours. Tous les animaux ont reçu un régime alimentaire standard et de l'eau du robinet à volonté. Tout au long de la période d'expérimentation, ils ont été maintenus dans un cycle lumière/obscurité de 12 heures à 23-25°C. L'étude a été réalisée en accord avec le Comité Algérien d'Ethique pour la Recherche sur les Animaux de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem (CAERA/UAIBM).

V.2.2.2. Étude de toxicité orale aiguë

La toxicité aiguë du composé testé (FBID) a été évaluée en utilisant une dose unique intragastrique selon la procédure à dose fixe [68]. Elle a été évaluée à 50, 100, 200 et 500 mg/kg de poids corporel chez des souris albinos NMRI. Le groupe témoin négatif a reçu un solvant vierge. Les souris ont été observées quatre heures après l'administration du médicament ou du solvant. L'observation consécutive (toutes les 24 heures) a été prolongée pendant 14 jours en signalant les symptômes induits par la toxicité, comme les modifications de la peau, du pelage, des yeux, de la fréquence respiratoire et du comportement.

V.2.2.3. Groupes et traitements

Les souris ont été réparties en quatre groupes comprenant chacun huit souris. 100 mg de FBID ont été dissous dans 0,5 mL de diméthylsulfoxyde et dilués dans 5 mL de polysorbate-80 (10 %). Une dose orale de 50 ou 100 mg/kg a été administrée à chaque animal. Les souris témoins positives ont reçu du Piracetam (CAS 7491-74-9) à la dose de 400 mg/kg. Le solvant vierge dans un volume équivalent a servi de contrôle négatif. L'administration orale des composés a eu lieu une heure avant les expériences [33,69].

V.2.2.4. Durée de vie des souris dans des conditions hypoxiques

Deux modèles d'hypoxie cérébrale induite ont été utilisés.

Dans le test d'hypoxie hypercapnique normobare, chaque souris a été introduite dans un récipient scellé à grande bouche de 280 ± 5 ml contenant 10 g de chaux sodique médicale. Lorsque l'animal respire, le volume d'oxygène diminue progressivement et la teneur en CO_2 augmente [34].

L'hypoxie aiguë de l'hématome a été produite par l'injection sous-cutanée de NaNO_2 à la dose de 240 mg/kg [70].

Le temps de survie des animaux a été estimé à partir du point de genèse de l'hypoxie. Le potentiel de la FBID a été évalué à partir de l'augmentation de la durée de vie des souris testées par rapport au témoin vierge [33].

V.2.2.5. Test en champs ouvert (Open field test)

L'effet de la FBID sur l'activité locomotrice et exploratoire a été examiné dans le cadre du test "Open field". L'état émotionnel a également été exploré [71].

La boîte en champ ouvert mesurait 72x72 cm avec des murs de 36 cm de haut et était divisée en 16 carrés (18x18 cm). Un carré central de 18x18 cm était peint au milieu de la zone (**Figure V.12**). L'expérience a été réalisée sous un éclairage standard, et à la même heure de la journée. L'étude a été commencée en plaçant chaque souris au centre du champ. La zone de départ avait une largeur de 18x18 cm. Entre les tests, de l'alcool éthylique à 70% était utilisé pour nettoyer la boîte [72].

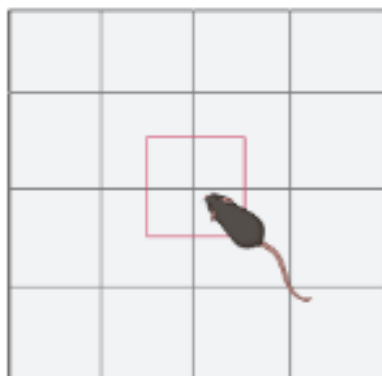


Figure V.12. Le test en champ ouvert.

Pendant une période de 3 minutes dans le "champ ouvert", le comportement des animaux a été constamment documenté à l'aide d'une caméra vidéo.

Les critères inspectés concernaient le nombre de cabrages libres et de cabrages assistés par le mur (activité verticale), et le nombre total de carrés traversés (activité horizontale) [33,71,73].

Les actes d'exploration concernaient la fréquence des entrées dans la case centrale [72].

L'état émotionnel était exprimé par le degré d'anxiété des souris et était estimé par la fréquence des positions de toilettage [74].

V.2.2.6. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM. Les différences significatives entre les moyennes des groupes ont été établies en utilisant l'ANOVA à sens unique avec le test post-hoc de Tukey. Les études statistiques ont été réalisées à l'aide de IBM SPSS Statistics version 21 (IBM® SPSS® Statistics 21). Les données des tests comportementaux ont été examinées à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Pour évaluer les différences entre les paires de groupes individuels, le test post-hoc de Mann-Whitney a été réalisé. Les différences ont été exprimées comme statistiquement significatives à $p < 0,05$.

V.2.2.7. Résultats

V.2.2.7.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la FBID a été évaluée chez les souris. Conformément à l'essai, le composé testé n'a pas provoqué de mortalité ou de signes liés à la toxicité aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg. En revanche, l'administration orale d'une dose de 500 mg/kg a diminué l'activité

locomotrice et provoqué des changements dans le pelage des souris de manière impermanente le premier jour, mais n'a induit aucune manifestation d'intoxication les jours suivants. Par conséquent, nos résultats impliquent que le composé testé est sûr et non toxique à la dose efficace.

V.2.2.7.2. Tests d'hypoxie

Dans le modèle d'hypoxie normobarique, les souris sont sacrifiées par asphyxie. Dans l'analyse de la toxicose au nitrite de sodium, la formation de méthémoglobine entraîne la mort des tissus [34].

Le modèle expérimental d'hypoxie normobarique hypercapnique est généralement utilisé pour l'évaluation in vivo des remèdes contre le mal aigu des montagnes (anti-AMS) [33].

La durée de vie des animaux dans des conditions d'hypoxie a été établie après administration de FBID. Dans cette étude, le composé d'essai a été testé chez les souris aux doses de 50 et 100 mg/kg, et le Piracetam a été utilisé comme contrôle positif. L'administration de 50 et 100 mg/kg de FBID a augmenté la durée de survie des souris exposées à l'hypoxie de 73,11 % ($P < 0,001$) et 32,37 %, respectivement. Le composé de référence, le Piracetam, a augmenté la durée de vie de 31,68 % par rapport au groupe témoin vierge.

Dans le cas du modèle expérimental d'hypoxie hématologique induite par le nitrite de sodium, une action anti-hypoxique statistiquement significative du composé testé a été démontrée. Par rapport au groupe témoin, le traitement avec la FBID à des doses de 50 mg/Kg et 100 mg/kg a amélioré les latences des souris de 56,96 %, 30,39 %, respectivement ($P < 0,01$). Le médicament standard a amélioré la durée de vie de 18,35 %.

Tableau V.9. Effet de FBID sur la durée de vie en hypoxie hypercapnique normobarique et hématologique chez la souris.

Composé	Durée de survie (s)	Pourcentage de la durée prolongée (%)
Hypoxie hématologique (NaNO₂)		
Contrôle vierge	1185.00 ± 40.488	/
Piracetam (400 mg/Kg)	1402.50 ± 66.055	18.35 %
FBID (50 mg/Kg)	1860.00 ± 97.541***	56.96 %
FBID (100 mg/Kg)	1702.50 ± 42.331**	30.39 %
Hypoxie hypercapnique normobarique		
Contrôle vierge	1822.50 ± 72.549	/
Piracetam (400 mg/Kg)	2400.00 ± 108.759	31.68 %
FBID (50 mg/Kg)	3155.00 ± 184.768***	73.11 %
FBID (100 mg/Kg)	2412.50 ± 310.021	32.37 %

Les valeurs sont données en tant que moyenne ± SEM de huit animaux.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (test de Tukey) : les valeurs sont statistiquement significatives par rapport au groupe témoin vierge.

V.2.2.7.3. Test en champ ouvert

L'effet de FBID sur la fréquence des déplacements sur les places extérieures et centrales, le nombre de cabrioles et les postures de toilettage a été évalué en appliquant le test du champ libre.

Le test U de Mann-Whitney n'a pas montré de différences significatives ($p > 0,05$) entre les groupes traités par la FBID et le groupe témoin vierge, en termes de nombre de passages dans les carrés (**Figure V.13.A**).

La FBID administrée à la dose de 100 mg/kg a contribué à un score plus élevé de verticales par rapport aux souris témoins. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$) (**Figure V.13.B**).

Les résultats ont également montré que l'administration du composé testé à la dose de 100 mg/Kg a entraîné une augmentation du nombre d'entrées dans le carré central par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$) (**Figure V.13.C**). Néanmoins, la tendance au toilettage dans les groupes de souris traités par le composé testé et ceux traités par le solvant blanc étaient comparables ($p > 0,05$, **Figure V.13.D**).

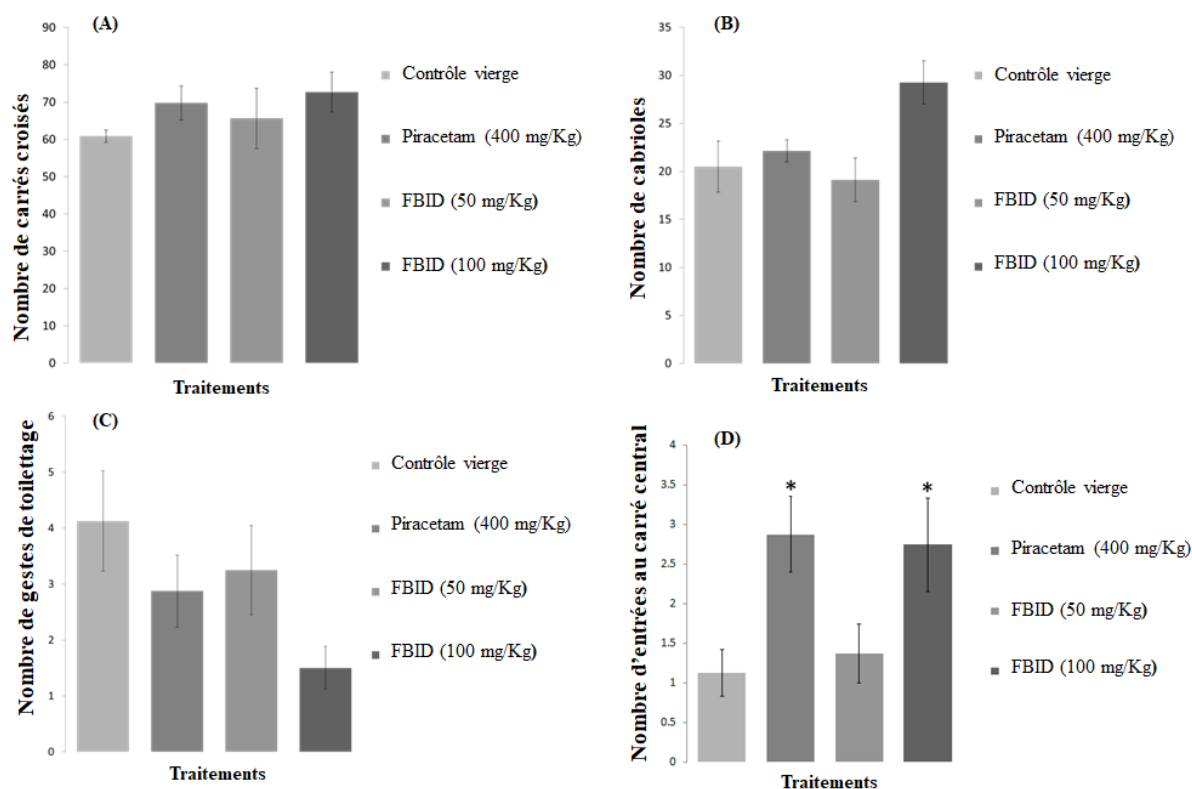


Figure V.13. Résultats du test en champ libre après administration de FBID à des doses de 50 et 100 mg/kg (moyenne \pm SEM, n=8).

(A) le nombre de carrés croisés test de Kruskal-Wallis [$H(3, N = 32) = 03,665, p=0,300$] ; (B) le nombre d'épisodes d'élevage, test de Kruskal-Wallis [$H(3, N = 32) = 07.285, p = 0.063$] ; (C) le nombre d'actes de toilettage, test de Kruskal-Wallis [$H(3, N = 32) = 07.011, p = 0.072$] ; (D) le nombre d'entrées au carré central, test de Kruskal-Wallis [$H(6, N = 32) = 9,173, p = 0,027$]. *Le test U de Mann-Whitney était significatif à $p < 0,05$ par rapport au contrôle à blanc.

V.2.2.8. Discussion

À la lumière des perceptions considérées précédemment, nous nous sommes concentrés sur les examens in vivo avec l'évaluation de la capacité anti-hypoxique, dans des conditions d'hypoxie normobarique et d'hypoxie causée par une substance toxique (NaNO_2), et l'amélioration cognitive, dans le test du champ ouvert chez des souris intactes (sans pathologie), d'un dérivé halogéné de l'isatine ; FBID.

L'isatine (1H-Indole-2,3-dione) et ses dérivés sont des agents bioactifs et présentent un intérêt notable en tant qu'élément brut pour les médicaments pharmaceutiques. Afin d'évaluer le potentiel anti-hypoxique de la molécule FBID sur des souris, une hypoxie normobarique et une

hypoxie causée par une substance toxique (NaNO_2) et un modèle animal populaire appelé open field test (OFT) [75] ont été réalisés.

La procédure d'hypoxie normobarique a été largement utilisée pour l'estimation du potentiel anti-hypoxique. C'est l'insuffisance d'oxygène dans le milieu qui induit une faible pO_2 dans les mitochondries conduisant à la mort cellulaire sans la quantité d'énergie adéquate. Néanmoins, le modèle d'hypoxie induite par les médicaments chimiques chez les souris n'était pas similaire. Le nitrite de sodium a perturbé la chaîne respiratoire, ce qui a entraîné une défaillance cellulaire dans la production d'énergie [73].

Nos résultats indiquent que FBID à la dose de 50 mg/kg pourrait prolonger la durée de vie des modèles hypoxiques de souris, présentant des actions anti-hypoxiques puissantes ($P < 0,001$) (Tableau V.9).

Des études antérieures ont révélé l'importance des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique humaine (ACH) pour améliorer le traitement du mal aigue des montagne (MAM). Dans un contexte d'hypoxie chez des souris BLAB/c, les inhibiteurs efficaces du ACH se sont avérés plus puissants pour rétablir l'état d'hypoxie que le médicament standard [33].

Ces résultats semblent cohérents avec une autre recherche qui a montré que les composés contenant de l'isatine, à des quantités nanomoléculaires, présentaient des résultats d'inhibition impressionnants contre le ACH. Cette action inhibitrice était plus efficace que celle du médicament de référence [76].

Néanmoins, les données des modèles d'hypoxie ne permettaient pas de confirmer si l'effet anti-hypoxique était dû à une augmentation de la production d'énergie ou à une diminution de son utilisation. Pour l'expliquer, un test en champ libre a été réalisé [73].

Comme la dégradation des fonctions cognitives peuvent être liée à l'hypoxie cérébrale, il est important d'analyser l'effet de FBID sur le comportement locomoteur et exploratoire.

Le test OF présente l'impact de différents composants sur les actions comportementales associées à l'exploration et à la découverte de zones étranges. En champ ouvert, le comportement d'exploration est plus évident chez les femelles que chez les mâles. Les améliorateurs cognitifs constituent un groupe de produits pharmaceutiques neuro-psychotropes dont les processus d'action

sont variés et qui peuvent améliorer les capacités cognitives et intellectuelles non seulement chez les personnes pathologiques mais aussi chez les personnes normales [69].

Dans le test du champ ouvert, il n'y avait pas d'action significative du FBID sur les activités locomotrices horizontales et verticales des souris, mais il y avait une augmentation de la fréquence des entrées dans le carré central chez les groupes expérimentaux par rapport au contrôle, révélant son activité anxiolytique [77].

L'effet anti-hypoxique du composé testé, le FBID, ne semble pas avoir d'incidence sur les troubles moteurs, étant donné que les animaux examinés dans le cadre du test en champ ouvert n'ont montré aucun effet significatif sur ces activités. Par conséquent, l'action anti-hypoxique n'a pas permis de réduire la consommation d'énergie [73].

Cette étude confirme les résultats d'observations antérieures qui mentionnaient qu'à des doses de 100 mg/kg et plus, l'isatine est neuroprotectrice dans diverses méthodes de laboratoire de troubles neurologiques et que ses actions sont accomplies par l'interaction avec diverses protéines du cerveau et des tissus périphériques [78].

Selon les résultats obtenus, le FBID apparaît comme un composé encourageant qui nécessite des recherches supplémentaires sur son potentiel en matière de capacités cognitives sur des modèles de troubles de la mémoire induits par des déficiences cholinergiques et des accidents cérébrovasculaires ischémiques, en tenant compte de l'analyse des fonctions des mitochondries.

V.3. Conclusion

Dans ce chapitre, deux applications, l'activité optoélectronique et l'activité biologique, ont été investiguées grâce à des calculs théoriques de chimie quantique.

En ce qui concerne l'activité optoélectronique « les propriétés optiques non linéaires », nous avons examiné neuf molécules à l'aide de la méthode DFT/B3LYP/6-311G(d,p). Sur la base des résultats obtenus, nous avons déduit des meilleures valeurs du moment dipolaire en position ortho, due à sa position proche des atomes substituants. En plus, des hyperpolarisabilités du premier ordre très élevée ont été détectées dans les molécules BrBID, spécialement en position para, comparées aux molécules FBID et ClBID, ceci étant dû à la densité électronique élevée de l'atome de brome, ce qui améliorent les propriétés non linéaires.

Pour l'étude *In silico* et *In vivo* de l'activité biologique « anti-hypoxique », les simulations du docking moléculaire ont montré une affinité de liaison significative dans les deux complexes FBID-ASH et FBID-ACH II. Ainsi, les tests de toxicité par voie orale aiguë n'ont révélé aucune réaction toxique apparente pour notre ligand. Dans des modèles souris d'hypoxie, la molécule FBID a fait preuve d'une activité anti-hypoxique supérieure à celle du piracétam.

Références Bibliographiques

- [1] F. Adams, C. Barbante, *Nanotechnology and Analytical Chemistry*, in: 2015: pp. 125–157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63439-9.00004-9>.
- [2] B. Boulanger, J. Zyss, *Nonlinear optical properties*, in: *Int. Tables Crystallogr.*, International Union of Crystallography, Chester, England, 2006: pp. 178–219. <https://doi.org/10.1107/97809553602060000634>.
- [3] Robert W. Boyd, *Nonlinear Optics*, Third Edit, 2008.
- [4] C. De Angelis, *Nonlinear Optics*, *Front. Photonics* 1 (2021). <https://doi.org/10.3389/fphot.2020.628215>.
- [5] N. Bloembergen, “*Nonlinear optical*,” New York, 1996.
- [6] Brook Taylor, *Principles of Linear Perspective*, Harvard University, 1835.
- [7] Y.R. Shen, *The Principles of Nonlinear Optics*, John Wiley, Wiley-Interscience, New York, 1984.
- [8] A.D. Buckingham, *Direct Method of Measuring Molecular Quadrupole Moments*, *J. Chem. Phys.* 30 (1959) 1580–1585. <https://doi.org/10.1063/1.1730242>.
- [9] A.D. Buckingham, B.J. Orr, *Molecular hyperpolarisabilities*, *Q. Rev. Chem. Soc.* 21 (1967) 195. <https://doi.org/10.1039/qr9672100195>.
- [10] R.P. Feynman, *Forces in Molecules*, *Phys. Rev.* 56 (1939) 340–343. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.56.340>.
- [11] P.A. Franken, J.F. Ward, *Optical Harmonics and Nonlinear Phenomena*, *Rev. Mod. Phys.* 35 (1963) 23–39. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.35.23>.

