



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 الدقيقة والإعلام الآلي
Faculty of Exact Sciences and Computer Science



N° D'ORDRE : 62/2025

THÈSE

En vue de l'obtention du
DIPLÔME DE DOCTORAT EN SCIENCE
Spécialité : **CHIMIE**
Délivrée par :
L'université de Mostaganem

Présentée et soutenue le 08/04/2025 par:

KHEDDAM NARIMANE

**Synthèse, structure et activité biologique du
composé $C_{24}H_{15}O_3N_3F_2S$**

Jury

AMINE HARRANE	Président	Professeur	Université de Mostaganem
MOHAMED SASSI	Examineur	Professeur	Université d'Oran 1
ABDELGHANI BOUCHAMA	Examineur	Directeur de recherche	Centre de recherche (CRAPC)
MAHMOUD BELALIA	Examineur	MCA	Université de Mostaganem
DJILALI MEROUANI	Invité	Professeur	Université de Mostaganem
ABDELKADER CHOUAIIH	Directeur de thèse	Professeur	Université de Mostaganem
AHMED DJAFRI	Co-directeur de thèse	MRA	Centre de recherche (CRAPC)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024/2025

Remercîments

Avant toute chose, je souhaite rendre grâce à « **Allah** », le tout-puissant, pour sa guidance qui a illuminé chaque étape de ce chemin. C'est dans sa bienveillance infinie que j'ai puisé la force nécessaire, le courage face aux épreuves, la persévérance dans l'effort, et la patience pour surmonter les obstacles. Sans sa clémence, cet accomplissement n'aurait pu voir le jour. Que cette œuvre soit le reflet de sa bénédiction et de sa miséricorde.

Ce travail de recherche en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en science, spécialité chimie, a été réalisé sous la direction de monsieur « **Abdelkader Chouaih** », professeur à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, au sein du **Laboratoire de Technologie et Propriétés des Solides (LTPS)**, rattaché à la faculté des sciences et de la technologie. Ce travail a également bénéficié de la codirection de monsieur « **Ahmed Djafri** », maître de recherche au **Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC)**.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma plus sincère et profonde gratitude à monsieur « **Abdelkader Chouaih** », Chef de l'équipe de cristallographie et directeur de cette thèse. Je vous remercie chaleureusement pour le partage généreux de vos vastes connaissances, votre disponibilité sans faille, et votre soutien constant. Votre aide précieuse, votre rigueur intellectuelle, et votre dévouement exemplaire ont été des piliers indispensables à l'aboutissement de ce travail. C'est un honneur de vous avoir eu comme mentor, et je garderai toujours en mémoire l'impact de vos conseils et de votre bienveillance.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à mon Co-encadrant, Monsieur « **Ahmed Djafri** », pour son accompagnement précieux tout au long de la réalisation de cette thèse. Sa guidance constante, son suivi rigoureux du déroulement et de l'exécution de mes travaux, ainsi que sa disponibilité, ont été d'une grande aide. Je lui suis particulièrement reconnaissant pour la confiance qu'il m'a accordée et le temps qu'il a consacré à ma formation. Son soutien indéfectible et ses conseils éclairés ont largement contribué à l'aboutissement de ce projet. Un grand merci pour son engagement, sa patience et son expertise.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à Monsieur « **Amine Harrane** », professeur à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je le remercie chaleureusement pour le temps qu'il a consacré à l'évaluation de mon travail.

Je suis profondément reconnaissante à monsieur « **Mahmoud Belalia** », Maître de conférences classe A à l'université de Mostaganem, d'avoir accepté de faire partie du jury et de participer à la présentation de ce travail.

Je souhaite faire part de ma reconnaissance à monsieur « **Mohamed Sassi** », professeur à l'université d'Oran 1, pour avoir accepté de participer à l'évaluation de cette thèse. Votre engagement et votre soutien dans ce moment important de mon parcours académique me sont d'une grande valeur.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à monsieur « **Abdelghani Bouchama** », directeur de recherche et le chef service commun de la recherche du plateau technique d'analyses physico-chimiques à Mostaganem. Je vous remercie pour l'opportunité que vous m'avez offerte de travailler au sein de ce plateau et de réaliser des analyses qui ont été déterminantes pour l'avancement de ma recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à monsieur « **Djilali Merouani** », professeur à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour avoir accepté avec bienveillance mon invitation à participer à ma soutenance de thèse.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements aux membres du **Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée (LSOA)** de l'université d'Oran 1, qui ont collaboré à la réalisation de ce travail. Leur contribution inestimable à la synthèse des matériaux exploités dans cette thèse a joué un rôle déterminant.

Enfin, je souhaite adresser mes remerciements aux membres du laboratoire LTPS, en particulier aux docteurs « **Merzouk Saidj** » et « **Rachida Rahmani** », pour leur soutien indéfectible, leur partage de connaissances et leur contribution essentielle à la réussite de ce travail.

Dédicace

À la mémoire de mes grands-parents, dont l'amour et la sagesse m'accompagnent toujours.

À mon époux et à mes enfants, pour leur amour inconditionnel et leur soutien précieux.

À mes parents, et mes frères, pour leur patience, leur amour et leur soutien constant tout au long de mon parcours.

À mon adorable tante, et sa fille pour son affection et son encouragement constant.

À mes amies, pour leur présence et leur soutien indéfectible, qui ont rendu ce voyage encore plus significatif.

À tous ceux qui occupent une place précieuse dans mon cœur,

À ceux qui m'ont offert leur soutien, de près ou de loin,

Par leurs gestes, leurs mots, ou leur présence silencieuse,

Cette œuvre leur est dédiée, avec toute ma gratitude.

"La recherche de la connaissance est un devoir pour chaque musulman, homme ou femme. Celui qui persévère dans cette quête, malgré les difficultés, atteindra la vérité."

Al-Ghazali

طلب العلم فريضة على كل مسلم،
رجلاً كان أو امرأة. ومن يثابر في
هذه المسيرة، رغم الصعوبات، سيصل
«إلى الحقيقة»

الغزالي

"The pursuit of knowledge is an obligation for every Muslim, whether man or woman. Whoever perseveres in this journey, despite the difficulties, will attain the truth."

Al-Ghazali

SOMMAIRE

Introduction générale		01
Références		05
Chapitre I : Thiazoles et thiazolidinones : revue bibliographique		
I	Généralités sur les thiazoles et leurs dérivés	08
II	Propriétés de thiazoles	08
II.1	Propriétés physiques	09
II.2	Propriétés chimiques	10
III	Applications des dérivés thiazoliques	11
IV	Chimie du thiazole	14
V	Approche de synthèse de dérivé thiazolique	15
VI	Les thiazolidinones	17
VI.1	Réactivité de la thiazolidinone	18
VI.2	Domaines d'application des thiazolidinones	21
VII	Conclusion	24
	Références	25
Chapitre II : Techniques de caractérisation et approches de la chimie quantique en DFT		
I	Introduction	34
II	Techniques expérimentales d'analyse spectroscopique	35
II.1	Spectroscopie vibrationnelle infrarouge	35
II.2	Spectroscopie UV-Visible	37
II.3	Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	38
II.4	Analyse par diffraction des rayons X	40
II.4.1	Interaction des rayons X avec la matière	40
II.4.2	Loi de Bragg	42
II.4.3	Facteur de structure	43
II.4.4	Facteur de diffusion atomique	43
II.5	Concepts théoriques sur la résolution et l'affinement de la structure	44
II.5.1	Théorie de la résolution structurale	44
II.5.2	Théorie d'affinement structurale	46
II.6	Empilement moléculaire cristallin	50
II.6.1	Empilement compact	50
II.6.2	Empilement hexagonal compact	51
II.6.3	Empilement cubique a faces centrées	51
II.6.4	Empilement cubique a corps centré	52
II.7	Approches de calcul en chimie quantique	52
II.7.1	L'équation de Schrödinger	53
II.7.1.1	Approximation de Born-Oppenheimer	54
II.7.1.2	Méthode de Hartree-Fock	54
II.7.1.3	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	55
I.7.1.4	Les orbitales naturels de liaison (NBO)	62
III	Conclusion	63
	Références	64
Chapitre III : Synthèse et caractérisation de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S		
I	Introduction	67
II	Presentation du (2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one (F2NTh)	67
III	Synthèse de la (2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one (F2NTh)	68