- [12] R.M. Asath, T.N. Rekha, S. Premkumar, T. Mathavan, A.M.F. Benial, Vibrational, spectroscopic, molecular docking and density functional theory studies on N -(5-aminopyridin-2-yl)acetamide, *J. Mol. Struct.* 1125 (2016) 633–642. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.07.064>.
- [13] S.J. Armaković, Y.S. Mary, Y.S. Mary, S. Pelemiš, S. Armaković, Optoelectronic properties of the newly designed 1,3,5-triazine derivatives with isatin, chalcone and acridone moieties, *Comput. Theor. Chem.* 1197 (2021) 113160. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2021.113160>.
- [14] Ö. Tamer, M. Şimşek, D. Avcı, Y. Atalay, Static/dynamic first and second order hyperpolarizabilities, optimized structures, IR, UV–Vis, ¹H and ¹³C NMR spectra for effective charge transfer compounds: A DFT study, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 286 (2023) 122005. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.122005>.
- [15] D. Avcı, S. Altürk, F. Sönmez, Ö. Tamer, A. Başoğlu, Y. Atalay, B.Z. Kurt, N. Dege, Synthesis, spectral properties, α -glucosidase inhibition, second-order and third-order NLO parameters and DFT calculations of Cr(III) and V(IV) complexes of 3-methylpicolinic acid, *J. Mol. Struct.* 1220 (2020) 128761. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128761>.
- [16] Y. Sheng, Y. Jiang, X.-C. Wang, AM1 study of the relationship between the donor–acceptor strength and the polarizabilities of push–pull polyenes, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 94 (1998) 47–52. <https://doi.org/10.1039/a703928j>.
- [17] J. Zyss, Hyperpolarizabilities of substituted conjugated molecules. III. Study of a family of donor–acceptor disubstituted phenyl-polyenes, *J. Chem. Phys.* 71 (1979) 909–916. <https://doi.org/10.1063/1.438380>.
- [18] J.L. Oudar, Optical nonlinearities of conjugated molecules. Stilbene derivatives and highly polar aromatic compounds, *J. Chem. Phys.* 67 (1977) 446–457. <https://doi.org/10.1063/1.434888>.
- [19] C. Cassidy, J.M. Halbout, W. Donaldson, C.L. Tang, Nonlinear optical properties of urea, *Opt. Commun.* 29 (1979) 243–246. [https://doi.org/10.1016/0030-4018\(79\)90027-0](https://doi.org/10.1016/0030-4018(79)90027-0).
- [20] R. Rahmani, N. Boukabcha, A. Chouaih, F. Hamzaoui, On the molecular structure , vibrational spectra , HOMO-LUMO , molecular electrostatic potential , UV e Vis , fi rst

- order hyperpolarizability , and thermodynamic investigations of 3- (4- chlorophenyl) -1- (lyridine-3-yl) prop-2-en-1-one by quantum ch, *J. Mol. Struct.* 1155 (2018) 484–495. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.033>.
- [21] D.R. Kanis, M.A. Ratner, T.J. Marks, Design and construction of molecular assemblies with large second-order optical nonlinearities. Quantum chemical aspects, *Chem. Rev.* 94 (1994) 195–242. <https://doi.org/10.1021/cr00025a007>.
- [22] T. Tripathy, Bhudeb Ranjan De, Making Sense About Dipole Moments, (2008).
- [23] Ö. Tamer, D. Avcı, Y. Atalay, Geometry Optimization, Spectral Analysis, Molecular Electrostatic Potential Surface, and Nonlinear Optical Activity of 4-Methyl Anilinium Phenolsulfonate: a DFT Study, *J. Appl. Spectrosc.* 82 (2015) 687–699. <https://doi.org/10.1007/s10812-015-0165-1>.
- [24] S. Muhammad, T. Minami, H. Fukui, K. Yoneda, R. Kishi, Y. Shigeta, M. Nakano, Halide Ion Complexes of Decaborane (B₁₀H₁₄) and Their Derivatives: Noncovalent Charge Transfer Effect on Second-Order Nonlinear Optical Properties, *J. Phys. Chem. A* 116 (2012) 1417–1424. <https://doi.org/10.1021/jp209385b>.
- [25] P. Banerjee, A.O. Eckert, A.K. Schrey, R. Preissner, ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals, *Nucleic Acids Res.* 46 (2018) W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>.
- [26] Way2Drug : PREDICTIVE SERVICES, (n.d.). <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>.
- [27] A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov, PASS: Prediction of activity spectra for biologically active substances, *Bioinformatics* 16 (2000) 747–748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>.
- [28] V. V Poroikov, D.A. Filimonov, Y. V Borodina, A.A. Lagunin, A. Kos, Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for noncongeneric sets of chemical compounds., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 40 (n.d.) 1349–55. <https://doi.org/10.1021/ci000383k>.
- [29] D. Filimonov, V. Poroikov, Chapter 6. Probabilistic Approaches in Activity Prediction, *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screen.* (2009) 182–216.

<https://doi.org/10.1039/9781847558879-00182>.

- [30] A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov, Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS., *Curr. Pharm. Des.* 16 (2010) 1703–17. <https://doi.org/10.2174/138161210791164063>.
- [31] D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A. V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P. V. Pogodin, V. V. Poroikov, Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource, *Chem. Heterocycl. Compd.* 50 (2014) 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>.
- [32] K.A. Murtazalieva, D.S. Druzhilovskiy, R.K. Goel, G.N. Sastry, V. V Poroikov, How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing?, *SAR QSAR Environ. Res.* 28 (2017) 843–862. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2017.1399448>.
- [33] C. Yang, J. Wang, Y. Cheng, X. Yang, Y. Feng, X. Zhuang, Z. Li, W. Zhao, J. Zhang, X. Sun, X. He, N-Quinary heterocycle-4-sulphamoylbenzamides exert anti-hypoxic effects as dual inhibitors of carbonic anhydrases I/II, *Bioorg. Chem.* 100 (2020) 103931. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103931>.
- [34] Y. Cui, Y. Tao, L. Jiang, N. Shen, S. Wang, H. Wen, Z. Liu, Antihypoxic activities of constituents from *Arenaria kansuensis*, *Phytomedicine* 38 (2018) 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.008>.
- [35] C.T. Supuran, A. Scozzafava, Carbonic-anhydrase inhibitors and their therapeutic potential, *Expert Opin. Ther. Pat.* 10 (2000) 575–600. <https://doi.org/10.1517/13543776.10.5.575>.
- [36] Varun, Sonam, R. Kakkar, Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications, *Medchemcomm* 10 (2019) 351–368. <https://doi.org/10.1039/c8md00585k>.
- [37] S.Z. Fisher, M. Aggarwal, A.Y. Kovalevsky, D.N. Silverman, R. McKenna, Neutron Diffraction of Acetazolamide-Bound Human Carbonic Anhydrase II Reveals Atomic Details of Drug Binding, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 14726–14729. <https://doi.org/10.1021/ja3068098>.
- [38] V.M. Krishnamurthy, G.K. Kaufman, A.R. Urbach, I. Gitlin, K.L. Gudiksen, D.B. Weibel,

- G.M. Whitesides, Carbonic Anhydrase as a Model for Biophysical and Physical-Organic Studies of Proteins and Protein–Ligand Binding, *Chem. Rev.* 108 (2008) 946–1051. <https://doi.org/10.1021/cr050262p>.
- [39] C. Supuran, Diuretics: From Classical Carbonic Anhydrase Inhibitors to Novel Applications of the Sulfonamides, *Curr. Pharm. Des.* 14 (2008) 641–648. <https://doi.org/10.2174/138161208783877947>.
- [40] B. Basnyat, J.H. Gertsch, E.W. Johnson, F. Castro-Marin, Y. Inoue, C. Yeh, Efficacy of Low-dose Acetazolamide (125 mg BID) for the Prophylaxis of Acute Mountain Sickness: A Prospective, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial, *High Alt. Med. Biol.* 4 (2003) 45–52. <https://doi.org/10.1089/152702903321488979>.
- [41] H. Kalra, C.G. Adda, M. Liem, C.-S. Ang, A. Mechler, R.J. Simpson, M.D. Hulett, S. Mathivanan, Comparative proteomics evaluation of plasma exosome isolation techniques and assessment of the stability of exosomes in normal human blood plasma, *Proteomics* 13 (2013) 3354–3364. <https://doi.org/10.1002/pmic.201300282>.
- [42] E.M. El-Fakharany, M.M. Abu-Serie, E.A. Litus, S.E. Permyakov, E.A. Permyakov, V.N. Uversky, E.M. Redwan, The Use of Human, Bovine, and Camel Milk Albumins in Anticancer Complexes with Oleic Acid, *Protein J.* 37 (2018) 203–215. <https://doi.org/10.1007/s10930-018-9770-1>.
- [43] E.D.N.S. Abeyrathne, H.Y. Lee, D.U. Ahn, Egg white proteins and their potential use in food processing or as nutraceutical and pharmaceutical agents—A review, *Poult. Sci.* 92 (2013) 3292–3299. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03391>.
- [44] S. Žilić, M. Barać, M. Pešić, D. Dodig, D. Ignjatović-Micić, Characterization of Proteins from Grain of Different Bread and Durum Wheat Genotypes, *Int. J. Mol. Sci.* 12 (2011) 5878–5894. <https://doi.org/10.3390/ijms12095878>.
- [45] H. M. E. Azzazy, R.H. Christenson, All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Theodore Peters, Jr. San Diego, CA: Academic Press, 1996, 432 pp, \$85.00. ISBN 0-12-552110-3, *Clin. Chem.* 43 (1997) 2014a – 2015. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.10.2014a>.

- [46] T. Peters, All about albumin: biochemistry, genetics and medical applications, 1995. https://books.google.dz/books?hl=fr&lr=&id=i1DC3KITAB8C&oi=fnd&pg=PP2&ots=WYElcR4ubf&sig=70o2ylrr0q-HIYpL4VRjiNdZLQ0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (accessed March 12, 2022).
- [47] G. Fanali, A. di Masi, V. Trezza, M. Marino, M. Fasano, P. Ascenzi, Human serum albumin: From bench to bedside, *Mol. Aspects Med.* 33 (2012) 209–290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>.
- [48] A.A. Gaponov, E.T. Zlenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, O.M. Antypenko, S. V. Tretiakov, V.A. Palchikov, Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and in vivo neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 1768–1780. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1605-z>.
- [49] V. Mishra, R.J. Heath, Structural and Biochemical Features of Human Serum Albumin Essential for Eukaryotic Cell Culture, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (2021) 8411. <https://doi.org/10.3390/ijms22168411>.
- [50] X.M. He, D.C. Carter, Atomic structure and chemistry of human serum albumin, *Nature* 358 (1992) 209–215. <https://doi.org/10.1038/358209a0>.
- [51] H.B. Shijie Zheng, Shude Yang, Xianhao Cheng, Tolgor Bau, Yu Li, Rui Zhang, The Characterization of Two Specific Drug Binding Sites on Human Serum Albumin, *Mol. Pharmacol.* 11 (1975) 824–832.
- [52] F. Zsila, Subdomain IB Is the Third Major Drug Binding Region of Human Serum Albumin: Toward the Three-Sites Model, *Mol. Pharm.* 10 (2013) 1668–1682. <https://doi.org/10.1021/mp400027q>.
- [53] D.C. Carter, Crystallographic Survey of Albumin Drug Interaction and Preliminary Applications in Cancer Chemotherapy, in: *Burger's Med. Chem. Drug Discov.*, Wiley, 2010: pp. 437–468. <https://doi.org/10.1002/0471266949.bmc166>.
- [54] RCSB PDB: Homepage, (n.d.). <https://www.rcsb.org/> (accessed December 24, 2021).
- [55] J. Ghuman, P.A. Zunszain, I. Petitpas, A.A. Bhattacharya, M. Otagiri, S. Curry, Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin, *J. Mol. Biol.* 353 (2005)

- 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.07.075>.
- [56] K.H. Sippel, H. Arthur, J. Domsic, M. Agbandje-mckenna, R. Mckenna, High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design, (2009) 992–995. <https://doi.org/10.1107/S1744309109036665>.
- [57] 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>.
- [58] M.L. Verdonk, J.C. Cole, M.J. Hartshorn, C.W. Murray, R.D. Taylor, Improved protein-ligand docking using GOLD, *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* 52 (2003) 609–623. <https://doi.org/10.1002/prot.10465>.
- [59] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- [60] M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. Klebe, A Fast Flexible Docking Method using an Incremental Construction Algorithm, *J. Mol. Biol.* 261 (1996) 470–489. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0477>.
- [61] Introduction to the Discovery Studio Client, (n.d.) 1–31.
- [62] Life Sciences and Material Sciences | BIOVIA – Dassault Systèmes, (n.d.). <https://www.3ds.com/products-services/biovia/> (accessed July 4, 2022).
- [63] CLC Bio Company, Molegro Virtual Docker User Manual, User Man. 0 (2012) 327.
- [64] D. Zhu, C.D. Hunter, S.R. Baird, B.R. Davis, A. Bos, S.J. Geier, C.M. Vogels, A. Decken, C.A. Gray, S.A. Westcott, Synthesis and antimicrobial properties of cyclic fluorodiamines containing boronate esters, *Heteroat. Chem.* 28 (2017) 1–11. <https://doi.org/10.1002/hc.21405>.
- [65] Y. Ding, L. Zhao, Y. Fu, L. Hao, Y. Fu, Y. Yuan, P. Yu, Y. Teng, Synthesis and Antiproliferatory Activities Evaluation of Multi-Substituted Isatin Derivatives, *Molecules* 26 (2020). <https://doi.org/10.3390/molecules26010176>.

- [66] K. Tatiparti, S. Sau, K.A. Gawde, A.K. Iyer, Copper-free ‘click’ chemistry-based synthesis and characterization of carbonic anhydrase-IX anchored albumin-paclitaxel nanoparticles for targeting tumor hypoxia, *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018). <https://doi.org/10.3390/ijms19030838>.
- [67] Z. Zhou, B. Zhang, H. Wang, A. Yuan, Y. Hu, J. Wu, Two-stage oxygen delivery for enhanced radiotherapy by perfluorocarbon nanoparticles, *Theranostics* 8 (2018) 4898–4911. <https://doi.org/10.7150/thno.27598>.
- [68] OECD, Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure, *Oecd Guidel. Test. Chem.* (2001) 1–14. <https://doi.org/10.1787/9789264070943-EN>.
- [69] T.A. Sapozhnikova, S.S. Borisevich, D.R. Kireeva, S.F. Gabdrakhmanova, R.Y. Khisamutdinova, N.S. Makara, N.N. Gibadullina, S.L. Khursan, F.S. Zarudii, Effects of novel hexahydropyrimidine derivatives as potential ligands of M1 muscarinic acetylcholine receptor on cognitive function, hypoxia-induced lethality, and oxidative stress in rodents, *Behav. Brain Res.* 373 (2019) 112109. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112109>.
- [70] J. Wang, L.Z. Li, Y.G. Liu, L.R. Teng, J.H. Lu, J. Xie, W.J. Hu, Y. Liu, Y. Liu, D. Wang, L.S. Teng, Investigations on the antifatigue and antihypoxic effects of *Paecilomyces hepiali* extract, *Mol. Med. Rep.* 13 (2016) 1861–1868. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4734>.
- [71] L.I. Atarskaya, Y.D. Fridman, T.G. Nemaľtseva, M.T. Nanaeva, A.Z. Zurdinov, T.S. Sabirova, Antihypoxic and neurotropic activity of mixed-ligand compounds of cobalt with ascorbic acid and amino acids, *Pharm. Chem. J.* 24 (1990) 567–569. <https://doi.org/10.1007/BF00766474>.
- [72] W.M. Arika, C.M. Kibiti, J.M. Njagi, M.P. Ngugi, Effects of DCM Leaf Extract of *Gnidia glauca* (Fresen) on Locomotor Activity, Anxiety, and Exploration-Like Behaviors in High-Fat Diet-Induced Obese Rats, *Behav. Neurol.* 2019 (2019) 1–14. <https://doi.org/10.1155/2019/7359235>.
- [73] C.-J. Chen, W.-Y. Wang, X.-L. Wang, L.-W. Dong, Y.-T. Yue, H.-L. Xin, C.-Q. Ling, M. Li, Anti-hypoxic activity of the ethanol extract from *Portulaca oleracea* in mice, *J. Ethnopharmacol.* 124 (2009) 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.028>.
- [74] N. V. Sayapina, A.A. Sergievich, V.L. Kuznetsov, V. V. Chaika, I.G. Lisitskaya, P.P.

- Khoroshikh, T.A. Batalova, K. Tsarouhas, D. Spandidos, A.M. Tsatsakis, C. Fenga, K.S. Golokhvast, Influence of multi-walled carbon nanotubes on the cognitive abilities of Wistar rats, *Exp. Ther. Med.* 12 (2016) 1311–1318. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3495>.
- [75] E. Zimcikova, J. Simko, I. Karesova, J. Kremlacek, J. Malakova, Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test?, *Seizure* 52 (2017) 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.015>.
- [76] D.O. Ozgun, C. Yamali, H.I. Gul, P. Taslimi, I. Gulcin, T. Yanik, C.T. Supuran, Inhibitory effects of isatin Mannich bases on carbonic anhydrases, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 31 (2016) 1498–1501. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1149479>.
- [77] A.W. Khan, A.U. Khan, T. Ahmed, Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative activities of *Verbena officinalis*, *Front. Pharmacol.* 7 (2016) 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00499>.
- [78] A. Medvedev, A. Kopylov, O. Buneeva, L. Kurbatov, O. Tikhonova, A. Ivanov, V. Zgoda, A neuroprotective dose of isatin causes multilevel changes involving the brain proteome: Prospects for further research, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms21114187>.

Conclusion Générale et Perspectives

Conclusion générale et perspectives

Cette recherche portait, en premier lieu, sur l'analyse structurale détaillée d'une molécule organique qui fait partie de la famille des isatines, plus précisément la 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione (abrégée en FBID). À cette fin, une approche approfondie a été appliquée, en combinant un ensemble de méthodes de caractérisation expérimentales. Celles-ci ont ensuite été comparées aux résultats fournis par les calculs théoriques (la méthode DFT) effectués à l'aide du logiciel GAUSSIAN.

En effet, les données de l'analyse par diffraction des rayons X d'un monocristal ont été exploitées pour obtenir la structure tridimensionnelle expérimentale de la FBID. Pour cela, la résolution structurale à l'aide du programme Shelxs permettait de positionner et de placer les atomes dans la maille. Un affinement structural grâce au programme Shelxl a ensuite permis d'améliorer ces positions atomiques.

Tous les paramètres géométriques expérimentaux concernant les distances interatomiques, les angles de valence et les angles de torsion de cette molécule sont tout à fait conformes à la littérature. Ainsi, notre composé cristallise dans un système orthorhombique présentant un groupe d'espace $P2_12_12_1$ et une multiplicité de quatre molécules par maille. Les données cristallographiques de cette structure ont été alors validées et déposées au *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC), sous le code 2087670.

En complément de ces résultats expérimentaux de diffraction des rayons X, des calculs théoriques ont été menés sur le composé FBID par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), et le fonctionnel B3LYP avec la base de calcul 6-311G(d,p).

Sur la base de ces calculs, nous avons comparé les données géométriques théoriques avec celles fournies par la diffraction des rayons X. Dans ce cas, la géométrie expérimentale de la structure FBID correspondait remarquablement bien aux calculs théoriques. Il est également ressorti de nos calculs théoriques des spectres infrarouge, RMN et UV-visible que ces prédictions étaient en bonne corrélation avec les spectres expérimentaux. La légère différence entre les valeurs observées et calculées est principalement due à l'environnement de la molécule.