III.1	Protocole de synthèse	68
IV	Caractérisation spectroscopique du F2NTh	70
IV.1	Équipements de caractérisation spectroscopique employés	70
IV.2	Résultats spectroscopiques	70
IV.3	Discussion des résultats	70
V	Détermination de structure par diffraction des rayons X	72
V.1	Critères de choix du monocristal pour la détermination de structure	73
V.2	Collecte des intensités de diffraction	74
V.3	Détermination et calcul du nombre de molécules Z par maille cristalline	75
V.4	Détermination du groupe d'espace	75
VI	Description, résolution et affinement de la structure moléculaire de F2NTh	77
VI.1	Résolution par le programme SHELXS	79
VI.2	Affinement de la structure de C ₂₄ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₃ S par SHELXL	84
VI.2.1	Programme SHELXL	84
VI.2.2	Programmes de visualisation de la structure	86
VII	Conclusion	87
	Références	88

Chapitre IV : Analyse structurale et étude spectroscopique : Approche combinée DRX et DFT

I	Introduction	90
II	Modélisation moléculaire	90
III	Analyse structurale du composé C ₂₄ H ₁₅ O ₃ N ₃ F ₂ S	91
III.1	Discussions des résultats	92
III.2	Analyse de la corrélation des résultats expérimentaux et théoriques	94
IV	Liaison hydrogène et empilement moléculaire	96
V	Analyse spectroscopique	98
V.1	Spectroscopie infra rouge	98
V.1.1	Vibrations des noyaux aromatiques	99
V.1.2	Vibrations du groupement nitro (NO ₂)	100
V.1.3	Vibrations carbone–oxygène	100
V.1.4	Vibrations carbone–soufre	100
V.1.5	Vibrations carbone–azote	100
V.1.6	Vibrations carbone-fluor	101
V.2	Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	101
V.3	Spectroscopie UV-visible	107
VI	Conclusion	109
	Références	111

Chapitre V : Propriétés Physico-chimiques, structurales et électroniques de la molécule C₂₄H₁₅O₃N₃F₂S

I	Introduction	116
II	Analyse des interactions intermoléculaires par la surface Hirshfeld	116
II.1	Calcul de la surface Hirshfeld	116
II.2	Propriétés de surface	117
II.2.1	Calcul des distances de et di	117

II.2.2	Caractéristiques des surfaces d_{norm}	118
II.2.3	La surface de courbure et l'indice de forme	119
II.3	Description de l'empreinte 2D de la surface Hirshfeld	120
II.4	Discussion des résultats de la surface Hirshfeld et la cartographie bidimensionnelle 2D	121
III	Analyse du gradient de densité réduite NCI-RDG	124
IV	Réseaux énergétiques tridimensionnels et énergie d'interaction	126
V	Orbitales moléculaires frontières et analyse de la densité d'état	131
VI	Descripteurs de réactivité chimique globale et locale	134
VI.1	Descripteurs de réactivité chimique globale	134
VI.2	Les indices de Fukui	136
VII	Analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	138
VIII	Analyse de la charge atomique de la population (MPA, NPA, MC5, ESP)	139
IX	Orbitales naturels de liaisons (NBO)	142
X	Propriétés thermodynamiques	143
XI	Conclusion	145
	Références	147

Chapitre VI : Relation structure- activité : activité biologique et application ONL du composé $C_{24}H_{15}O_3N_3F_2S$

I	Introduction	157
II	Effets optiques non linéaires	157
II.1	Aspects importants et propriétés de l'optique non linéaire	157
II.1.1	Polarisation et l'optique non linéaire	158
II.1.2	Polarisabilité	159
II.1.3	Moment dipolaire	159
II.1.4	Première hyperpolarisabilité	159
II.1.5	Seconde hyperpolarisabilité	160
II.1.6	Troisième hyperpolarisabilité	160
II.1.7	Quatrième hyperpolarisabilité	160
II.1.8	Coefficient de non linéarité	160
II.1.9	Doublage de fréquence	161
II.2	Différences clés entre l'optique non linéaire et l'optique linéaire	151
II.3	Aspects importants et propriétés de l'optique non linéaire	164
II.3.1	Propriétés statiques de l'ONL	166
II.3.2	Propriétés ONL dynamiques	167
III	Analyse de l'activité biologique via l'amarrage (Docking) moléculaire	168
III.1	Principes du Docking Moléculaire	169
III.2	Types de Docking	170
III.3	Programmes utilisés pour le docking moléculaire	171
III.4	Applications du docking moleculaire	172
III.4.1	Conception de médicaments	172

III.4.2	Biologie structurale	172
III.4.3	Découverte de nouveaux ligands	172
III.4.4	Bioremédiation (remédiation environnementale)	173
III.5	Investigation In silico des propriétés du F2NTh	173
III.5.1	Analyse prédictive de la toxicité du F2NTh	173
III.5.2	Étude de l'activité biologique via l'analyse des interactions Ligand-Protéine par Docking moléculaire	177
III.5.2.1	Prédiction de l'activité biologique en utilisant le PASS	177
III.5.2.2	Leucémie à cellules myéloïdes-1 (Mcl-1)	179
III.5.2.3	Choix de la protéine	180
III.5.2.4	Préparation du ligand et de la cible	181
III.5.2.5	Application de l'amarrage moléculaire et discussion des résultats	181
IV	Conclusion	185
	Références	187
<hr/> Conclusion générale et perspectives		193
<hr/> Annexe		
<hr/>		

Liste des figures et schémas

Introduction	
Figure 1. Formule développée de la molécule F2NTh.	2
Chapitre I : Thiazoles et thiazolidinones : revue bibliographique	
Figure I.1. Structure du cycle thiazolique pentagonal et ses dérivés.	9
Figure I. 2. Les formes limites de résonance du thiazole.	11
Figure I. 3. Équilibre tautomérique du thiazole.	11
Figure I. 4. Propriétés amphiphiles du thiazole.	15
Schéma I. 1. Synthèse de Hantzsch.	16
Schéma I. 2. Synthèse de Cook-Heilbron.	16
Schéma I. 3. Synthèse de Robinson-Gabriel.	16
Schéma I. 4. Synthèse par réduction du méthylthio-thiazole.	16
Schéma I. 5. Synthèse à partir des thiosemicarbazones et α -bromocétones sous radiation Micro-onde.	17
Schéma I. 6. Synthèse de dérivés thiazoliques substitués par photo-cyclisation.	17
Figure I. 5. Les différentes formes de la thiazolidinone.	18
Figure I. 6. Principales réactions impliquant les 4-thiazolidinones.	18
Schéma I. 7. Exemple de la réaction d'oxydation des 4-thiazolidinones.	19
Schéma I. 8. Réaction d'alkylation des 4-thiazolidinones.	19
Schéma I. 9. Réaction de Knoevenagel des thiazolidin-4-ones.	20
Schéma I. 10. Exemple de réaction de thionation des 4-thiazolidinones.	21
Figure I. 7. Exemples de molécules à intérêt et applications biologique et pharmacologique.	22
Figure I. 8. Synthèse de dérivés de thiazolidinone assistée par photocatalyse sous lumière visible.	24
Chapitre II : Techniques de caractérisation et approches de la chimie quantique en DFT	
Figure II. 1. Les différents modes de vibration moléculaire.	37
Figure II. 2. Principe de spectroscopie UV-Visible.	38
Figure II. 3. Spectromètre RMN Bruker 300 MHz (a : à gauche) et schéma de son cryo-aimant supraconducteur (b : à droite).	39
Figure II. 4. Principe de production des rayons X et leur interaction avec la matière.	42
Figure II. 5. Réflexion des rayons X par des plans réticulaires espacés d'une distance d .	42
Figure II. 6. Facteur de structure en fonction des facteurs de diffusion atomique.	44
Figure II. 7. Empilement compact des plans dans le réseau CFC.	51
Figure II. 8. Empilement ABAB dans une structure hexagonale compacte	51
Figure II. 9. Empilement cubique à faces centrées.	52
Figure II. 10. Empilement cubique centré	52
Chapitre III : Synthèse et caractérisation de la molécule $C_{24}H_{15}N_3O_3F_2S$	
Figure III. 1. Formule topologique de la molécule F2NTh.	68