Parallèlement, nous avons réalisé une analyse de surface de Hirshfeld (HS) permettant de voir quelles sont les interactions intermoléculaires à l'origine de l'empilement des molécules dans la

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

maille. Cette analyse et les empreintes 2D ont indiqué que les contacts $H\cdots O/O\cdots H$, $H\cdots F/F\cdots H$, $H\cdots C/C\cdots H$, $H\cdots H$, $C\cdots C$ et $H\cdots Br/Br\cdots H$ étaient les plus importants contributeurs parmi tous les atomes en interaction. De plus, l'analyse de l'énergie d'interaction et du réseau énergétique 3D a clairement révélé que $C3-H3\cdots O2$ et $C6-H6\cdots F1$ jouent un rôle crucial dans la participation à la formation des cristaux. Ensuite, le gradient de densité réduit (RDG) a été adressé à l'analyse des interactions attractives faibles et fortes et même des répulsions stériques au sein de la molécule. En conséquence, le résultat du RDG pour le composé était en bon accord avec les résultats de l'analyse de la surface de Hirshfeld.

Au cours de ce travail, nous avons également investigué les propriétés moléculaires qui permettent une meilleure compréhension du transfert de charge dans ce composé, en utilisant le même niveau de calcul. Dans ce contexte, des charges atomiques telles que les charges de Mulliken et les charges naturelles ont été estimées afin de visualiser la répartition des charges au sein du composé FBID. La carte de potentiel électrostatique moléculaire a indiqué où pouvaient avoir lieu les attaques électrophiles et nucléophiles. En effet, les sites contenant des atomes d'oxygène et d'hydrogène peuvent former des liaisons avec d'autres molécules. Le moment dipolaire (4,539 D) révélait la polarité de la molécule en confirmant le transfert de charge entre le caractère accepteur et le caractère donneur de la molécule. De plus, la détermination théorique des orbitales moléculaires frontières (HOMO-LUMO) et le spectre UV-Visible expérimental ont montré des écarts d'énergie très proches, dont les valeurs sont respectivement de 3,578 eV et de 3,24, 3,57 eV. Le transfert de charge produit au sein de cette molécule s'explique par ce petit gap.

Sur la base de l'écart énergétique théorique, nous avons donc pu évaluer les descripteurs chimiques globaux de la réactivité de notre molécule FBID, en calculant notamment le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, le potentiel chimique, l'électronégativité, le potentiel électronique, la dureté globale, la douceur globale et l'hyperdureté, sans oublier la valeur importante du paramètre d'électrophilicité, qui est une preuve que notre molécule présente une activité biologique.

Dans la phase qui précède la dernière partie de ce travail, nous avons évalué la relation structure-activité optique non linéaire, en observant comment la substitution du fluor (F), du brome (Br) et du chlore (Cl) en position para, méta et ortho influe sur les propriétés optiques non linéaires. Nous avons alors constaté que ces neuf molécules avaient d'excellentes performances à cet égard. En effet, le classement des hyperpolarizabilités de premier ordre nous a révélé que parmi les molécules de FBID, ClBID et BrBID, celles ayant un positionnement en para présentent les tenseurs

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

d'hyperpolarisation (β) les plus élevés. Plus particulièrement, la molécule BrBID se distingue par une hyperpolarisabilité de premier et second ordre exceptionnellement importante. Cette particularité peut être expliquée par la densité électronique élevée de l'atome de brome, qui limite l'interaction de ses électrons externes avec le noyau, renforçant ainsi la réponse non linéaire, contrairement aux atomes de chlore et de fluor. Ainsi, les meilleures valeurs de moment dipolaire ont été calculées en position ortho, celle-ci étant proche des atomes du substituant, ce qui provoque une grande séparation des charges.

A la fin de ce travail, nous avons cherché à évaluer l'activité biologique de notre composé FBID. Alors, une activité antihypoxique a été proposée. Le docking moléculaire a révélé des affinités de liaison élevées de -8,0 et -7,7 kcal/mol du ligand FBID contre la protéine d'albumine sérique humaine (PDB ID : 2BXF) et aussi contre la protéine anhydrase carbonique II humaine (PDB ID : 3HS4), respectivement. Expérimentalement, le composé testé n'a montré aucune réponse toxique apparente lors de l'expérience de toxicité orale aiguë menée à une dose de 500 mg/kg. Il est important de noter que dans les modèles d'hypoxie de souris albinos NMRI, la FBID a montré une plus grande activité anti-hypoxique que le piracétam utilisé comme médicament standard. À une dose de 50 mg/Kg, le composé testé a amélioré la durée de vie des groupes expérimentaux de 56,96 % et 73,11 % dans les modèles d'hypoxie hématologique et d'hypoxie normobarique, respectivement. En outre, les résultats des essais biologiques ont révélé que la FBID avait un effet significatif sur la capacité cognitive des souris en augmentant le nombre de passages au carré central.

En perspective, le développement d'autres études fonctionnelles et in vivo pourrait fournir une justification solide pour l'adoption de la FBID en tant que candidat clinique avec un potentiel anti-hypoxique contre le mal aigu des montagnes (MAM). Ainsi, il est crucial d'explorer la synthèse des neuf molécules étudiées dans le domaine de l'optique non linéaire et de valider expérimentalement les résultats théoriques.

Résumé

Dans cette étude, nous présentons la structure cristalline du composé organique 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione (FBID). Suivant les résultats de la diffraction des rayons X de cette molécule, la FBID cristallise dans un groupe d'espace $P2_12_12_1$ du système orthorhombique, avec les paramètres de maille suivants : $a = 4,5184 (3) \text{ \AA}$, $b = 13,7114 (10) \text{ \AA}$, $c = 21,770 (2) \text{ \AA}$, et $Z = 4$. Ensuite, une combinaison de méthodes théoriques et expérimentales a été employée pour évaluer et comprendre les propriétés structurales et vibrationnelles de cette molécule. Pour ce faire, nos calculs théoriques ont été effectués par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G(d,p). Tous les paramètres géométriques expérimentaux, dont les distances et les angles, semblent en bon accord avec les paramètres géométriques théoriques. De même, les propriétés spectroscopiques telles que les déplacements chimiques ^1H et ^{13}C RMN, FT-IR et UV-visible correspondent bien à celles des analyses expérimentales. Par la suite, la contribution des interactions intermoléculaires a été analysée à l'aide de l'analyse de surface de Hirshfeld et l'identification des différents types d'interactions possibles a été évaluée grâce à la méthode du gradient de densité réduit (RDG). En outre, l'écart énergétique et la réactivité chimique globale révèlent un transfert de charge au sein de cette molécule. Les charges atomiques et la carte du potentiel électrostatique moléculaire ont été traitées, montrant que les sites autour des atomes d'oxygène de la molécule FBID sont les plus réactifs. Avec le même niveau de calcul, l'effet de la substitution des halogènes et leurs positions a été examinée pour étudier les propriétés optiques non linéaires notamment le moment dipolaire, la polarisabilité et les hyperpolarisabilités de premier et de second ordre. De manière générale, il a été démontré que le dérivé para-BrBID dispose pour sa part des valeurs β et γ élevée, de sorte que ce composé et ses dérivés peuvent être exploités en tant que nouveaux composés organiques présentant un intérêt pour l'ONL. Finalement, le docking moléculaire de la FBID présente une bonne affinité pour les protéines cibles : l'albumine sérique humaine (2BXF) et l'anhydrase carbonique humaine (3HS4). En outre, le test de toxicité orale a montré que le composé était sûr et non toxique. Même dans des conditions d'hypoxie, la FBID a donné de meilleurs résultats que le traitement standard (piracétam) et a amélioré la durée de vie des souris.

Mots clés : Structure ; Diffraction X ; Caractérisation ; DFT ; Optoélectronique.

Abstract

In this study, we present the crystal structure of the organic compound 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione (FBID). According to the X-ray diffraction results of this molecule, FBID crystallizes in a $P2_12_12_1$ space group of the orthorhombic system, with the following unit cell parameters: $a = 4.5184 (3) \text{ \AA}$, $b = 13.7114 (10) \text{ \AA}$, $c = 21.770 (2) \text{ \AA}$, and $Z = 4$. Next, a combination of theoretical and experimental methods was employed to evaluate and understand the structural and vibrational properties of this molecule. For this purpose, our theoretical calculations were performed by the density functional theory method using the B3LYP functional with the 6-311G(d,p) basis set. All the experimental geometrical parameters, including distances and angles, appear to be in good agreement with the theoretical ones. Similarly, spectroscopic properties such as ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts, FT-IR and UV-visible are in good agreement with experimental analyses. Subsequently, the contribution of intermolecular interactions was analyzed using Hirshfeld surface analysis and the identification of the different types of possible interactions was evaluated using the reduced density gradient (RDG) method. In addition, the energy gap and global chemical reactivity reveal charge transfer within this molecule. The atomic charges and molecular electrostatic potential map were processed, showing that the sites around the oxygen atoms of the FBID molecule are the most reactive. With the same level of calculation, the effect of halogen substitution and their positions were examined to investigate non-linear optical properties including dipole moment, polarizability and first-order hyperpolarizability. In general, it was shown that the para-BrBID compound itself has a high β value, so that this compound and its derivatives can be exploited as new organic compounds of interest for NLO. Finally, the molecular docking of FBID shows good affinity for the target proteins: human serum albumin (2BXF) and human carbonic anhydrase (3HS4). In addition, the oral toxicity test showed that the compound was safe and non-toxic. Even under hypoxic conditions, FBID gave better results than the standard treatment (piracetam) and improved the lifespan of the mice.

Keywords: Structure ; X-ray diffraction ; Characterisation ; DFT ; Optoelectronics.

في هذه الدراسة، نقدم التركيب البلوري للمركب العضوي 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindoline-2,3-dione (FBID). وفقًا لنتائج طيف انعراج الأشعة السينية لهذا الجزيء، فإنه يتبلور في مجموعة فضائية $P2_12_12_1$ من النظام بلوري معيني قائم، مع وحدات معالم الخلية $a = 4.5184 (3) \text{ \AA}$, $b = 13.7114 (10) \text{ \AA}$, $c = 21.770 (2) \text{ \AA}$ و $Z=4$. بعد ذلك، تم استخدام مزيج من الطرق النظرية والتجريبية لتقييم وفهم الخصائص الهيكلية والاهتزازية لهذا الجزيء. لهذا الغرض، تم إجراء حساباتنا النظرية من خلال طريقة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) باستخدام دالة B3LYP مع مجموعة الأساس 6-311G(d,p). يبدو أن جميع العوامل الهندسية التجريبية، بما في ذلك المسافات والزوايا، تبدو متفقة بشكل جيد مع تلك النظرية. وبالمثل، فإن الخصائص الطيفية مثل FT-IR, NMR و UV-visible تتوافق جيدًا مع التحليلات التجريبية. بعد ذلك، تم تحليل مساهمة الروابط بين الجزيئات باستخدام تحليل سطح هيرشفيد وتم تقييم تحديد الأنواع المختلفة للروابط المحتملة باستخدام طريقة تدرج الكثافة المنخفضة (RDG). بالإضافة إلى ذلك، تكشف فجوة الطاقة والتفاعل الكيميائي العام عن انتقال الشحن داخل هذا الجزيء. تمت معالجة الشحنات الذرية وخريطة الإمكانات الكهروستاتيكية الجزيئية، مما يدل على أن المواقع المحيطة بذرات الأكسجين لجزيء FBID هي الأكثر تفاعلية. وبنفس المستوى من الحساب، تم فحص تأثير استبدال الهالوجين ومواقعها لدراسة الخصائص البصرية غير الخطية بما في ذلك عزم ثنائي القطب، وقابلية الاستقطاب وفرط الاستقطاب من الدرجة الأولى. بشكل عام، تبين أن المركب para-BrBID له قيمة β عالية، بحيث يمكن استغلال هذا المركب ومشتقاته كمركبات عضوية جديدة ذات أهمية بالنسبة للإستعمالات البصرية غير الخطية. أخيرًا، يُظهر الالتحام الجزيئي لـ FBID تقاربًا جيدًا للبروتينات المستهدفة: ألومين المصل البشري (2BXF) والأنهيدراز الكربونيك البشري (3HS4). بالإضافة إلى ذلك، أظهر اختبار التسمم عن طريق الفم أن المركب آمن وغير سام. حتى في ظل ظروف نقص الأوكسجين، أعطى FBID نتائج أفضل من العلاج النموذجي (piracetam) وحسّن عمر الفئران.

الكلمات المفتاحية: البنية ؛ انعراج الأشعة السينية ؛ DFT ؛ التوصيف ؛ الإلكترونات الضوئية.

Annexes

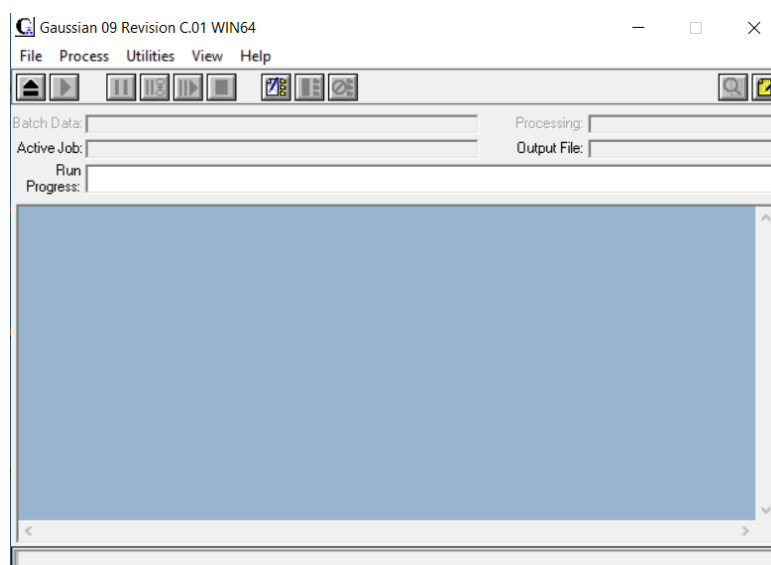
1. Programme Wingx

WinGX est une suite cristalline unique qui se connecte à une très large gamme de programmes cristallographiques en cliquant sur un bouton. WinGX s'occupe de toutes les manipulations de fichiers et met en place des interfaces utilisateur graphiques (GUI) de très haute qualité sur des logiciels cristallographiques puissants. Cela comprend le traitement des données, les programmes utilitaires cristallographiques, l'attribution de groupes d'espace, plusieurs types de correction d'absorption, des liens vers plusieurs programmes de résolution de structure via ShlxS, l'affinement de la structure via ShelxL, diverses options de recherche et de placement d'hydrogène, la génération de cartes de Fourier, la visualisation graphique...



2. Programme Gaussian 09

Gaussian 09W (G09) est un programme de chimie computationnelle qui fonctionne sur tout PC moderne Windows 32-bit ou 64-bit.



- **Fichiers d'entrés (INPUT files)**

L'entrée pour G09 peut avoir les extensions suivantes :

✓ Gaussian Input File : .gjf

✓ Batch Control File : .bcf

✓ Avogadro Input File : .com

✓ Text File : .txt

La saisie peut se faire manuellement ou provenir d'un autre logiciel, tel que ChemDraw (3D) ou Avogadro.

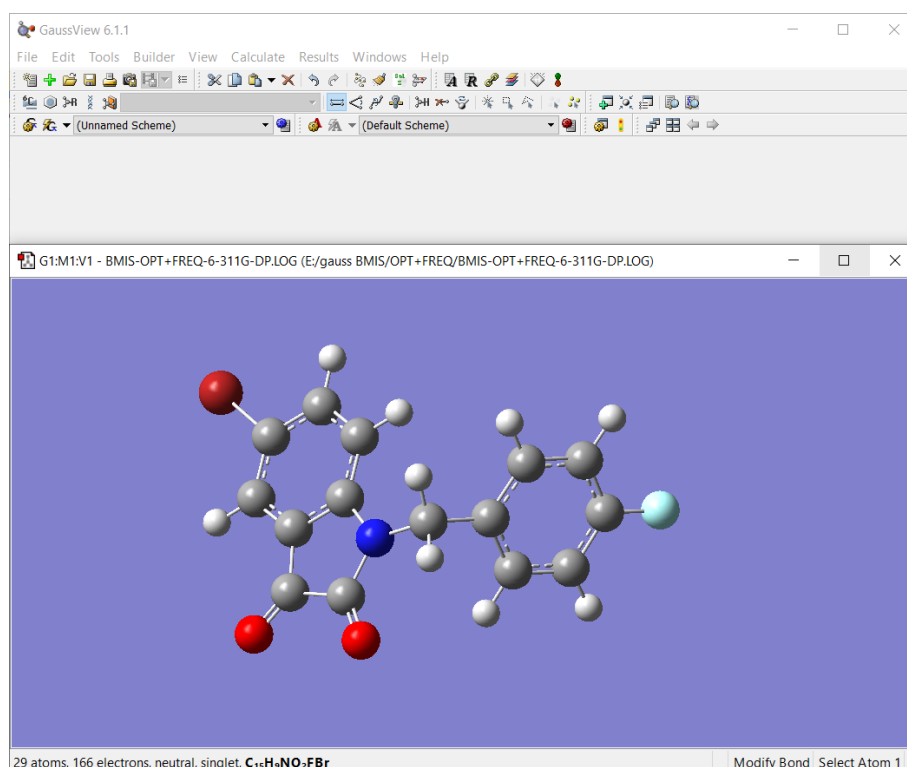
- **Fichiers de sorties (OUTPUT files)**

La sortie n'a qu'une seule extension : .out. Où on est invité de sauvegarder le fichier de sortie avant de fermer le programme G09.

3. Programme GaussView

GaussView 6 est l'interface graphique la plus avancée et la plus puissante disponible pour le Gaussian. Avec GaussView, on peut construire ou importer les structures moléculaires qui nous intéressent, configurer, lancer, surveiller et contrôler les calculs Gaussian, et visualiser les résultats prédits sous forme graphique, le tout sans jamais quitter l'application.

GaussView 6 comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités conçues pour rendre le travail avec de grands systèmes d'intérêt chimique pratique et simple.

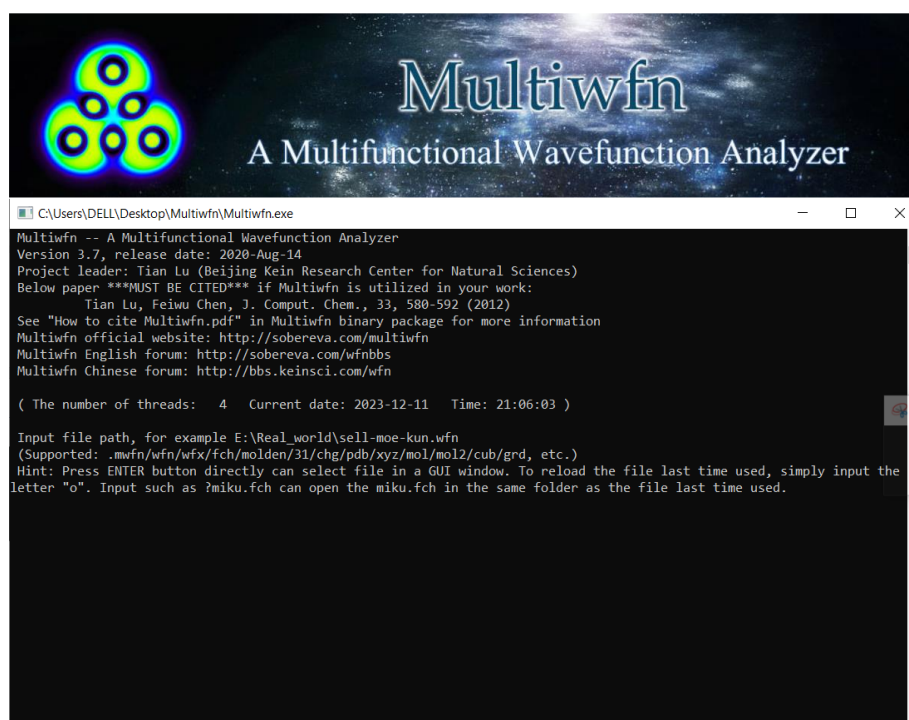


4. MultiWFN

Multiwfn est un programme puissant permettant de réaliser l'analyse de la fonction d'onde électronique, qui est un ingrédient clé de la chimie quantique. Multiwfn est gratuit, open-source, très

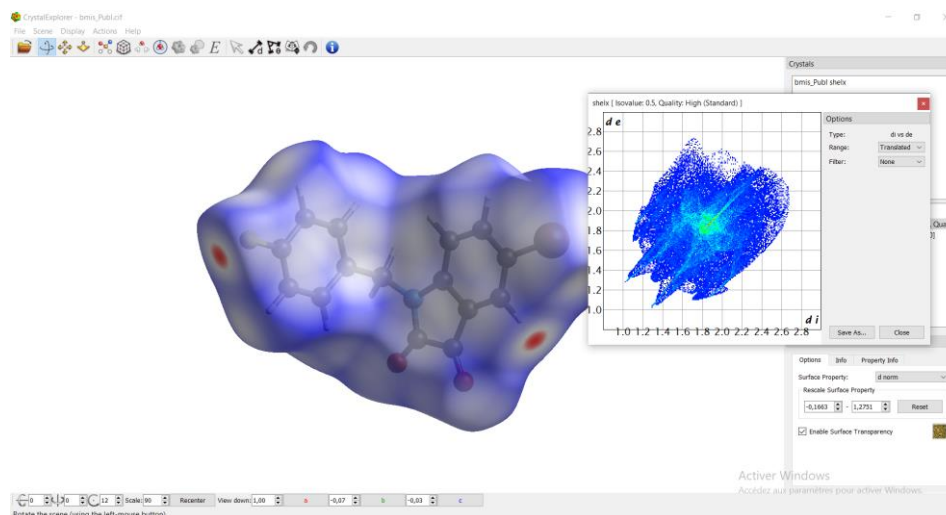
efficace, très convivial et flexible. Il prend en charge presque toutes les méthodes d'analyse de la fonction d'onde les plus importantes.

Multiwfn accepte de nombreux types de fichiers pour charger des informations sur la fonction d'onde .mwfn (fichier de fonction d'onde Multiwfn), .wfn/.wfx, .fch (fichier de contrôle formaté gaussien), .molden (fichier d'entrée Molden), .gms (fichier de sortie GAMESS-US ou Firefly). D'autres types de fichiers tels que les fichiers d'entrée et de sortie Gaussian, les fichiers .cub, .grd, .pdb, .xyz et .mol peuvent être utilisés pour des fonctions spécifiques.



5. CrystalExplorer

CrystalExplorer est un programme natif multiplateforme fonctionnant sous Windows, MacOS et Linux, dont la fonction principale est la visualisation et l'étude des structures cristallines moléculaires, en particulier grâce à la surface de Hirshfeld et à son empreinte bidimensionnelle correspondante, et grâce à la visualisation des espaces vides dans le cristal via les isosurfaces de la densité électronique de la promolécule. On peut aussi calculer et de visualiser avec précision et rapidité les interactions intermoléculaires quantitatives.



6. Auto Dock Vina

AutoDock Vina est un programme open-source pour le docking moléculaire. Il a été conçu et mis en œuvre à l'origine par le Dr Oleg Trott au sein du Molecular Graphics Lab (aujourd'hui CCSB) du Scripps Research Institute.

Vina a été conçu pour être compatible avec le format de fichier input utilisé pour les fichiers de structure AutoDock 4 : PDBQT, qui peut être considéré comme une extension du format de fichier PDB. Cela facilite l'utilisation de Vina avec les logiciels auxiliaires existants développés pour AutoDock, tels que AutoDock Tools, pour la préparation des fichiers, le choix de l'espace de recherche et la visualisation des résultats.

```
C:\Users\HP\Documents\test>C:\Program Files\The Scripps Research Institute\Vina\
vina.exe -config conf.txt -log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 591104156
Performing search ...
|-----|
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|
#####
done.
Defining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1      -6.2      0.000      0.000
2      -6.2      2.985      5.512
3      -6.0      2.449      5.446
4      -5.7      32.757     34.085
5      -5.6      2.648      5.908
6      -5.6      21.297     24.405
7      -5.5      32.438     33.753
8      -5.4      32.131     33.662
9      -5.3      4.132      5.576
Writing output ... done.
C:\Users\HP\Documents\test>C:\Program Files\The Scripps Research Institute\Vina\
vina.exe -config conf.txt -log log.txt
```

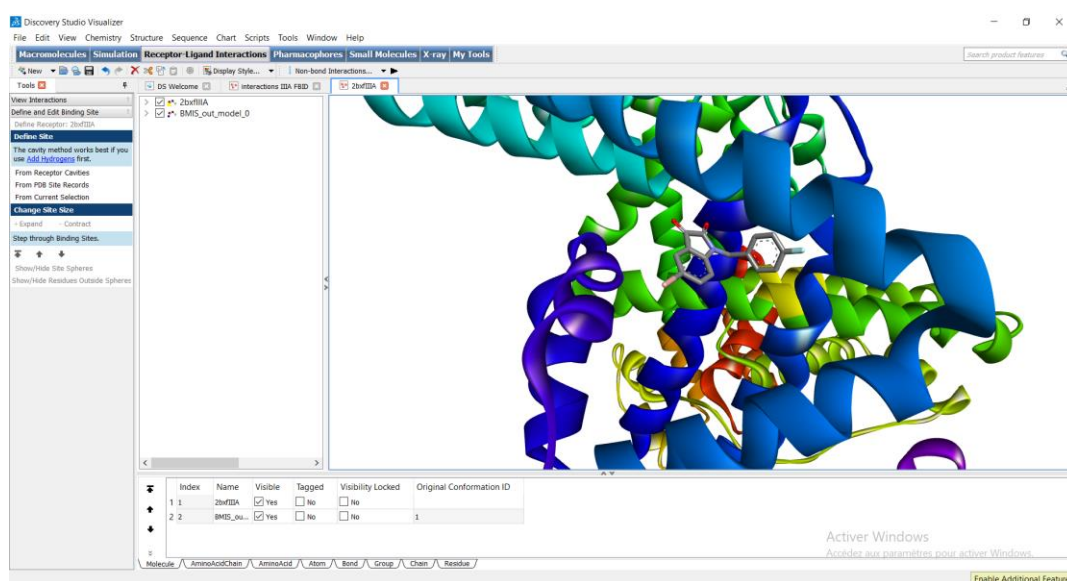
7. Discovery Studio Visualizer

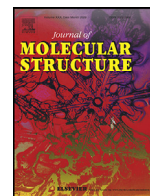
Discovery Studio Visualizer Client est un logiciel de visualisation et d'analyse moléculaire développé par BIOVIA, une société de logiciels spécialisée dans la recherche scientifique et les outils

de développement pour les sciences de la vie et les sciences des matériaux. *Discovery Studio Visualizer* fait partie de la suite *Discovery Studio*, qui comprend divers outils de modélisation moléculaire, de simulation et de bioinformatique.

Discovery Studio Visualizer permet aux chercheurs de visualiser et d'analyser les structures moléculaires et leurs propriétés. Il prend en charge un large éventail de formats de fichiers moléculaires et fournit des outils pour des tâches telles que :

- Visualisation moléculaire : Affichage et manipulation de structures moléculaires en 3D.
- Analyse de la structure : Analyse des propriétés telles que les longueurs de liaison, les angles et les angles dièdres.
- Analyse de surface : Calcul et visualisation des surfaces moléculaires.
- Simulation de la dynamique moléculaire : Simulation des mouvements et des interactions moléculaires.
- Études de docking : prédire comment les molécules interagissent et se lient les unes aux autres.
- Analyse de séquences : analyse de séquences biologiques telles que l'ADN, l'ARN et les protéines.





Synthesis, structural determination, molecular docking and biological activity of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione



Mohammed Hadj Mortada Belhachemi^a, Abdelmadjid Benmohammed^{b,c}, Halima Saiah^d, Nourdine Boukabcha^{a,e,*}, Merzouk Saidj^a, Necmi Dege^{f,g}, Ayada Djafri^c, Abdelkader Chouaih^a

^a Laboratory of Technology and Solid Properties (LTSP), Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Mostaganem 27000, Algeria

^b Chemistry Department, Faculty of Exact Sciences, University of Mascara, Mascara 29000, Algeria

^c Applied Organic Synthesis Laboratory (LSOA), Department of Chemistry, Faculty of Exact and Applied Sciences, University of Oran-1 Ahmed Ben Bella, BP 1524 El M'naouer, Oran 31000, Algeria

^d Laboratory of Natural Bioresources, Faculty of Natural and Life Sciences, Hassiba Ben Bouali University, Chlef 02000, Algeria

^e Chemistry Department, Faculty of Exact Sciences and Informatic, Hassiba Benbouali University, Chlef 02000, Algeria

^f Department of Physics, Ondokuz Mayıs University Samsun, Samsun 54187, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 April 2022

Revised 15 May 2022

Accepted 19 May 2022

Available online 20 May 2022

Keywords:

Crystal structure

XRD

DFT

Molecular docking

Anti-hypoxic

HSA

ABSTRACT

In the present study, a combination of theoretical and experimental methods has been employed to evaluate and understand the molecular geometrical properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione (FBID) molecule, our calculation has been performed by density functional theory method using B3LYP function with 6-311G(d,p) basis set. The experimental geometrical parameters are in good accordance to the theoretical ones. Moreover, anti-hypoxic activity of our molecule has been proposed by PASS program. Then, molecular docking has been applied, indicating favourable performance and good binding affinity between FBID molecule and protein human serum albumin (HSA), which has a code of (2BXF). Additionally, the oral toxicity test has shown that the compound was safe and nontoxic. Even under hypoxia conditions, FBID has proved to have better results compared to the standard treatment (piracetam) and it has improved the lifetime of mice. From the Open Field Test, locomotor activity (square crossings, rearing) and high central square entries has indicated anxiolytic activity of mice.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Organic compounds as indoles have special properties due to the versatility of the carbon atom, which can engage in various types of bonding - stable by hybridization - either between carbon atoms or with atoms of other elements. Indoles are a potent pharmacological material and are of increasing interest to chemists as they exhibit diverse biological and clinical uses such as antiviral, anti-inflammatory, anticancer, anti-HIV, antioxidant, antimicrobial, antitubercular, anticholinesterase and antimalarial activities, etc. [1–10]. Among the indole derivatives, isatin also called indole-2, 3-dione, indoline-2, 3-dione, or indole quinones, is a bicyclic and heterocyclic aromatic organic molecule. The crystals of isatin are part of the centrosymmetric group, having a $C_8H_5NO_2$ chemical formula. In 1841, isatin was first discovered from an indigo dye

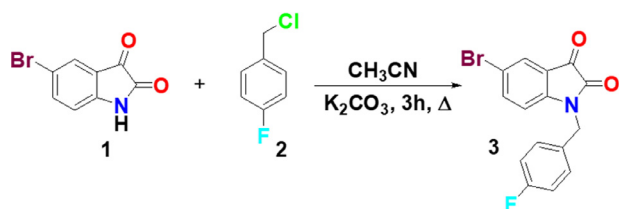
by Özkütük et al. [11]. It is naturally present in Isatis plants [12], in *Calanthe discolor* Lindl. [13], in *Couroupita guianensis* Aubl. [14], in the Bufo frog parotid gland secretion [15,16], in humans [17], and in the tissues and body fluids of mammals [18]. Many studies and investigations give considerable attention to the pharmacological development of isatin and its analogs for their various activities [19–22], mainly due to its favourable electronic properties.

In the last decade, N-substituted isatins have brought growing consideration from both industrials and academicians [23,24]. It was described that N-substituted isatin derivatives displayed inhibition abilities against SARS CoV proteases [25,26].

In drug chemistry, the conversion of biological molecules with halogens has been an outstanding topic. Halogens (Cl, Br, I, and F) form a valuable part in pharmaceuticals production improvement. They possess the properties of augmenting molecular lipophilicity, enhancing permeability to membranes lipids. Their electronegativity improves the main molecule bioactivity. Although fluorine and chlorine are mainly employed, iodine is almost infrequent [27].

* Corresponding author at: Laboratory of Technology and Solid Properties (LTSP), Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Mostaganem 27000, Algeria.

E-mail address: boukabcha@gmail.com (N. Boukabcha).



Scheme 1. Synthesis of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione (FBID).

The addition of fluorine (F) into heterocyclic compounds can increase binding capacity, metabolic resistance, and enhance physicochemical properties. It is a recognized approach for promoting the biological activity and synthesis of different drugs [27,28].

Various studies have been performed to explore the biological activities of isatin derivatives. Nevertheless, no previous study has investigated the biological properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione (FBID).

In light of the perceptions considered previously, we focused on the synthesis and determination of the structural and geometrical parameters of the FBID molecule using single-crystal X-ray diffraction for the experimental findings and density functional theory (DFT) with the three-parameter functional hybrid Becke-Yang-part (B3LYP) at the 6-311G(d,p) basis set for the computational results.

Furthermore, the biological activity and the inhibitory nature of FBID against the human serum albumin (HSA) protein [PDB ID: 2BXF] have been analysed by the Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) program and molecular docking analysis, respectively.

We also concentrated on *in vivo* examinations with the assessment of the anti-hypoxic capacity, under conditions of normobaric hypoxia and hypoxia caused by a toxic substance (NaNO_2), and cognitive improvement, in the open field test in intact (without pathology) mice, of a halogenated isatin derivative FBID, intending to develop isatin application in the pharmaceutical industry.

2. Experimental section

2.1. Synthesis of FBID

To a flask containing acetonitrile (20 mL) were added isatin **1** (668 mg, 2 mmol), K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol). Stirring was started and after 5 min, 4-fluorobenzyl chloride **2** (434 mg, 3 mmol) were added dropwise. After 3 h of reflux, the mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting oil was solidified upon the addition of n-hexane, this protocol is reported in literature [29–31]. The solid was recrystallized in water to afford the titled compounds as shown in Scheme 1.

2.2. ^1H and ^{13}C NMR data of FBID

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.73 (d, $J=2.00$ Hz, 1H, Ar-H); 7.62 (dd, $J=8.34$ Hz, $J=2.00$ Hz, 1H, Ar-H); 7.34–7.28 (m, 2H, Ar-H); 7.06 (t, $J=8.53$ Hz, 2H, Ar-H); 6.71 (d, $J=8.34$ Hz, 1H, Ar-H); 5.00 (s, 2H, PhCH_2); ^{13}C NMR (70 MHz, CDCl_3): 182.0 (C=O); 164.23 (d, $1J_{\text{CF}}=247.6$ Hz, C); 157.5 (C=O); 149.15 (C); 140.57 (CH); 130.00 (d, $4J_{\text{CF}}=3.30$ Hz, C); 129.31 (d, $3J_{\text{CF}}=8.25$ Hz, 2CH); 128.30 (CH); 119.00 (C); 117.00 (C); 116.32 (d, $2J_{\text{CF}}=22.01$ Hz, 2CH); 112.52 (CH); 43.50 (CH_2).

2.3. X-ray crystallography and data collection

The x-ray data of FBID structure with chemical formula $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrFNO}_2$ was obtained by STOE IPDS II at room temperature (296 K) using graphite monochromatic $\text{Mo-K}\alpha$ radiation

($\lambda=0.71073$ Å). The crystal structure has been solved by direct methods using the Shelx S program [32], and it has been refined by full-matrix least-squares methods on F^2 using the Shelx L program [33], all this was unrolled on WingX software [34]. The crystal structure data were summarized in Table 1.

2.4. Computational details

With the use of Gaussian 09 software [35], the molecular structure has been well optimized by density functional theory (DFT) method using Becke 3-parameters hybrid exchange functions, Lee Young Parr correlation functional (B3LYP) [36] combined with 6-311G(d,p) basis set. The theoretical B3LYP technique is widely known to reproduce experimental specific geometrical parameters extremely well with good correlation factors [37–39]. This optimized structure has been viewed and visualized by GaussView 6 computer software [40]. From these methods, it was possible to calculate the molecular geometry.

The molecular docking is used to see ligand-protein interaction sites through AutoDock Vina [41]. AutoDock Tools [42] was performed to prepare the target protein. The docked pose was displayed using Discovery Studio Visualizer.

2.5. In vivo biological assays

2.5.1. Animals

The survey was performed on 121 female NMRI albino mice (22–24 g). The rodents were purchased from the Pasteur Institute of Algeria (IPA) (Algiers, Algeria), and were allowed an acclimatization period of 10 days. All animals were supplied with a standard diet and tap water *ad libitum*. All along with the experimentations, they were maintained in a 12-h light/dark cycle at 23–25°C. The study was accomplished according to the Algerian Ethics Committee for Research on Animals of Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem (ECRA/AIBUM).

2.5.2. Acute oral toxicity study

The test compound FBID was assayed for acute toxicity using an intragastric single dose according to the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) guideline 420 [43]. It was assessed at 50, 100, 300, and 500 mg/kg of body weight in NMRI albino mice. The negative control group received blank solvent. Survival was checked continually all along the first 24 h and over the next 13 days. Every day, animals were monitored for any toxicity-induced symptoms, like modifications in the skin, fur, eyes, respiratory rate, comportment, and feces.

2.5.3. Groups and drugs administration

The mice were distributed into four groups with eight mice each. 100 mg of FBID were dissolved in 0.5 mL dimethyl sulfoxide and diluted in 5 mL of polysorbate-80 (10%). An oral dose of 50 or 100 mg/kg was introduced to each animal. The positive control mice received piracetam (CAS 7491–74–9) in 400 mg/kg dose. The blank solvent in an equivalent volume served as a negative control. The oral administration of the compounds was 1 h before the experiments [44,45].

2.5.4. Survival time of mice under hypoxic conditions

Two models of induced brain hypoxia were employed. In the normobaric hypercapnic hypoxia assay, each mouse was introduced into a large-mouth sealed container of 280 ± 5 mL with 10 g medical sodium lime inside. As a result of the animal breathing, oxygen volume progressively reduced and CO_2 content raised [46].

Acute hemic hypoxia was produced by the subcutaneous injection of NaNO_2 in a dose of 240 mg/kg [47].

Table 1
Crystal data and refinement parameters of FBID.

Crystal data	
Chemical formula	C ₁₅ H ₉ BrFNO ₂
Molecular weight (g.mol ⁻¹)	334.14
Temperature (K)	296
Radiation wavelength (Å)	0.71073
Crystal System, space group	Orthorhombic, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, b, c	4.5184 (3), 13.7114 (10), 21.770 (2)
V (Å ³)	1348.74 (19)
Z	4
Density (g.cm ⁻³)	1.646
μ (mm ⁻¹)	3.06
F (000)	664
Θ range for data correction	1.8–27.3°
Reflections	–4 ≤ h ≤ 5, –1 ≤ k ≤ 14, –27 ≤ l ≤ 27
Number of reflections	2887
Number of measured, independent and observed [I > 2s(I)] reflections	9565, 2887, 1769
R _{int}	0.060
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0.041, 0.075, 0.94
Refinement parameters	182
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$	0.28, –0.28

The survival time (s) of animals was estimated from the point of hypoxia genesis. The potential of 1-(4-fluorobenzyl)–5-bromolindolin-2,3-dione was appraised from the augmentation in the lifetime of the test mice relative to the blank control [45].

2.5.5. Open field test

The effect of FBID on locomotor and exploratory activity was considered under the "Open field" setting. The emotional condition was also explored [48].

The open-field box was 72×72-cm large with 36 cm high walls and was partitioned into 16 squares (18×18-cm). A center square of 18×18-cm was painted in the middle of the area. The experiment was realized under standard lighting, and at the same time of day. The study was commenced by putting each mouse in the center of the field. The beginning area was 18×18 cm wide. Between tests, 70% ethyl alcohol was used to clean the box [49].

Over a 3-min period in the "Open field", the comportment of the animals was constantly documented using a video camera.

The inspected criteria involved the number of free and wall-assisted rearing actions (vertical activity), and the total number of crossed squares (horizontal activity) [45,48,50]. The exploratory acts involved the frequency of central square entries [49]. The emotional condition was expressed as the degree of mouse anxiety and was estimated by the frequency of grooming positions [51].