Schéma III. 1. Voie de synthèse de la molécule F2NTh.	69
Figure III. 2. Aspect physique et couleur de la molécule C ₂₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ F ₂ S.	69
Figure III. 3. A gauche image de diffraction d'un monocristal sous rayons X, à droite microscope à lumière polarisée utilisé dans le choix approprié du monocristal.	74
Figure III. 4. Dispositif expérimental du diffractomètre Nonius Kappa CCD.	74
Figure III. 5. Présentation du groupe d'espace P2 ₁ /c et le système cristallin monoclinique.	76
Figure III. 6. Les principales étapes de détermination de la structure d'un composé à partir d'une analyse DRX sur monocristal.	79
Figure III. 7. Modèle du « <i>fichier.ins</i> » utilisé pour l'exécution du programme SHELXS	82
Figure III. 8. Schéma d'exécution du programme SHELXS.	83
Figure III. 9. Structure de la molécule F2NTh obtenu après résolution.	83
Figure III. 10. Schéma d'exécution du programme SHELXL.	84
Figure III. 11. Figures montrant la diminution de la valeur du facteur de reliabilité <i>R</i> en fonction des instructions ajoutées dans les étapes d'affinement.	86
Figure III. 12. Structure 3D de la molécule F2NTh obtenue par DRX	87
Chapitre IV : Analyse structurale et étude spectroscopique : Approche combinée DRX et DFT	
Figure IV. 1. Structure 3D de la F2NTh calculée en utilisant les fonctionnelles B3LYP (A) et CAM-B3LYP(B) avec la base de calcul 6-311 G (d,p).	91
Figure IV. 2. Graphe de corrélation des paramètres géométriques expérimentaux et calculés pour la molécule F2NTh	95
Figure IV. 3. Superposition des deux structures obtenues par DRX et optimisée par la méthode DFT/B3LYP(A) et DFT/CAM-B3LYP (B)	96
Figure IV. 4. Empilement cristallin de F2NTh dans la cellule unitaire	98
Figure IV. 5. Spectres FT-IR expérimentaux et théoriques de F2NTh.	101
Figure IV. 6. Spectre RMN expérimentale du proton (¹ H) de la molécule F2NTh.	104
Figure IV. 7. Spectre RMN expérimentale du carbone 13 (¹³ C) de la molécule F2NTh.	105
Figure IV. 8. Spectre RMN théorique du proton (¹ H) de la molécule F2NTh calculé par la B3LYP/6-311 G (d,p)	105
Figure IV. 9. Spectre RMN théorique du carbone 13 (¹³ C) de la molécule F2NTh calculé par la B3LYP/6-311 G (d,p).	106
Figure IV. 10. Spectre RMN théorique du proton (¹ H) de la molécule F2NTh calculé par la CAM-B3LYP/6-311 G (d,p).	106
Figure IV. 11. Spectre RMN théorique du carbone 13 (¹³ C) de la molécule F2NTh calculé par la CAM-B3LYP/6-311 G (d,p).	107
Figure IV. 12. Spectres UV-Vis expérimentaux et théoriques pour F2NTh.	108

Chapitre V : Propriétés Physico-chimiques, structurales et électroniques de la molécule $C_{24}H_{15}N_3O_3F_2S$	
Figure V. 1. Illustration des distances <i>de</i> et <i>di</i> .	118
Figure V. 2. Représentation d_{norm} de la Surface Hirshfeld	119
Figure V. 3. Surfaces d_{norm} , courbure et indice de forme pour F2NTh.	120
Figure V. 4. Carte SH moléculaire montrant les interactions intermoléculaires de F2NTh.	123
Figure V. 5. Tracés de l'empreinte 2D pour F2NTh révélant la contribution de chaque interaction a la SH total.	123
Figure V 6. Densité de dispersion et tracés d'isosurface 2D montrant les interactions faibles et fortes de F2NTh.	125
Figure V. 7. Réseaux énergétiques calculés pour la F2NTh : (1) énergie de Coulomb, (2) énergie de dispersion, (3) énergie totale, et (4) diagrammes d'énergie totale.	130
Figure V. 8. Diagramme HOMO et LUMO de F2NTh établi par la fonctionnelle B3LYP et la base de calcul 6-311 G (d,p).	133
Figure V. 9. Diagramme DOS partiel de F2NTh utilisant la fonctionnelle/base B3LYP/6-311G (d, p).	134
Figure V. 10. Carte MEP du composé F2NTh calculée à l'aide de la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311 G (d,p).	139
Figure V. 11. Représentation graphique en 3D de l'attribution des charges MPA, ANP, MC5 et ESP aux atomes de F2NTh.	141
Figure V. 12. Courbe d'évolution des propriétés thermodynamiques de F2NTh en fonction de la température en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP/6-311 G (d,p).	145
Chapitre VI : Relation structure- activité : activité biologique et application ONL du composé $C_{24}H_{15}N_3O_3F_2S$	
Figure VI. 1. Effet du champ électrique E sur la déformation du nuage électronique par interaction de Debye.	158
Figure VI. 2. Image illustrant la polarisabilité d'une molécule non polaire.	159
Figure VI. 3. Représentation schématique du principe de génération de seconde harmonique.	161
Figure VI. 4. Direction du moment dipolaire du composé F2NTh.	167
Figure VI. 5. (a) Image représentant l'amarrage moléculaire d'un ligand à un récepteur protéique pour produire un complexe (b) Schéma de présentation de la méthode docking	169
Figure VI. 6. Modélisation et Scoring des interactions protéine-ligand : vers le complexe idéal.	170
Figure VI. 7. Box d'interaction site actif de la protéine-ligand en utilisant le programme Autodock.	171
Figure 8. (a) Résultats de la prédiction de la toxicité orale pour le composé F2NTh. (b) Analyse prédictive des effets toxiques potentiels du composé F2NTh sur divers types de toxicités et voies de signalisation, avec des probabilités associées aux	177