2.5.6. Statistical analysis

Results are presented as mean ± SEM. Significant differences between groups' means were established using one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test. Statistical studies were carried out using IBM SPSS Statistics version 21 (IBM® SPSS® Statistics 21). Behavioral assays data were examined using the Kruskal-Wallis's test. To evaluate differences between individual pairs of groups the Mann-Whitney post-hoc test was performed. Differences were expressed as statistically significant at $p < 0.05$.

3. Results and discussion

3.1. Structure description

The structure of the 1-(4-fluorobenzyl)–5-bromolindolin-2,3-dione contains an indolin-2,3-dione bicycle that was bonded directly to the bromine atom on one side, and fluorophenyl on the other side via carbon atom 9 as illustrated in Fig. 1.

Table S1 presents the structural parameters of FBID obtained experimentally and theoretically by X-ray diffraction (XRD) and

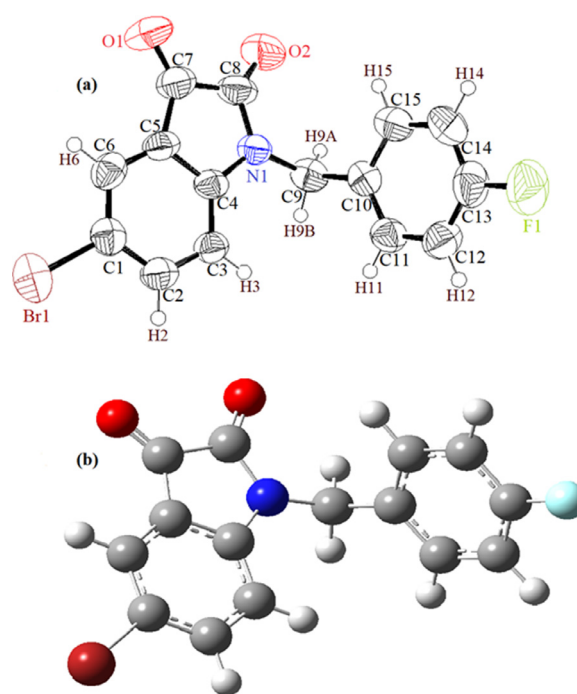


Fig. 1. (a) The experimental structure and (b) the theoretical structure using B3LYP/6–311G(d,p) method for FBID.

B3LYP/6–311G(d,p), respectively, such as distance between atoms, bond angles, and torsional angles. The angles of the two benzenes rings show that they are not perfect hexagons because of the substitutions of Bromine and Fluorine atoms. As can be seen from the mean absolute error (MAE) of bond distance (0.015 Å), bond angle (0.75°) and torsion angle (2.49°), the theoretical and experimental values are close to each other; this small difference may be caused by the isolation of molecule in the gas state for theoretical calculations and to the solid state for the experimental data. The bond length of Br1–C1 determined experimentally is 1.892 (2) Å, which is lower than 1.916 Å determined theoretically. The C7–O1 bond length found by XRD (1.208 (6) Å) and B3LYP/6–311 G (d, p) (1.203 Å) are a bit shorter compared to C8–O2 bond length (1.217 (8) and 1.205 Å, respectively). According to the results found by this work, the CO bond length corresponds well to that reported in the literature [52–54]. Since a hydrogen atom was substituted by a

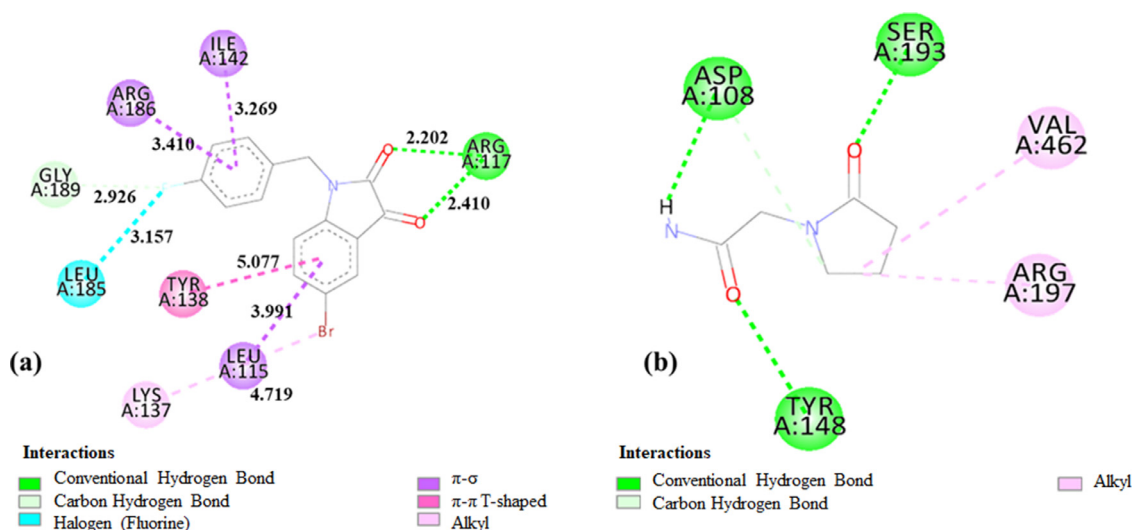


Fig. 2. 2D receptor-ligand interaction diagram; (a) FBID ligand - human serum albumin (HSA) receptor and (b) Piracetam ligand- human serum albumin (HSA) receptor.

fluorine atom (F1) and another hydrogen atom was replaced by a carbon atom (C9) which is bonded to a fused bicycle, the atomic distance of C9–C10 is longer than F1–C13. The average experimental and theoretical distances of all the aromatic rings $C_{ar}-C_{ar}$ of FBID is 1.397 (8 Å and 1.411 Å, respectively, Fig. 2

It is noted that the determined bond angle of C12–C13–C14 from experimental (123.2 (5)°) and B3LYP/6–311 G(d, p) (124.99°) is larger than C11–C12–C13 bond angle found by the same methods (117.9 (5)° and 118.49°, respectively), these two bond angles correspond to the literature [55], it may be resulting from the substitution of a fluorine atom and carbon atom bonded to the indole fragment in the benzene ring. The angle between the benzene fragment and indole fragment corresponds to the N1–C9–C10 bond angle, it has an experimental value of 112.5 (4)° and a theoretical value of 114.19°

The x-ray data on the torsion angles of C8–N1–C9–C10 (95.7 (6)°), C4–N1–C9–C10 (–83.3 (6)°), C11–C10–C9–N1 (112.8 (6)°) and C15–C10–C9–N1 (–69.0 (7)°) are inferior to theoretical calculations which are 107.39°, –75.01°, 123.4° and –58.22°, this result confirms that compound FBID doesn't have a planar structure. The torsion angle of Br1–C1–C2–C3 and Br1–C1–C6–C5 has been calculated at 179.98° and 179.92° B3LYP/6–311G(d,p) level. The obtained results are in good agreement with the literature (–179.99°) [56].

After comparing the XRD data with theoretically calculated results of bond lengths, bond angles, and torsion angles, it has been noted in general a good agreement between them.

3.2. PASS and molecular docking

To explore the biological activity of the FBID compound, the available online program Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) and the molecular docking software have been used. The first step was the prediction of the adequate activity for the ligand by the online program PASS [57]. According to the Table S2, the compound has several possible therapeutic targets. Depending on the Pa (probability to be active) and Pi (probability to be inactive) values, the analysis suggests that the compound has a good anti-hypoxic activity due to the large Pa value of 0.798. Based on literature, the human serum albumin protein's crystal structure [58,59] was selected directly from the RCSB protein data bank [60] with a PDB ID of (2BXF).

HSA protein represents 60% of all proteins in the plasma and is a multifunctional protein [61]. It interacts to a wide range of pharmacological drugs and affects the free concentration, solubil-

ity, transport and metabolic clearance [62]. There is therefore an important relationship between the level of the protein and health [63]. A low serum albumin level at the beginning of acute hypoxic hepatitis is a predictor of mortality [64]. HSA is also an important target in the pharmaceutical world due to its binding and transporting properties of several bioactive molecules, notably proteins, amino acids, peptides, drugs, fatty acids, nutrients, hormones, and metal ions [59,65].

Protein and small molecule (drug) interaction studies have become a large domain of interest in life sciences, medicinal chemistry, and toxicology [66–68]. Tripartie et al. [69] have worked with HSA by encapsulating the drug (Paclitaxel) in its pockets and then carrying it to target tumor hypoxia. In another study, Zhou et al. [70] also used HSA as a support for perfluorocarbons (PFCs) that contain physically dissolved oxygen and deliver it to the region of hypoxia. Consequently, since HSA is an excellent drug carrier, the interactions between HSA and FBID molecule should be studied to guarantee the transport of the molecule to the target cell and thus to treat hypoxia disease.

For investigating the binding affinity of 1-(4-fluorobenzyl)–5-bromolindolin-2,3–dione compound, the molecular docking calculations have been performed between this ligand and the receptor (HSA); with the help of AutoDock Vina program [71], then compared to Piracetam compound which is standard drug for anti-hypoxic treatment against human serum albumin (HSA) receptor. The protein's active sites have been identified by the following grid size: 40 Å × 40 Å × 40 Å and centers: $x = 5.429$, $y = -0.917$ and $z = 2.115$. For each ligand, the interactions with the protein 2BXF (HSA) were analyzed and visualized by Accelrys discovery studio software [72] and are illustrated in Figs. 3 and 4, indicating by the green line the presence of hydrogen bonds formed between the protein's amino acid and the designated ligand. Besides that, the binding energy and inhibition constant for the FBID and Piracetam ligands are listed in Table 2. The lower bindings energies have been estimated at –8.0 kcal/mol and –5.3 kcal/mol for FBID and Piracetam, respectively. Based on these results, the FBID-2BXF requires a low binding energy and inhibition constant than Piracetam-HSA. The inhibition constant value of the FBID-2BXF has been determined to be 1.37 μM meaning that the complex can be used *in-vitro* and *in-vivo* investigations to develop a medicinal product for the treatment of hypoxic diseases.

All information on distances, types and positions of intermolecular interactions between the HSA protein residues (2BXF) and the molecule 1-(4-fluorobenzyl)–5-bromolindolin-2,3–dione seen

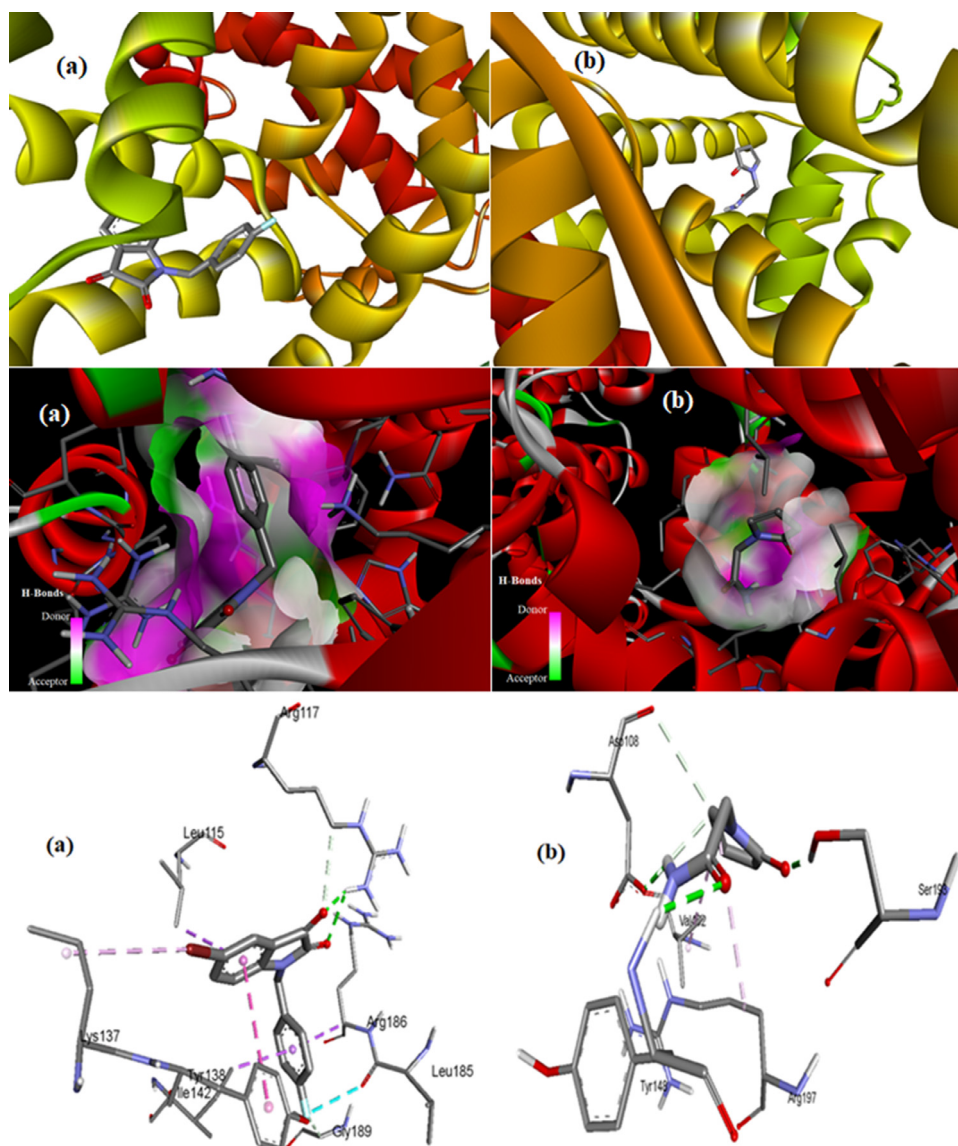


Fig. 3. 3D detailed binding mode of FBID and Piracetam into human serum albumin (HSA) receptor [PDB ID: 2BXF] (a) Best pose of FBID into catalytic active site of (HSA) receptor and (b) Best-pose of piracetam into catalytic active site of (HSA) receptor.

Table 2

Binding score (kcal/mol) and Inhibition constant (μM) for the title compound in comparison with the standard drug Piracetam for antihypoxic treatment against human serum albumin (HSA) receptor.

Compounds	Binding scores (kcal/mol)	Inhibition constant (μM)
(1-(4-fluorobenzyl) -5-bromolindolin-2,3-dione)	-8.0	1.37
Piracetam	-5.3	130.34

in Figs. 3 and 4 have been summarized and classified in Table S3. The molecular docking results reveal that there are four hydrogen binding interactions. The H-bonding interactions between C=O1 of FBID and both N-H and C-H of ARG117 residue have a distance of 2.202 Å and 3.493 Å, respectively while for C=O2 of FBID and N-H of ARG117 residue forms a distance of 2.410 Å and for F1 atom with GLY189 residue has distance of H-bonding interaction of 2.926 Å. Here, it is noticed that both oxygens are involved in the interactions and are therefore crucial for protein-ligand binding. Additionally, the halogen interaction was observed between C=O of LEU185 and F1 at a distance of 3.157 Å. The π - σ interactions were seen between LEU115 and C₆H₃Br ring's center at a distance of 3.991 Å, between ILE142 and C₆H₄F ring's center

at a distance of 3.269 Å and between C₆H₄F ring's centers. Moreover, other interactions as π - π T-shaped and Alkyl interactions are presented in Figs. 3 and 4. These findings are preliminary and suggest that the title compound possesses inhibitory binding affinity against 2BXF protein. However, it is important to carry out biological tests to confirm these computational predictions.

3.3. Anti-hypoxic essays

3.3.1. Safety profile

The acute toxicity of FBID was assessed for mice. Conforming to the assay, the test compound did not provoke mortality or any toxicity-related signs at doses of 50, 100, and 300 mg/kg. Whereas,

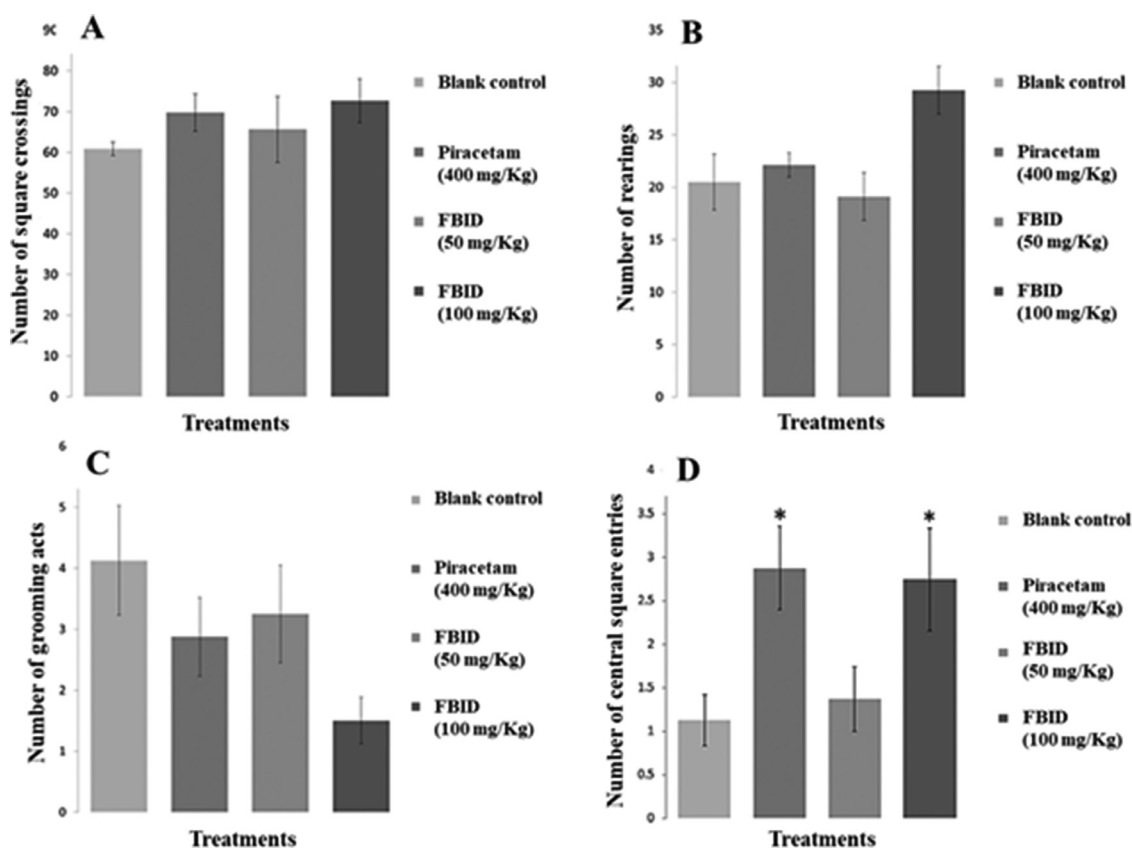


Fig. 4. Results of the open field test upon administration of FBID at 50 and 100 mg/kg doses (Mean \pm SEM, $n=8$). (A) the number of crossed squares Kruskal-Wallis-test [H (3, $N=32$)=03.665, $p=0.300$]; (B) the number of rearing episodes Kruskal-Wallis-test [H (3, $N=32$)=07.285, $p=0.063$]; (C) the number of grooming acts Kruskal-Wallis-test [H (3, $N=32$)=07.011, $p=0.072$]; (D) the number of central square visits Kruskal-Wallis-test [H (6, $N=32$)=9.173, $p=0.027$]. *The Mann-Whitney U test was significant at $p < 0.05$ compared with the blank control.

oral administration of a 500 mg/kg dose decreased the locomotor activity and caused changes in the fur of the mice impermanently on the first day, but did not induce any manifestations of intoxication on the consecutive days. Accordingly, our findings implied that the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of FBID in mice was >500 mg/kg.

3.3.2. Hypoxia assays

Some research has shown that acute mountain sickness (AMS) symptoms can be induced through distinct pathways after establishing hypoxia like high altitudes [73,74].

In the normobaric hypoxia model, mice are sacrificed by asphyxia. In the sodium nitrite toxicosis analysis, methaemoglobin formation leads to tissue death [46].

The experimental normobaric hypercapnic hypoxia model is generally used for *in vivo* evaluation of anti-acute mountain sickness (anti-AMS) remedies [45].

The life duration of animals under hypoxia conditions was established after FBID administration (Table 3). In this study, the test compound was assayed in mice at the doses of 50 and 100 mg/kg, and piracetam was employed as the positive control. 50 and 100 mg/kg FBID administration expanded the survival period of mice exposed to hypoxia by 73.11% ($p < 0.001$) and 32.37%, respectively. The reference compound, piracetam, increased the life duration by 31.68% correlated to the blank control group.

In the case of the experimental model of hemic hypoxia induced by sodium nitrite, a statistically significant anti-hypoxic action of the test compound was demonstrated. Related to the

control group, treatment with FBID at 50 mg/Kg and 100 mg/kg doses improved mice latencies by 56.96%, 30.39%, respectively ($p < 0.01$). The standard drug ameliorated life span by 18.35%.

3.3.3. Open field test

As cognitive deterioration can be correlated to brain hypoxia, it is significant to analyze the effect of FBID on locomotor and exploratory behavior by performing a popular animal model called open field test (OFT) [75].

The Mann-Whitney U test did not show any significant differences ($p > 0.05$) between the FBID -treated groups and the blank control group, in terms of the square crossings number (Fig. 4.A).

FBID taken in 100 mg/kg dose contributed to a higher score of vertical standings in comparison with the control mice. This difference was not statistically significant ($p > 0.05$) (Fig. 4.B).

Results, further, showed that the administration of the test compound at 100 mg/Kg dose served in an augmentation of the number of central square entries when compared with the control group ($p < 0.05$) (Fig. 4.D). Nevertheless, the tendency to groom in the test compound-treated groups of mice and those treated with the blank solvent were comparable ($p > 0.05$, Fig. 4.C).

Under OF environment, the exploration compartment in females is more evident than in males. Cognitive improvers are a group of neuro-psychotropic pharmaceuticals with diverse processes of action that can enhance cognitive and intellectual capacities not only in pathological subjects but also in normal persons [44].

Table 3
Effect of FBID on the life span under hemic and normobaric hypercapnic hypoxia in mice.

Compound	Survival time (s)	Percentage of prolonged time (%)
Hemic hypoxia (NaNO ₂)		
Blank control	1185.00 ± 40.488	/
Piracetam (400 mg/Kg)	1402.50 ± 66.055	18.35%
FBID (50 mg/Kg)	1860.00 ± 97.541***	56.96%
FBID (100 mg/Kg)	1702.50 ± 42.331**	30.39%
Normobaric hypercapnic hypoxia		
Blank control	1822.50 ± 72.549	/
Piracetam (400 mg/Kg)	2400.00 ± 108.759	31.68%
FBID (50 mg/Kg)	3155.00 ± 184.768***	73.11%
FBID (100 mg/Kg)	2412.50 ± 310.021	32.37%

Values are given as the Mean ± SEM of eight animals.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$ (Tukey's test) values are statistically significant compared with the blank control group.

In the OF test, there was no significant action of FBID on the horizontal and vertical locomotor activities of mice, but there was an augmentation of the frequency of central square entries in the experimental groups relative to the control, revealing its anxiolytic activity [76].

The anti-hypoxic effect of the test compound FBID appears to be irrelevant to motor disorder considering the animals examined in open field test demonstrated no significant effect on these activities. Accordingly, the anti-hypoxic action was not alleviating to reduce energy use [50].

This study supports evidence from previous observations which mentioned that at doses of 100 mg/kg and over, isatin is neuro-protective in diverse laboratory methods of neurological disorders and that its actions are accomplished through interaction with various brain and peripheral tissues proteins [77].

According to the attained findings, FBID appears to us an encouraging compound that necessitates additional investigations on its potential on cognitive capacities on models of cholinergic impairment- and ischemic cerebrovascular accident-induced memory disorders, with consideration of analyzing the mitochondria functions.

4. Conclusion

In this work, an organic molecule isatin analog; FBID, has been synthesized, and characterized by single-crystal X-ray diffraction. This compound crystallized in an orthorhombic system with a space group $P2_12_12_1$. Theoretical calculations were carried out using the DFT method using B3LYP function with 6–311G(d,p) basis set, in order to compare and complement the experimental results of structural geometry, demonstrating a very good correspondence between them.

Anti-hypoxic biological activity was suggested by the PASS program. Molecular docking has revealed a high binding affinity (−8.0 kcal/mol) of the FBID molecule with the protein human serum albumin (2BXF) compared to piracetam molecule (−5.3 kcal/mol). Experimentally, the study compound did not exhibit any conspicuous toxic response in the acute oral toxicity experiment at a dose of 500 mg/kg. Importantly, in NMRI albino mouse models of hypoxia, the FBID displayed anti-hypoxic activity exceeding that of piracetam used as the standard drug. At 50 mg/Kg, the test compound improved the life span of experimental groups by 56.96% and 73.11% in normobaric and hemic hypoxia models, respectively. Furthermore, the bioassay findings disclosed that FBID had a noticeable effect on the cognitive capacity of rodents by enhancing the number of central square visits. Accordingly, additional functional and *in vivo* investigations may corroborate FBID as a clinical applicant with anti-hypoxic potential against AMS.

Declaration of Competing Interest

There is no conflict of interest, or if there is such a conflict, the exact nature must be declared. Therefore, we are asking you to publish this article in your prestigious journal.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the financial support via PRFU project from the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research, the Directorate General of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT), and Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem.

Supplementary materials

Crystallographic data for the structure reported in this article have been deposited with Cambridge Crystallographic Data Center, CCDC 2,087,670. Copies of this information may be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CBZ IEZ, UK. Facsimile (44) 01,223 336 033, E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or <https://www.ccdc.cam.ac.uk>.

Table S1 The experimental and calculated geometric parameters of FBID.

Table S2 PASS prediction for the activity spectrum of the title compound. Pa represents probability to be active and Pi represents probability to be inactive. $Pa > Pi$ and $Pa > 0.500$.

Table S3 Distances types and location of intermolecular interactions formed from the residues of the protein human serum albumin (HSA) (PDB ID: 2BXF) and the molecule FBID.

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.molstruc.2022.133342](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133342).

References

- [1] E.R. El-Sawy, H.M. Abo-Salem, E.S. Zarie, H.I. Abd-Alla, M.M. El-Safty, D.H. Mandour, Synthesis and antiviral activity of novel ethyl 2-(3-heterocycle-1H-indol-1-yl) acetate derivatives, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 7 (2015) 76–83.
- [2] A.M.M. Shaker, E.K.A. Abdelall, K.R.A. Abdellatif, H.M. Abdel-Rahman, Design, synthesis, and biological evaluation of 2-(4-(methylsulfonyl) phenyl) indole derivatives with promising COX-2 inhibitory activity, *J. Appl. Pharm. Sci.* 8 (2018) 1–8, doi:[10.7324/JAPS.2018.81101](https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.81101).
- [3] C.S. Misra, C. Gejjalagere Honnappa, S.R. Jitta, K. Gourishetti, P. Daram, M.P. Singh, A. Hosur Shrungheswara, Y. Nayak, M.K. Unnikrishnan, Biological activity of a small molecule indole analog, 1-[(1H-indol-3-yl)methylene]-2-phenylhydrazine (HMPH), in chronic inflammation, *Chem. Biol. Interact.* 244 (2016) 71–83, doi:[10.1016/j.cbi.2015.10.024](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.024).
- [4] H.A.H. Elshemy, M.A. Zaki, E.I. Mohamed, S.I. Khan, P.F. Lamie, A multicomponent reaction to design antimalarial pyridyl-indole derivatives: synthesis, biological activities and molecular docking, *Bioorg. Chem.* 97 (2020) 103673, doi:[10.1016/j.bioorg.2020.103673](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103673).

- [5] M.N.M. Yousif, H.A.R. Hussein, N.M. Yousif, M.A. El-Manawaty, W.A. El-Sayed, Synthesis and anticancer activity of novel 2-phenylindole linked imidazolothiazole, thiazolo-s-triazine and imidazolyl-sugar systems, *J. Appl. Pharm. Sci.* 9 (2019) 6–14, doi:10.7324/JAPS.2019.90102.
- [6] G. Sanna, S. Madeddu, G. Giliberti, S. Piras, M. Struga, M. Wrzosek, G. Kubiak-Tomaszewska, A. Koziol, O. Savchenko, T. Lis, J. Stefanska, P. Tomaszewski, M. Skrzycki, D. Szulczyk, Synthesis and biological evaluation of novel indole-derived thioureas, *Molecules* 23 (2018) 2554, doi:10.3390/molecules23102554.
- [7] N. Ummadi, S. Gundala, P. Venkatapuram, P. Adivreddy, Synthesis and antioxidant activity of a new class of pyrazolyl indoles, thiazolyl pyrazolyl indoles, *Med. Chem. Res.* 26 (2017) 1574–1584, doi:10.1007/s00044-017-1827-8.
- [8] H. Kaur, J. Singh, B. Narasimhan, Indole hybridized diazenyl derivatives: synthesis, antimicrobial activity, cytotoxicity evaluation and docking studies, *BMC Chem.* 13 (2019) 1–18, doi:10.1186/s13065-019-0580-0.
- [9] G. Cihan-Üstündağ, L. Naesens, D. Şatana, G. Erköse-Genç, E. Mataracı-Kara, Ç. Çapan, Design, synthesis, antibiobacterial and antiviral properties of new spirocyclic indole derivatives, *Monatshfte Fur Chem.* 150 (2019) 1533–1544, doi:10.1007/s00706-019-02457-9.
- [10] M. Bingul, S. Ercan, M. Boga, The design of novel 4,6-dimethoxyindole based hydrazone-hydrazones: molecular modeling, synthesis and anticholinesterase activity, *J. Mol. Struct.* 1213 (2020) 128202, doi:10.1016/j.molstruc.2020.128202.
- [11] M. Özkütük, C. Öğretir, T. Arslan, F. Kandemirli, B. Köksöy, Acid dissociation constants of some novel isatin thiosemicarbazone derivatives, *J. Chem. Eng. Data* 55 (2010) 2714–2718, doi:10.1021/je9009738.
- [12] M.A. Borad, M.N. Bhoi, N.P. Prajapati, H.D. Patel, Review of synthesis of multi-spiro heterocyclic compounds from Isatin, *Synth. Commun.* 44 (2014) 1043–1057, doi:10.1080/00397911.2013.858361.
- [13] M. Yoshikawa, T. Murakami, A. Kishi, T. Sakurama, H. Matsuda, M. Nomura, H. Matsuda, M. Kubo, Novel indole S,O-bisdesmoside, calanthoside, the precursor glycoside of tryptanthrin, indirubin, and isatin, with increasing skin blood flow promoting effects, from two Calanthe species (Orchidaceae), *Chem. Pharm. Bull.* 46 (1998) 886–888, doi:10.1248/cpb.46.886.
- [14] G.S. Singh, Z.Y. Desta, Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks, *Chem. Rev.* 112 (2012) 6104–6155, doi:10.1021/cr300135y.
- [15] V. Sonam, R. Kakkar, Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications, *Medchemcomm* 10 (2019) 351–368, doi:10.1039/c8md00585k.
- [16] F.A. Khan, A. Maalik, Advances in pharmacology of isatin and its derivatives: a review, *Trop. J. Pharm. Res.* 14 (2015) 1937–1942, doi:10.4314/tjpr.v14i10.28.
- [17] I. Chianzu, E. Hansell, J. Gut, P.J. Rosenthal, J.H. McKerrow, K. Chibale, Synthesis and evaluation of isatins and thiosemicarbazone derivatives against cruzain, falcipain-2 and rhodesain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 3527–3530, doi:10.1016/S0960-894X(03)00756-X.
- [18] N. Igosheva, C. Lorz, E. O'Conner, V. Glover, H. Mehmet, Isatin, an endogenous monoamine oxidase inhibitor, triggers a dose- and time-dependent switch from apoptosis to necrosis in human neuroblastoma cells, *Neurochem. Int.* 47 (2005) 216–224, doi:10.1016/j.neuint.2005.02.011.
- [19] T. Bakir, H.S. Sayiner, F. Kandemirli, Experimental and theoretical investigation of antioxidant activity and capacity of thiosemicarbazones based on isatin derivatives, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 193 (2018) 493–499, doi:10.1080/10426507.2018.1452232.
- [20] G. Chauhan, D.P. Pathak, F. Ali, R. Bhutani, G. Kapoor, S. Khasimbi, Advances in synthesis, derivatization and bioactivity of isatin: a review, *Curr. Org. Synth.* 18 (2021) 37–74, doi:10.2174/1570179417666200924150907.
- [21] W. Liu, H.M. Zhu, G.J. Niu, E.Z. Shi, J. Chen, B. Sun, W.Q. Chen, H.G. Zhou, C. Yang, Synthesis, modification and docking studies of 5-sulfonyl isatin derivatives as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 292–302, doi:10.1016/j.bmc.2013.11.028.
- [22] P. Limpachayaporn, M. Schäfers, O. Schober, K. Kopka, G. Haufe, Synthesis of new fluorinated, 2-substituted 5-pyrrolidinylsulfonyl isatin derivatives as caspase-3 and caspase-7 inhibitors: nonradioactive counterparts of putative PET-compatible apoptosis imaging agents, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 2025–2036, doi:10.1016/j.bmc.2013.01.011.
- [23] Q. Zhang, Y. Teng, Y. Yuan, T. Ruan, Q. Wang, X. Gao, Y. Zhou, K. Han, P. Yu, K. Lu, Synthesis and cytotoxic studies of novel 5-phenylisatin derivatives and their anti-migration and anti-angiogenic evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 156 (2018) 800–814, doi:10.1016/j.ejmech.2018.07.032.
- [24] Y. Chang, Y. Yuan, Q. Zhang, Y. Rong, Y. Yang, M. Chi, Z. Liu, Y. Zhang, P. Yu, Y. Teng, Effects of an isatin derivative on tumor cell migration and angiogenesis, *RSC Adv.* 10 (2019) 1191–1197, doi:10.1039/c9ra08448g.
- [25] W. Liu, H.M. Zhu, G.J. Niu, E.Z. Shi, J. Chen, B. Sun, W.Q. Chen, H.G. Zhou, C. Yang, Synthesis, modification and docking studies of 5-sulfonyl isatin derivatives as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 292–302, doi:10.1016/j.bmc.2013.11.028.
- [26] P. Liu, H. Liu, Q. Sun, H. Liang, C. Li, X. Deng, Y. Liu, L. Lai, Potent inhibitors of SARS-CoV-2 3C-like protease derived from N-substituted isatin compounds, *Eur. J. Med. Chem.* 206 (2020) 112702, doi:10.1016/j.ejmech.2020.112702.
- [27] Y. Ding, L. Zhao, Y. Fu, L. Hao, Y. Fu, Y. Yuan, P. Yu, Y. Teng, Synthesis and antiproliferatory activities evaluation of multi-substituted isatin derivatives, *Molecules* 26 (2020), doi:10.3390/molecules26010176.
- [28] D. Zhu, C.D. Hunter, S.R. Baird, B.R. Davis, A. Bos, S.J. Geier, C.M. Vogels, A. Decken, C.A. Gray, S.A. Westcott, Synthesis and antimicrobial properties of cyclic fluorodiamines containing boronate esters, *Heteroat. Chem.* 28 (2017) 1–11, doi:10.1002/hc.21405.
- [29] K. Haj Mohammad Ebrahim Tehrani, M. Hashemi, M. Hassan, F. Kobarfard, S. Mohebbi, Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins, *Chin. Chem. Lett.* 27 (2016) 221–225, doi:10.1016/j.ccllet.2015.10.027.
- [30] S.S. Karki, V.S. Bahaduria, V. Rana, S. Kumar, P.G. Subbaro, U. Das, J. Balzarini, E. De Clercq, J.R. Dimmock, 1-Arylmethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydroindole thiosemicarbazones as leads for developing cytotoxic and anticonvulsants, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 24 (2009) 537–544, doi:10.1080/14756360802234885.
- [31] C.T. Chiou, W.C. Lee, J.H. Liao, J.J. Cheng, L.C. Lin, C.Y. Chen, J.S. Song, M.H. Wu, K.S. Shia, W.T. Li, Synthesis and evaluation of 3-ylideneoxindole acetamides as potent anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 98 (2015) 1–12, doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.062.
- [32] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* 64 (2008) 112–122, doi:10.1107/S0108767307043930.
- [33] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8, doi:10.1107/S2053229614024218.
- [34] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837–838, doi:10.1107/S002188990006020.
- [35] J.R.C.M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, M. G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, J.L.S. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, T. M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, J.E. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, V.N. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, A.R. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, M.K.J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, R.E.J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.L. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, J.J.D. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.C. S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [36] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652, doi:10.1063/1.464913.
- [37] E.H. Avdović, Ž.B. Milanović, K. Molčanov, S. Roca, D. Vikić-Topić, E.M. Mrkalić, R.M. Jelić, Z.S. Marković, Synthesis, characterization and investigating the binding mechanism of novel coumarin derivatives with human serum albumin: spectroscopic and computational approach, *J. Mol. Struct.* 1254 (2022) 132366, doi:10.1016/j.molstruc.2022.132366.
- [38] E.H. Avdović, D.S. Dimić, M. Fronc, J. Kožisek, E. Klein, Ž.B. Milanović, A. Kesici, Z.S. Marković, Structural and theoretical analysis, molecular docking/dynamics investigation of 3-(1-m-chloridoethylidene)-chromane-2,4-dione: the role of chlorine atom, *J. Mol. Struct.* 1231 (2021) 129962, doi:10.1016/j.molstruc.2021.129962.
- [39] Ž.B. Milanović, Z.S. Marković, D.S. Dimić, O.R. Klisurić, I.D. Radojević, D.S. Šeklić, M.N. Živanović, J.D. Marković, M. Radulović, E.H. Avdović, Synthesis, structural characterization, biological activity and molecular docking study of 4,7-dihydroxycoumarin modified by aminophenol derivatives, *Comptes Rendus. Chim.* 24 (2021) 215–232, doi:10.5802/crchim.68.
- [40] R.D.T.K.J. Millam, Shawnee Mission KS. GaussView, Semichem Inc., 2009.
- [41] 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, doi:10.1002/jcc.21334.
- [42] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2785–2791, doi:10.1002/jcc.21256.
- [43] OECD, Acute oral toxicity – fixed dose procedure, *Oecd Guidel. Test. Chem.* (2001) 1–14, doi:10.1787/9789264070943-EN.
- [44] T.A. Sapozhnikova, S.S. Borisevich, D.R. Kireeva, S.F. Gabdrakhmanova, R.Y. Khisamutdinova, N.S. Makara, N.N. Gibadullina, S.L. Khursan, F.S. Zarusii, Effects of novel hexahydropyrimidine derivatives as potential ligands of M1 muscarinic acetylcholine receptor on cognitive function, hypoxia-induced lethality, and oxidative stress in rodents, *Behav. Brain Res.* 373 (2019) 112109, doi:10.1016/j.bbr.2019.112109.
- [45] C. Yang, J. Wang, Y. Cheng, X. Yang, Y. Feng, X. Zhuang, Z. Li, W. Zhao, J. Zhang, X. Sun, X. He, N-quinary heterocycle-4-sulphamoylbenzamides exert anti-hypoxic effects as dual inhibitors of carbonic anhydrases I/II, *Bioorg. Chem.* 100 (2020) 103931, doi:10.1016/j.bioorg.2020.103931.
- [46] Y. Cui, Y. Tao, L. Jiang, N. Shen, S. Wang, H. Wen, Z. Liu, Antihypoxic activities of constituents from arenaria kansuensis, *Phytomedicine* 38 (2018) 175–182, doi:10.1016/j.phymed.2017.12.008.
- [47] J. Wang, L.Z. Li, Y.G. Liu, L.R. Teng, J.H. Lu, J. Xie, W.J. Hu, Y. Liu, Y. Liu, D. Wang, L.S. Teng, Investigations on the antifatigue and antihypoxic effects of *Paeclomyces hepali* extract, *Mol. Med. Rep.* 13 (2016) 1861–1868, doi:10.3892/mmr.2015.4734.
- [48] L.I. Atarskaya, Y.D. Fridman, T.G. Nemaľtseva, M.T. Nanaeva, A.Z. Zurdinov, T.S. Sabirova, Antihypoxic and neurotropic activity of mixed-ligand compounds of cobalt with ascorbic acid and amino acids, *Pharm. Chem. J.* 24 (1990) 567–569, doi:10.1007/BF00766474.
- [49] W.M. Arika, C.M. Kibiti, J.M. Njagi, M.P. Ngugi, Effects of DCM leaf extract of *gnidia glauca* (Fresen) on locomotor activity, anxiety, and exploration-like behaviors in high-fat diet-induced obese rats, *Behav. Neurol.* 2019 (2019) 1–14, doi:10.1155/2019/7359235.