prédictions. (c) présente une comparaison entre le composé étudié et les composés d'un ensemble de données de référence.	
Figure VI. 9. Rôle de Mcl-1 dans la régulation de processus cellulaires	180
Figure VI. 10. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D entre le ligand et la protéine cible 6qfq.	183
Figure VI. 11. Meilleure position en 3D du F2NTh dans le site actif catalytique de la protéine cible.	184

Liste des tableaux

Chapitre I : Thiazoles et thiazolidinones : revue bibliographique	
Tableau I. 1. Exemples de dérivés de thiazoles, leur mode de synthèse et leurs applications dans différents domaines.	11
Chapitre III : Synthèse et caractérisation de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S	
Tableau III. 1. Conditions expérimentales et détails de l'analyse aux rayons X pour F2NTh.	
Tableau III. 2. Les coordonnées fractionnelles des atomes (x, y, z) avec leurs facteurs de température isotrope équivalent (U _{iso}).	Annexe
Tableau III. 3. Paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule C ₂₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ F ₂ S.	Annexe
Chapitre IV : Analyse structurale et étude spectroscopique : Approche combinée DRX et DFT	
Tableau IV. 1. Longueurs de liaisons (Å) calculées par la méthode DFT (B3LYP et CAM B3LYP) et ceux obtenus par diffraction des rayons X.	Annexe
Tableau IV. 2. Angles de valence (°) calculées par la méthode DFT (B3LYP et CAM-B3LYP) et ceux obtenus par diffraction des rayons X.	Annexe
Tableau IV. 3. Angles de torsion (°) calculées par la méthode DFT (B3LYP et CAM-B3LYP) et ceux obtenus par diffraction des rayons X.	Annexe
Tableau IV. 4. Liaisons hydrogène du composé C ₂₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ F ₂ S obtenues par DRX	97
Tableau IV. 5. Nombre d'ondes expérimentales et calculées (cm ⁻¹) de F2NTh	Annexe
Tableau IV. 6. Déplacements chimiques isotropes (ppm) expérimentaux et calculés en RMN ¹ H et ¹³ C en utilisant B3LYP et la CAM-B3LYP en utilisant la base 6-311G (d,p) pour F2NTh	103
Tableau IV. 7. Transitions électroniques calculées par la méthode TD-DFT (contribution OM ≥ 10%)	109
Chapitre V : Propriétés Physico-chimiques, structurales et électroniques de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S	
Tableau V. 1. Les valeurs standards des facteurs d'échelle déterminés par la méthode CE-B3LYP/6-31G (d,p) et les contributions à l'énergie totale du réseau pour la molécule F2NTh	128
Tableau V. 2. Énergies d'interaction (kJ/mol) associés aux opérations de symétrie et codage couleur de la cartographie des interactions cristallines.	129
Tableau V. 3. Descripteurs de réactivité globaux calculés pour le composé	136

F2NTh calculés par B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311G (d,p).	
Tableau V. 4. Descripteurs de réactivité locale calculés par B3LYP/6-311G (d, p) pour F2NTh	Annexe
Tableau V. 5. Charges atomiques calculées par les modèles MPA, ANP, ESP et MC5 pour F2NTh	Annexe
Tableau V. 6. Résultats de l'analyse des interactions électroniques de la molécule F2NTh à l'aide de la théorie des perturbations du second ordre et de la matrice de Fock	Annexe
Tableau V. 7. Paramètres thermodynamiques de F2NTh calculés à 298,15 K dans l'état fondamental	Annexe
Tableau V.8. Paramètres thermodynamiques calculés pour F2NTh à différentes températures	Annexe
Chapitre VI : Relation structure- activité : activité biologique et application ONL du composé C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S	
Tableau VI. 1. Différences majeures entre l'optique linéaire et non linéaire	163
Tableau VI. 2. Paramètres ONL statiques calculés pour F2NTh (μ , Debye, $\langle\alpha\rangle$ et $\Delta\alpha$, $\times 10^{-24}$ esu, β_{tot} , $\times 10^{-30}$ esu, γ , $\times 10^{-36}$ esu) par les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP/ 6-311 G (d,p)	Annexe
Tableau VI. 3. Paramètres ONL dynamiques calculés pour F2NTh ($\langle\alpha\rangle$ et $\Delta\alpha$, $\times 10^{-24}$ esu ; β_{tot} , $\times 10^{-30}$ esu ; γ , $\times 10^{-36}$ esu), ($\omega = 911.3$ nm)	Annexe
Tableau VI. 4. Prédiction des activités biologiques du composé F2NTh via PASS	178
Tableau VI. 5. Affinité énergétique (Kcal/mol) et constante d'inhibition (μ M) du composé F2NTh	183
Tableau VI. 6. Distances et types d'interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la F2NTh et de la protéine cible (PDB ID : 6qfq)	185

Liste des abréviations

FDA	L'agence fédérale américaine responsable de la réglementation et de la supervision des aliments, des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux.
IARC	L'Agence internationale de recherche sur le cancer.
OMS	L'Organisation mondiale de la santé.
F2NTh	(2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one.
B3LYP	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr.
CAM-B3LYP	Coulomb-Attenuating Method B3LYP.
DRX	Diffraction des Rayons X.
IR	Infrarouge.
RMN	Raisonnance magnétique nucléaire.
DFT	Density Functional Theory.
TD-DFT	Time-Dependent Density Functional Theory.
FMO	Frontier Molecular Orbital.
MEP	Molecular Electrostatic Potential.
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
RDG	Reduced Density Gradient.
NBO	Natural Bond Orbitals.
ONL	Optique Nonlinéaire.
GGA	Generalized Gradient Approximation.
STO	Slater Type Orbital.
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals.
LDA	Local Density Approximation.
PED	Potential Energy Distribution.
SH	Surface Hirshfeld.
GCRD	Global chemical reactivity descriptors.
MPA	Mulliken Population Analysis
NPA	Natural Population Analysis

Introduction générale

Les molécules organiques hétérocycliques occupent une place essentielle dans de nombreuses applications, notamment en biologie, dans l'industrie pharmaceutique et médicale, ainsi que dans les domaines de l'agrochimie, des sciences des matériaux et de la nanotechnologie [1,2].

Récemment, les hétérocycles organiques suscitent un intérêt scientifique croissant en raison de leur potentiel prometteur dans les domaines de l'optique non linéaire (ONL) et du photovoltaïque [3,4]. Cet engouement s'explique par leur influence significative dans des applications variées, notamment le traitement des signaux, la communication optique [5], la génération de seconde harmonique, les technologies laser [6], la modulation de l'indice de réfraction, la commutation optique [7], ainsi que la limitation de puissance optique [8].

Les matériaux optiques non linéaires (ONL) incluent les molécules organiques, les polymères et les cristaux inorganiques, avec la thiazolidinone et ses dérivés offrant un fort potentiel applicatif. Outre leurs remarquables propriétés optiques non linéaires, ces molécules présentent également une large gamme d'activités biologiques [9], comprenant des effets anticancéreux [10], analgésiques et anti-inflammatoires [11], ainsi qu'antimicrobiens et antiparasitaires [12]. Elles possèdent aussi des propriétés antivirales [13], anti-convulsivantes [14], antidiabétiques [15] et anti-VIH [16]. Leur structure électronique unique confère à ces composés un potentiel biologique substantiel [17].

De nombreuses études ont démontré que la présence d'hétéroatomes au sein de ces molécules influence directement leurs propriétés structurales [18], électroniques et optiques, y compris les phénomènes de transfert de charge se produisant dans l'ensemble du système conjugué des thiazolidinones [19]. Les hétéroatomes présentent dans la molécule de thiazolidinone constituent le site privilégié d'attaque électrophile lorsqu'ils sont dans un état d'hybridation sp^3 , et le site d'attaque nucléophile lorsqu'ils sont en état d'hybridation sp^2 [20]. La densité électronique élevée autour de ces hétéroatomes favorise la formation de liaisons intermoléculaires, contribuant ainsi à la stabilité globale et à la résistance de la molécule. Cette densité électronique accrue renforce la réactivité de l'hétéroatome, rendant la molécule prometteuse pour les dispositifs électroniques et optiques.