- [50] C.J. Chen, W.Y. Wang, X.L. Wang, L.W. Dong, Y.T. Yue, H.L. Xin, C.Q. Ling, M. Li, Anti-hypoxic activity of the ethanol extract from *Portulaca oleracea* in mice, *J. Ethnopharmacol.* 124 (2009) 246–250, doi:10.1016/j.jep.2009.04.028.
- [51] N.V. Sayapina, A.A. Sergievich, V.L. Kuznetsov, V.V. Chaika, I.G. Lisitskaya, P.P. Khoroshikh, T.A. Batalova, K. Tsarouhas, D. Spandidos, A.M. Tsatsakis, C. Fenga, K.S. Golokhvast, Influence of multi-walled carbon nanotubes on the cognitive abilities of Wistar rats, *Exp. Ther. Med.* 12 (2016) 1311–1318, doi:10.3892/etm.2016.3495.
- [52] R. Rahmani, N. Boukabcha, A. Chouaih, F. Hamzaoui, On the molecular structure, vibrational spectra, HOMO-LUMO, molecular electrostatic potential, UV e Vis, first order hyperpolarizability, and thermodynamic investigations of 3-(4-chlorophenyl)-1-(1yridine-3-yl) prop-2-en-1-one by quantum chemistry calculations, *J. Mol. Struct.* 1155 (2018) 484–495, doi:10.1016/j.molstruc.2017.11.033.
- [53] D.S. Dimić, G.N. Kaluđerović, E.H. Avdović, D.A. Milenković, M.N. Živanović, I. Potočnik, E. Samoiova, M.S. Dimitrijević, L. Saso, Z.S. Marković, J.M. Dimitrić Marković, Synthesis, crystallographic, quantum chemical, antitumor, and molecular docking/dynamic studies of 4-hydroxycoumarin-neurotransmitter derivatives, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022) 1001, doi:10.3390/ijms23021001.
- [54] D. Shobana, S. Sudha, D. Ramarajan, D. Dimić, Synthesis, crystal structure, spectral characterization and Hirshfeld surface analysis of (E)-N'-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-4-fluorobenzohydrazide single-crystal – a novel NLO active material, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131856, doi:10.1016/j.molstruc.2021.131856.
- [55] K. Toubal, N. Boukabcha, N.B. Tamer, S. Altürk, D. Avci, A. Chouaih, Y. Atalay, A. Djafri, F. Hamzaoui, Spectroscopic (FT-IR, 1H and 13C NMR) characterization and density functional theory calculations for 3-(2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2-(4-methylphenyl)-thiazolidin-4-one, *J. Mol. Struct.* 1147 (2017) 569–581, doi:10.1016/j.molstruc.2017.06.102.
- [56] G. Shakila, H. Saleem, N. Sundaraganesan, FT-IR, FT-Raman, NMR and U-V spectral investigation: computation of vibrational frequency, chemical shifts and electronic structure calculations of 1-bromo-4-nitrobenzene, *World Sci. News* 61 (2017) 150–185.
- [57] A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov, PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances, *Bioinformatics* 16 (2000) 747–748, doi:10.1093/bioinformatics/16.8.747.
- [58] A.A. Gaponov, E.T. Zlenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, O.M. Antypenko, S.V. Tretiakov, V.A. Palchikov, Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and *in vivo* neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 1768–1780, doi:10.1007/s00044-016-1605-z.
- [59] J. Ghuman, P.A. Zunsain, I. Petitpas, A.A. Bhattacharya, M. Otagiri, S. Curry, Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin, *J. Mol. Biol.* 353 (2005) 38–52, doi:10.1016/j.jmb.2005.07.075.
- [60] RCSB PDB: Homepage, (n.d.). <https://www.rcsb.org/> (accessed December 24, 2021).
- [61] U. Kragh-Hansen, Human serum albumin: a multifunctional protein, in: *Albumin Med.*, Springer Singapore, Singapore, 2016, pp. 1–24, doi:10.1007/978-981-10-2116-9_1.
- [62] G. Colmenarejo, *In silico* prediction of drug-binding strengths to human serum albumin, *Med. Res. Rev.* 23 (2003) 275–301, doi:10.1002/med.10039.
- [63] H. M. E. Azzazy, R.H. Christenson, All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications. Theodore Peters, Jr. San Diego, CA: academic Press, 1996, 432 pp, \$85.00. ISBN 0-12-552110-3, *Clin. Chem.* 43 (1997) 2014a–22015, doi:10.1093/clinchem/43.10.2014a.
- [64] P.E. Chang, B.B.G. Goh, V. Ekstrom, M.L. Ong, C.K. Tan, Low serum albumin predicts early mortality in patients with severe hypoxic hepatitis, *World J. Hepatol.* 9 (2017) 959, doi:10.4254/wjh.v9.i22.959.
- [65] G. Fanali, A. di Masi, V. Trezza, M. Marino, M. Fasano, P. Ascenzi, Human serum albumin: from bench to bedside, *Mol. Aspects Med.* 33 (2012) 209–290, doi:10.1016/j.mam.2011.12.002.
- [66] O.A. Chaves, R. Sasidharan, C.H.C. dos Santos de Oliveira, S.L. Manju, M. Joy, B. Mathew, J.C. Netto-Ferreira, *In vitro* study of the interaction between HSA and 4-bromoindolylchalcone, a potent human MAO-B inhibitor: spectroscopic and molecular modeling studies, *ChemistrySelect* 4 (2019) 1007–1014, doi:10.1002/slct.201802665.
- [67] S.K. Pawar, V.K.A. Kalabandi, S. Jaldappagari, Interaction of indole derivative with human serum albumin: a combined spectroscopic and molecular dynamics study, *ChemistrySelect* 3 (2018) 12080–12088, doi:10.1002/slct.201802466.
- [68] D. Mahendiran, N. Pravin, N.S.P. Bhuvanesh, R.S. Kumar, V. Viswanathan, D. Velmurugan, A.K. Rahiman, Bis(thiosemicarbazone)copper(II) complexes as prospective therapeutic agents: interaction with DNA/BSA molecules, and *in vitro* and *in vivo* anti-proliferative activities, *ChemistrySelect* 3 (2018) 7100–7111, doi:10.1002/slct.201800934.
- [69] K. Tatiparti, S. Sau, K.A. Gawde, A.K. Iyer, Copper-free 'click' chemistry-based synthesis and characterization of carbonic anhydrase-IX anchored albumin-paclitaxel nanoparticles for targeting tumor hypoxia, *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018), doi:10.3390/ijms19030838.
- [70] Z. Zhou, B. Zhang, H. Wang, A. Yuan, Y. Hu, J. Wu, Two-stage oxygen delivery for enhanced radiotherapy by perfluorocarbon nanoparticles, *Theranostics* 8 (2018) 4898–4911, doi:10.7150/thno.27598.
- [71] A. Allouche, Software news and updates gabedit – a graphical user interface for computational chemistry softwares, *J. Comput. Chem.* 32 (2012) 174–182, doi:10.1002/jcc.
- [72] Life Sciences and Material Sciences | BIOVIA – Dassault Systèmes, (n.d.). <https://www.3ds.com/products-services/biovia/> (accessed December 24, 2021).
- [73] M.H. Wilson, M.E. Edsell, I. Davagnanam, S.P. Hirani, D.S. Martin, D.Z. Levett, J.S. Thornton, X. Golay, L. Strycharczuk, S.P. Newman, H.E. Montgomery, M.P. Grocott, C.H. Imray, Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia—an ultrasound and MRI study, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31 (2011) 2019–2029, doi:10.1038/jcbfm.2011.81.
- [74] C.T. Supuran, A. Scozzafava, Carbonic-anhydrase inhibitors and their therapeutic potential, *Expert Opin. Ther. Pat.* 10 (2000) 575–600, doi:10.1517/13543776.10.5.575.
- [75] E. Zimcikova, J. Simko, I. Karesova, J. Kremlacek, J. Malakova, Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: are the effects on mood and behavior detectable in open-field test? *Seizure* 52 (2017) 35–40, doi:10.1016/j.seizure.2017.09.015.
- [76] A.W. Khan, A.U. Khan, T. Ahmed, Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative activities of verbeno officinalis, *Front. Pharmacol.* 7 (2016) 1–8, doi:10.3389/fphar.2016.00499.
- [77] A. Medvedev, A. Kopylov, O. Buneeva, L. Kurbatov, O. Tikhonova, A. Ivanov, V. Zgoda, A neuroprotective dose of isatin causes multilevel changes involving the brain proteome: prospects for further research, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 1–23, doi:10.3390/ijms21114187.

data_shelx

```
_audit_creation_method      'SHELXL-2018/3'  
_shelx_SHELXL_version_number '2018/3'  
_chemical_name_systematic   ?  
_chemical_name_common       ?  
_chemical_melting_point     ?  
_chemical_formula_moiety    ?  
_chemical_formula_sum       'C15 H9 Br F N O2'  
_chemical_formula_weight    334.14
```

loop_

```
_atom_type_symbol  
_atom_type_description  
_atom_type_scatter_dispersion_real  
_atom_type_scatter_dispersion_imag  
_atom_type_scatter_source  
'C' 'C' 0.0033 0.0016  
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'  
'H' 'H' 0.0000 0.0000  
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'  
'Br' 'Br' -0.2901 2.4595  
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'  
'F' 'F' 0.0171 0.0103  
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'  
'N' 'N' 0.0061 0.0033  
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'  
'O' 'O' 0.0106 0.0060  
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
```

```
_space_group_crystal_system orthorhombic  
_space_group_IT_number      19  
_space_group_name_H-M_alt   'P 21 21 21'  
_space_group_name_Hall      'P 2ac 2ab'
```

_shelx_space_group_comment

;

The symmetry employed for this shelxl refinement is uniquely defined by the following loop, which should always be used as a source of symmetry information in preference to the above space-group names. They are only intended as comments.

;

loop_

```
_space_group_symop_operation_xyz  
'x, y, z'  
'-x+1/2, -y, z+1/2'  
'-x, y+1/2, -z+1/2'  
'x+1/2, -y+1/2, -z'
```

```
_cell_length_a      4.5184(3)  
_cell_length_b     13.7114(10)
```

```

_cell_length_c                21.770(2)
_cell_angle_alpha             90
_cell_angle_beta              90
_cell_angle_gamma             90
_cell_volume                  1348.74(19)
_cell_formula_units_Z         4
_cell_measurement_temperature 296(2)
_cell_measurement_reflns_used 9429
_cell_measurement_theta_min   1.75
_cell_measurement_theta_max   27.28

_exptl_crystal_description    'rod'
_exptl_crystal_colour         'red'
_exptl_crystal_size_max       0.540
_exptl_crystal_size_mid       0.240
_exptl_crystal_size_min       0.060
_exptl_crystal_density_meas   ?
_exptl_crystal_density_method ?
_exptl_crystal_density_diffrn 1.646
_exptl_crystal_F_000          664
_exptl_transmission_factor_min ?
_exptl_transmission_factor_max ?

_exptl_absorpt_coefficient_mu 3.059
_shelx_estimated_absorpt_T_min ?
_shelx_estimated_absorpt_T_max ?
_exptl_absorpt_correction_type integration
_exptl_absorpt_correction_T_min 0.5309
_exptl_absorpt_correction_T_max 0.8281
_exptl_absorpt_process_details '(X-RED32; Stoe & Cie, 2002)'
_diffn_ambient_temperature    296(2)
_diffn_measurement_device      '2-circle goniometer'
_diffn_measurement_device_type 'STOE IPDS 2'
_diffn_detector                 'image plate (34 cm diameter)'
_diffn_detector_type           'STOE'
_diffn_detector_area_resol_mean 6.67
_diffn_source                    'sealed X-ray tube, 12 x 0.4 mm long-fine focus'
_diffn_source_voltage           50
_diffn_source_current           45
_diffn_source_power             2.25
_diffn_radiation_type           'Mo K\alpha'
_diffn_radiation_wavelength     0.71073
_diffn_radiation_monochromator  'plane graphite'
_diffn_radiation_polarisn_norm  0
_diffn_radiation_collimation    '0.8 mm diameter, multiple pinhole'

_diffn_measurement_method      'rotation method'
_diffn_measurement_details
; 165 frames, detector distance = 120 mm
;
_diffn_reflns_number            9565
_diffn_reflns_av_unetI/netI     0.0597
_diffn_reflns_av_R_equivalents  0.0603
_diffn_reflns_limit_h_min       -4

```

```

_diffn_reflns_limit_h_max      5
_diffn_reflns_limit_k_min     -17
_diffn_reflns_limit_k_max      14
_diffn_reflns_limit_l_min     -27
_diffn_reflns_limit_l_max      27
_diffn_reflns_theta_min       1.755
_diffn_reflns_theta_max       26.827
_diffn_reflns_theta_full      25.242
_diffn_measured_fraction_theta_max  0.998
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.998
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_max  0.998
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.998
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_max  0.997
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.999
_reflns_number_total          2887
_reflns_number_gt             1769
_reflns_threshold_expression   'I > 2\s(I)'
_reflns_Friedel_coverage      0.678
_reflns_Friedel_fraction_max  0.995
_reflns_Friedel_fraction_full 1.000

```

```
_reflns_special_details
```

```
;
```

Reflections were merged by SHELXL according to the crystal class for the calculation of statistics and refinement.

_reflns_Friedel_fraction is defined as the number of unique Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and systematic absences. Completeness statistics refer to single and composite reflections containing twin component 1 only.

```
;
```

```

_computing_data_collection      ?
_computing_cell_refinement      ?
_computing_data_reduction       ?
_computing_structure_solution   'SHELXT 2018/2 (Sheldrick, 2018)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018)'
_computing_molecular_graphics   ?
_computing_publication_material ?
_refine_special_details

```

```
;
```

Refined as a 2-component inversion twin.

```
;
```

```

_refine_ls_structure_factor_coef  Fsqd
_refine_ls_matrix_type           full
_refine_ls_weighting_scheme      calc
_refine_ls_weighting_details
'w=1/[\s^2^(Fo^2)+(0.0275P)^2] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary     ?
_atom_sites_solution_secondary   ?
_atom_sites_solution_hydrogens   geom
_refine_ls_hydrogen_treatment    constr
_refine_ls_extinction_method     none

```

```

_refine_ls_extinction_coef      .
_refine_ls_abs_structure_details
;
  Refined as an inversion twin.
;
_refine_ls_abs_structure_Flack  -0.009(17)
_chemical_absolute_configuration ?
_refine_ls_number_reflns       2887
_refine_ls_number_parameters    182
_refine_ls_number_restraints    0
_refine_ls_R_factor_all         0.0843
_refine_ls_R_factor_gt         0.0408
_refine_ls_wR_factor_ref        0.0754
_refine_ls_wR_factor_gt        0.0651
_refine_ls_goodness_of_fit_ref  0.943
_refine_ls_restrained_S_all     0.943
_refine_ls_shift/su_max         0.000
_refine_ls_shift/su_mean        0.000

```

```

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_site_symmetry_order
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags_posn
  _atom_site_refinement_flags_adp
  _atom_site_refinement_flags_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
Br1 Br 0.88186(16) 0.71474(5) 0.06236(3) 0.0820(2) Uani 1 1 d . . . . .
N1 N 0.0641(10) 0.5633(3) 0.26097(18) 0.0549(12) Uani 1 1 d . . . . .
F1 F 0.6987(11) 0.5871(3) 0.52028(17) 0.1173(16) Uani 1 1 d . . . . .
O2 O 0.1996(14) 0.3746(3) 0.1587(2) 0.1056(18) Uani 1 1 d . . . . .
C8 C 0.2654(12) 0.6085(4) 0.2199(2) 0.0494(13) Uani 1 1 d . . . . .
O1 O -0.1655(14) 0.4150(3) 0.2681(2) 0.1014(16) Uani 1 1 d . . . . .
C7 C 0.3715(14) 0.7015(3) 0.22110(19) 0.0540(12) Uani 1 1 d . . . . .
H7 H 0.319979 0.744345 0.252463 0.065 Uiso 1 1 calc R U . . .
C15 C 0.2783(12) 0.6868(4) 0.3946(2) 0.0619(15) Uani 1 1 d . . . . .
H15 H 0.239875 0.747068 0.376649 0.074 Uiso 1 1 calc R U . . .
C3 C 0.3480(15) 0.5440(3) 0.1727(2) 0.0556(13) Uani 1 1 d . . . . .
C10 C 0.1471(13) 0.6049(4) 0.3708(2) 0.0531(12) Uani 1 1 d . . . . .
C5 C 0.6393(13) 0.6681(4) 0.1269(2) 0.0575(13) Uani 1 1 d . . . . .
C6 C 0.5605(12) 0.7305(4) 0.1735(2) 0.0602(14) Uani 1 1 d . . . . .
H6 H 0.634858 0.793756 0.173513 0.072 Uiso 1 1 calc R U . . .
C9 C -0.0598(13) 0.6108(4) 0.3158(2) 0.0627(15) Uani 1 1 d . . . . .
H9A H -0.246381 0.580000 0.326250 0.075 Uiso 1 1 calc R U . . .
H9B H -0.099342 0.678784 0.306619 0.075 Uiso 1 1 calc R U . . .
C4 C 0.5353(12) 0.5739(4) 0.1260(2) 0.0608(15) Uani 1 1 d . . . . .

```

```

H4 H 0.589461 0.531255 0.094762 0.073 Uiso 1 1 calc R U . . .
C1 C 0.0058(17) 0.4709(5) 0.2432(3) 0.0709(18) Uani 1 1 d . . . . .
C2 C 0.1944(15) 0.4521(4) 0.1851(3) 0.0700(19) Uani 1 1 d . . . . .
C14 C 0.4668(13) 0.6818(4) 0.4446(3) 0.0706(16) Uani 1 1 d . . . . .
H14 H 0.559057 0.737355 0.459899 0.085 Uiso 1 1 calc R U . . .
C13 C 0.5126(14) 0.5932(6) 0.4707(2) 0.0783(19) Uani 1 1 d . . . . .
C11 C 0.2004(14) 0.5155(4) 0.3993(3) 0.0737(18) Uani 1 1 d . . . . .
H11 H 0.109081 0.459435 0.384592 0.088 Uiso 1 1 calc R U . . .
C12 C 0.3879(19) 0.5097(5) 0.4493(3) 0.0856(19) Uani 1 1 d . . . . .
H12 H 0.427882 0.450057 0.467830 0.103 Uiso 1 1 calc R U . . .

```

```
loop_
```

```

  _atom_site_aniso_label
  _atom_site_aniso_U_11
  _atom_site_aniso_U_22
  _atom_site_aniso_U_33
  _atom_site_aniso_U_23
  _atom_site_aniso_U_13
  _atom_site_aniso_U_12
Br1 0.0801(4) 0.0996(5) 0.0664(3) 0.0126(4) 0.0070(4) 0.0081(5)
N1 0.060(3) 0.046(3) 0.059(2) 0.0022(19) -0.001(2) -0.005(2)
F1 0.141(4) 0.126(3) 0.085(2) 0.004(2) -0.045(3) 0.019(3)
O2 0.152(6) 0.054(3) 0.110(3) -0.025(2) -0.009(3) -0.010(3)
C8 0.052(3) 0.039(3) 0.057(3) 0.004(2) -0.014(2) 0.006(3)
O1 0.125(5) 0.074(3) 0.106(3) 0.009(2) 0.000(3) -0.037(4)
C7 0.060(3) 0.045(3) 0.057(2) -0.002(2) -0.003(3) 0.002(4)
C15 0.068(4) 0.052(4) 0.066(3) 0.004(2) 0.002(3) 0.009(3)
C3 0.065(4) 0.038(3) 0.064(3) -0.005(2) -0.012(3) 0.003(3)
C10 0.045(3) 0.058(3) 0.056(3) 0.004(2) 0.004(3) 0.008(3)
C5 0.054(3) 0.061(3) 0.057(3) 0.004(2) -0.002(3) 0.008(3)
C6 0.065(4) 0.049(3) 0.067(3) -0.002(3) -0.004(3) -0.004(3)
C9 0.055(4) 0.057(3) 0.075(3) 0.005(3) 0.005(3) 0.004(3)
C4 0.063(4) 0.060(4) 0.059(3) -0.010(2) -0.002(3) 0.013(3)
C1 0.083(5) 0.048(4) 0.082(4) 0.008(3) -0.016(3) -0.018(3)
C2 0.086(5) 0.050(4) 0.073(4) -0.005(3) -0.014(3) 0.000(3)
C14 0.075(4) 0.064(4) 0.073(3) -0.009(3) -0.009(3) 0.005(3)
C13 0.083(5) 0.092(5) 0.059(3) 0.000(3) -0.013(3) 0.022(4)
C11 0.087(5) 0.058(4) 0.076(4) 0.008(3) -0.005(3) -0.006(4)
C12 0.113(5) 0.068(4) 0.076(4) 0.020(3) -0.014(5) 0.013(5)

```

```
_geom_special_details
```

```
;
```

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only

used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

```
;
```

```
loop_
```

_geom_bond_atom_site_label_1
_geom_bond_atom_site_label_2
_geom_bond_distance
_geom_bond_site_symmetry_2
_geom_bond_publ_flag
Br1 C5 1.892(5) . ?
N1 C1 1.350(7) . ?
N1 C8 1.417(7) . ?
N1 C9 1.471(6) . ?
F1 C13 1.371(6) . ?
O2 C2 1.208(6) . ?
C8 C7 1.363(7) . ?
C8 C3 1.408(7) . ?
O1 C1 1.216(8) . ?
C7 C6 1.400(7) . ?
C7 H7 0.9300 . ?
C15 C10 1.371(7) . ?
C15 C14 1.385(7) . ?
C15 H15 0.9300 . ?
C3 C4 1.385(8) . ?
C3 C2 1.464(7) . ?
C10 C11 1.395(7) . ?
C10 C9 1.520(7) . ?
C5 C4 1.374(7) . ?
C5 C6 1.376(7) . ?
C6 H6 0.9300 . ?
C9 H9A 0.9700 . ?
C9 H9B 0.9700 . ?
C4 H4 0.9300 . ?
C1 C2 1.547(9) . ?
C14 C13 1.356(8) . ?
C14 H14 0.9300 . ?
C13 C12 1.358(9) . ?
C11 C12 1.381(8) . ?
C11 H11 0.9300 . ?
C12 H12 0.9300 . ?

loop_
_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C1 N1 C8 110.8(5) . . ?
C1 N1 C9 125.0(5) . . ?
C8 N1 C9 124.2(4) . . ?
C7 C8 C3 120.6(5) . . ?
C7 C8 N1 128.6(5) . . ?
C3 C8 N1 110.9(5) . . ?
C8 C7 C6 117.8(5) . . ?
C8 C7 H7 121.1 . . ?
C6 C7 H7 121.1 . . ?

C10 C15 C14 121.5(5) . . ?
C10 C15 H15 119.3 . . ?
C14 C15 H15 119.3 . . ?
C4 C3 C8 120.8(5) . . ?
C4 C3 C2 132.9(5) . . ?
C8 C3 C2 106.3(5) . . ?
C15 C10 C11 118.5(5) . . ?
C15 C10 C9 121.3(5) . . ?
C11 C10 C9 120.2(5) . . ?
C4 C5 C6 120.4(5) . . ?
C4 C5 Br1 120.4(4) . . ?
C6 C5 Br1 119.2(4) . . ?
C5 C6 C7 121.9(5) . . ?
C5 C6 H6 119.1 . . ?
C7 C6 H6 119.1 . . ?
N1 C9 C10 112.4(4) . . ?
N1 C9 H9A 109.1 . . ?
C10 C9 H9A 109.1 . . ?
N1 C9 H9B 109.1 . . ?
C10 C9 H9B 109.1 . . ?
H9A C9 H9B 107.8 . . ?
C5 C4 C3 118.6(5) . . ?
C5 C4 H4 120.7 . . ?
C3 C4 H4 120.7 . . ?
O1 C1 N1 126.0(6) . . ?
O1 C1 C2 127.5(6) . . ?
N1 C1 C2 106.5(5) . . ?
O2 C2 C3 131.3(6) . . ?
O2 C2 C1 123.1(6) . . ?
C3 C2 C1 105.6(5) . . ?
C13 C14 C15 117.9(5) . . ?
C13 C14 H14 121.1 . . ?
C15 C14 H14 121.1 . . ?
C14 C13 C12 123.2(5) . . ?
C14 C13 F1 118.5(6) . . ?
C12 C13 F1 118.3(6) . . ?
C12 C11 C10 120.5(6) . . ?
C12 C11 H11 119.8 . . ?
C10 C11 H11 119.8 . . ?
C13 C12 C11 118.4(5) . . ?
C13 C12 H12 120.8 . . ?
C11 C12 H12 120.8 . . ?

loop_
_geom_torsion_atom_site_label_1
_geom_torsion_atom_site_label_2
_geom_torsion_atom_site_label_3
_geom_torsion_atom_site_label_4
_geom_torsion
_geom_torsion_site_symmetry_1
_geom_torsion_site_symmetry_2
_geom_torsion_site_symmetry_3
_geom_torsion_site_symmetry_4
_geom_torsion_publ_flag

C1 N1 C8 C7 178.0(6) ?
C9 N1 C8 C7 -2.8(8) ?
C1 N1 C8 C3 -0.3(6) ?
C9 N1 C8 C3 178.8(5) ?
C3 C8 C7 C6 0.8(8) ?
N1 C8 C7 C6 -177.4(5) ?
C7 C8 C3 C4 -0.9(8) ?
N1 C8 C3 C4 177.6(5) ?
C7 C8 C3 C2 -179.5(5) ?
N1 C8 C3 C2 -1.0(6) ?
C14 C15 C10 C11 1.8(8) ?
C14 C15 C10 C9 180.0(5) ?
C4 C5 C6 C7 -0.7(8) ?
Br1 C5 C6 C7 177.2(4) ?
C8 C7 C6 C5 -0.1(8) ?
C1 N1 C9 C10 95.8(6) ?
C8 N1 C9 C10 -83.3(6) ?
C15 C10 C9 N1 112.8(5) ?
C11 C10 C9 N1 -69.1(7) ?
C6 C5 C4 C3 0.6(8) ?
Br1 C5 C4 C3 -177.2(4) ?
C8 C3 C4 C5 0.1(8) ?
C2 C3 C4 C5 178.4(6) ?
C8 N1 C1 O1 -177.5(6) ?
C9 N1 C1 O1 3.3(10) ?
C8 N1 C1 C2 1.5(6) ?
C9 N1 C1 C2 -177.7(5) ?
C4 C3 C2 O2 3.6(11) ?
C8 C3 C2 O2 -177.9(7) ?
C4 C3 C2 C1 -176.6(6) ?
C8 C3 C2 C1 1.8(6) ?
O1 C1 C2 O2 -3.3(11) ?
N1 C1 C2 O2 177.7(6) ?
O1 C1 C2 C3 176.9(7) ?
N1 C1 C2 C3 -2.1(6) ?
C10 C15 C14 C13 -1.6(8) ?
C15 C14 C13 C12 1.4(10) ?
C15 C14 C13 F1 180.0(5) ?
C15 C10 C11 C12 -1.8(9) ?
C9 C10 C11 C12 -180.0(6) ?
C14 C13 C12 C11 -1.4(11) ?
F1 C13 C12 C11 -180.0(6) ?
C10 C11 C12 C13 1.6(11) ?

loop_
_geom_hbond_atom_site_label_D
_geom_hbond_atom_site_label_H
_geom_hbond_atom_site_label_A
_geom_hbond_distance_DH
_geom_hbond_distance_HA
_geom_hbond_distance_DA
_geom_hbond_angle_DHA
_geom_hbond_site_symmetry_A
_geom_hbond_publ_flag

C7 H7 O1 0.93 2.48 3.081(7) 122.2 3 yes
C4 H4 F1 0.93 2.49 3.408(6) 171.6 2_664 yes

_refine_diff_density_max 0.280
_refine_diff_density_min -0.279
_refine_diff_density_rms 0.046

_shelx_res_file

;

TITL bmis_a.res in P2(1)2(1)2(1)

shelx.res

created by SHELXL-2018/3 at 20:02:44 on 02-Jun-2021

CELL 0.71073 4.5184 13.7114 21.7702 90.000 90.000 90.000

ZERR 4.00 0.0003 0.0010 0.0021 0.000 0.000 0.000

LATT -1

SYMM 1/2 - X, - Y, 1/2 + Z

SYMM - X, 1/2 + Y, 1/2 - Z

SYMM 1/2 + X, 1/2 - Y, - Z

SFAC C H BR F N O

UNIT 60 36 4 4 4 8

MERG 2

TWIN

MORE -1

EQIV \$1 -x, y+1/2, -z+1/2

HTAB C7 O1_\$1

EQIV \$2 -x+3/2, -y+1, z-1/2

HTAB C4 F1_\$2

FMAP 2

PLAN 5

ACTA

BOND \$H

CONF

LIST 4

L.S. 25

WGHT 0.027500

BASF -0.00902

FVAR 0.52655

BR1 3 0.881857 0.714744 0.062362 11.00000 0.08011

0.09964 =

0.06637 0.01258 0.00703 0.00809

N1 5 0.064107 0.563304 0.260975 11.00000 0.05953

0.04612 =

0.05912 0.00224 -0.00106 -0.00463

F1 4 0.698727 0.587099 0.520279 11.00000 0.14061

0.12627 =

0.08489 0.00393 -0.04475 0.01908

O2 6 0.199572 0.374578 0.158736 11.00000 0.15239

0.05409 =

0.11047 -0.02476 -0.00907 -0.00993

C8 1 0.265354 0.608500 0.219950 11.00000 0.05193

0.03935 =

0.05685 0.00442 -0.01377 0.00554

O1 6 -0.165485 0.415003 0.268065 11.00000 0.12499

0.07379 =

		0.10552	0.00934	-0.00047	-0.03693	
C7	1	0.371465	0.701526	0.221103	11.00000	0.06028
0.04475	=					
		0.05684	-0.00219	-0.00336	0.00213	
AFIX	43					
H7	2	0.319979	0.744345	0.252463	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
C15	1	0.278295	0.686804	0.394555	11.00000	0.06790
0.05236	=					
		0.06556	0.00407	0.00194	0.00944	
AFIX	43					
H15	2	0.239875	0.747068	0.376649	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
C3	1	0.348004	0.543963	0.172680	11.00000	0.06457
0.03812	=					
		0.06405	-0.00453	-0.01226	0.00321	
C10	1	0.147101	0.604913	0.370808	11.00000	0.04505
0.05797	=					
		0.05614	0.00437	0.00405	0.00834	
C5	1	0.639305	0.668109	0.126852	11.00000	0.05419
0.06126	=					
		0.05712	0.00379	-0.00243	0.00842	
C6	1	0.560469	0.730514	0.173545	11.00000	0.06500
0.04853	=					
		0.06704	-0.00172	-0.00409	-0.00375	
AFIX	43					
H6	2	0.634858	0.793756	0.173513	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
C9	1	-0.059753	0.610814	0.315845	11.00000	0.05541
0.05734	=					
		0.07537	0.00534	0.00550	0.00366	
AFIX	23					
H9A	2	-0.246381	0.580000	0.326250	11.00000	-1.20000
H9B	2	-0.099342	0.678784	0.306619	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
C4	1	0.535268	0.573928	0.126004	11.00000	0.06316
0.06042	=					
		0.05869	-0.00961	-0.00219	0.01328	
AFIX	43					
H4	2	0.589461	0.531255	0.094762	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
C1	1	0.005812	0.470937	0.243220	11.00000	0.08349
0.04754	=					
		0.08182	0.00756	-0.01645	-0.01780	
C2	1	0.194406	0.452070	0.185095	11.00000	0.08627
0.05043	=					
		0.07342	-0.00472	-0.01401	-0.00044	
C14	1	0.466827	0.681772	0.444635	11.00000	0.07523
0.06357	=					
		0.07295	-0.00868	-0.00885	0.00541	
AFIX	43					
H14	2	0.559057	0.737355	0.459899	11.00000	-1.20000
AFIX	0					

C13	1	0.512624	0.593194	0.470700	11.00000	0.08348
0.09242 =						
		0.05889	0.00002	-0.01288	0.02235	
C11	1	0.200449	0.515528	0.399329	11.00000	0.08685
0.05793 =						
		0.07639	0.00836	-0.00477	-0.00563	
AFIX	43					
H11	2	0.109081	0.459435	0.384592	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
C12	1	0.387929	0.509723	0.449283	11.00000	0.11279
0.06752 =						
		0.07641	0.02033	-0.01424	0.01291	
AFIX	43					
H12	2	0.427882	0.450057	0.467830	11.00000	-1.20000
AFIX	0					
HKLF	4					

REM bmis_a.res in P2(1)2(1)2(1)
 REM wr2 = 0.0754, GooF = S = 0.943, Restrained GooF = 0.943 for all data
 REM R1 = 0.0408 for 1769 Fo > 4sig(Fo) and 0.0843 for all 2887 data
 REM 182 parameters refined using 0 restraints

END

WGHT 0.0275 0.0000

REM Highest difference peak 0.280, deepest hole -0.279, 1-sigma level
 0.046

Q1	1	0.8587	0.6307	0.0718	11.00000	0.05	0.28
Q2	1	1.1010	0.6643	0.0857	11.00000	0.05	0.23
Q3	1	0.6561	0.6740	0.0468	11.00000	0.05	0.23
Q4	1	1.1356	0.6767	0.0420	11.00000	0.05	0.21
Q5	1	1.0230	0.6409	0.0391	11.00000	0.05	0.19

;

_shelx_res_checksum 90699

Production scientifique

➤ **Publications Internationales**

1. **Belhachemi, M. H. M.**, Benmohammed, A., Saiah, H., Boukabcha, N., Saidj, M., Dege, N., Djaafri, A., & Chouaih, A., (2022). Synthesis, structural determination, molecular docking and biological activity of 1-(4-fluorobenzyl) -5- bromolindolin-2,3-dione. Journal of molecular structure, 133342. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133342.
2. Boukabcha, N., Benmohammed, A., **Belhachemi, M. H. M.**, Goudjil, M., Yahyaoui, S., Megrouss, Y., N., Djaafri, A., Khelloul, N., Benyahlou, Z. D., Djaafri, A., & Chouaih, A., (2023). Spectral investigation, TD-DFT study, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, HOMO-LUMO, chemical reactivity and NLO properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione. Journal of molecular structure, 135492. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135492.
3. Boukabcha, N., Jeyalaxmi, M., **Belhachemi, M. H. M.**, Saravana, K. G., & Azayez, M., (2023). Crystal Growth, Experimental, Theoretical Investigation and Molecular Docking Study of Ammonium p-Toluenesulfonate. Chemical Physics Impact, 100267. DOI: 10.1016/j.chphi.2023.100267.
4. Boudjenane, F. Z., Benyahlou, Z. D., **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Tamer, O., Yahiaoui, S., Atalay, Y., Tarcan, E., & Chouaih, A., (2023). A theoretical investigation on hirshfeld surface, IR., UV–Vis, 1H and 13C NMR spectra, nonlinear optical properties, and in silico molecular docking of an organometallic compound: Dibromobis(1-proline)zinc(II). Computational and Theoretical Chemistry, 114345. DOI: 10.1016/j.comptc.2023.114345.

➤ **Communications Nationales et Internationales**

1. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Chouaih, A., & Benyahlou, Z. D. Synthesis, theoretical and experimental investigations and electronic study of o-nitroacetanilide. Algerian Symposium on Renewable Energy and Materials, ASREM2022, 16-17 March 2022, Medea, Algeria.
2. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N. & Benyahlou, Z. D. A comparative molecular docking study between 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione and piracetam with Human Serum Albumin protein. First International Congress of Innovations in Chemistry for Therapeutic Aims, ICTA2022, 23-24 October 2022, Oum El Bouaghi, Algeria.
3. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Benyahlou, Z. D., & Chouaih, A. Multi-spectroscopic (XRD, FT-IR, 1H and 13C NMR) investigations on 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione and its antihypoxia effect. First International Conference on Applied Chemistry and Renewable Energy, ACREIC2022, 26-28 November 2022, Tebessa, Algeria.

4. **Belhachemi, M. H. M.**, Quantum chemical investigations of 1-benzyl-5-methylindoline-2,3-dione: A potent candidate for nonlinear optical applications. First International Conference on Scientific and Academic Research, ICSAR2022, 10-13 December, Konia, Turkey.
5. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Benyahlou, Z. D., & Chouaih, A. Structural Investigations and Molecular Docking of Isatin Derivative: 1-benzyl-5-methylindoline-2,3-dione, 1st International Conference on Materials Sciences and Technology (MatScience-2022), 13-15 December, Khenchela, Algeria.
6. **Belhachemi, M. H. M.**, Structural determination, DFT study, electrostatic potential, HOMO-LUMO, dipole moment of 1-benzyl-5-methylindoline-2,3-dione and its nonlinear optical behavior using quantum chemical calculations. 4th International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology, EurasianSciEnTech2022, 14-16 December, Ankara, Turkey.
7. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Benyahlou, Z. D., & Chouaih, A. Synthesis, X-ray diffraction, hirshfeld surface and reduced density gradient of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione and its molecular docking. the Hot Topics in Contemporary Crystallography 5 workshop, HTCC5-2023, 16-21 April, Dubrovnik, Croatia.
8. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Benyahlou, Z. D., Ould Rabah, A, & Chouaih, A. Exploring the Reactivity and Biological Activity of Ethyl-2- {[4-Ethyl-5-(Quinolin-8-yloxyMethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-yl]Sulfanyl} Acetate (Q-tsa) through Spectroscopic Characterization, Theoretical Calculations, and Molecular Docking. Le 1^{er} Séminaire National sur les Matériaux pour l'Environnement et le Développement Durable, MEDD-2023, 9 et 10 Mai, Relizane, Algérie.
9. **Belhachemi, M. H. M.**, Boukabcha, N., Benyahlou, Z. D., Ould Rabah, A, & Chouaih, A. Structural Relationship with Nonlinear Optical Properties of an Isatin Derivative. 2nd National Conference on Materials Sciences and Engineering, MSE-2023, December 12 and 13th, Maghnia, Tlemcen, Algeria.

➤ Workshops (Ateliers)

1. International Workshop on Hot Topics in Contemporary Crystallography 5 (HTCC5) held in Sheraton Hotel, April 16-21, 2023, Dubrovnik, Croatia.
2. International Workshop on Structural Resolution by Single Crystal and Powder X-ray Diffraction + Remote Control of Single Crystal X-ray Diffractometer, held at the University of Khenchela, 6-7 November 2022, Khenchela, Algeria.
3. Renewable Energies program as a part of the Algerian American Foundation Summer University 2022, held online from August 26th-28th and September 9th-11th, 2022, Algeria.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

4. Workshop on Computational Materials Chemistry: Molecules, Solids, Nanoparticles and Biological Activity. Centre for Advanced Studies in Computational Chemistry, 15 - 21 August 2022 via online mode, Delhi, India.