Dans le but d'étudier l'influence du fluor, élément le plus électronégatif, ainsi que les effets inductifs, et mésomères du groupement nitro (NO_2), nous avons synthétisé le dérivé (2Z,5Z)-3-(4-fluorophényl)-2-(4-fluorophénylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophényl)allylidène)thiazolidin-4-one, de la formule chimique $C_{24}H_{15}N_3O_3F_2S$ (F2NTh) (**Figure 1**).

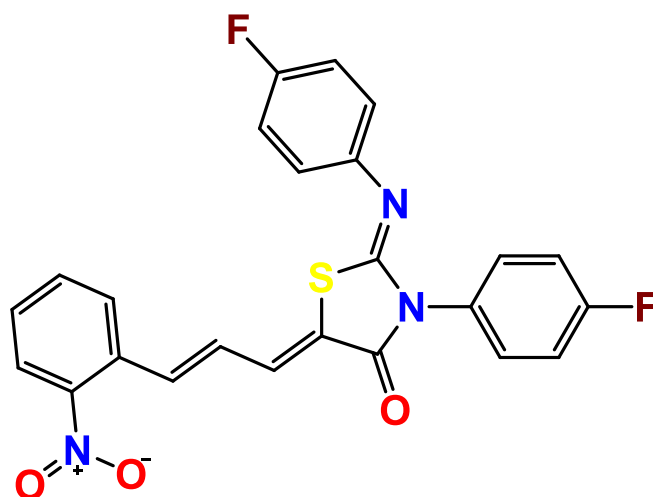


Figure 1. Formule développée de la molécule F2NTh.

Ce dernier a été caractérisé à l'aide de techniques expérimentales telles que la diffraction des rayons X sur monocristal (DRX), la spectroscopie FT-IR, la RMN du proton et du carbone-13, ainsi que la spectroscopie UV-visible. Par ailleurs, nous avons réalisé des calculs de chimie quantique sur la molécule étudiée afin de vérifier l'existence d'une corrélation appropriée entre sa structure et son activité. L'étude théorique a été réalisée à l'aide de la méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant les fonctionnelles hybrides à trois paramètres Becke-Yang-Parr (B3LYP) et la fonctionnelle atténuée par Coulomb-B3LYP (CAM-B3LYP), avec la base 6-311G (d,p). Il est bien connu que la fonctionnelle B3LYP est largement employée dans la littérature en chimie quantique aujourd'hui [21], fournissant généralement des résultats plausibles [22]. Cette fonctionnelle a été utilisée dans plusieurs travaux [23], où, dans certains cas, il a été impossible de reproduire avec précision les spectres calculés par rapport aux spectres expérimentaux. Dans ce contexte, la fonctionnelle CAM-B3LYP, qui est une version améliorée et distincte de B3LYP [24], a permis d'optimiser l'étude de certains paramètres, notamment les paramètres géométriques et les spectres UV-visible. La fonctionnelle CAM-B3LYP, intègre une correction post-Hartree-Fock basée sur la théorie du couplage de Clusters, offrant une meilleure prise en compte des effets de corrélation électronique. Elle se distingue par sa précision accrue dans la description des forces de dispersion et des interactions faibles, telles que les interactions de Van der Waals [25].

À la suite de l'analyse structurale, divers paramètres associés à la structure tridimensionnelle de F2NTh ont été identifiés et déterminés. Nous avons réalisé une analyse de surface Hirshfeld, ainsi que des graphiques d'empreinte 2D, afin de visualiser et de comprendre la contribution relative des différents contacts au sein de la structure cristalline. Pour explorer la nature des interactions de Van der Waals, en tant qu'interactions répulsives qu'attractives,

nous avons utilisé l'analyse du gradient de densité réduite (RDG). Pour compléter les résultats expérimentaux et mieux comprendre les propriétés électroniques, structurales et optiques de la molécule, les énergies des orbitales HOMO et LUMO (la plus haute orbitale moléculaire occupée et la plus basse orbitale moléculaire vide) ont été calculées afin de confirmer le transfert de charge au sein de la molécule. Nous avons également calculé les propriétés thermodynamiques ainsi que les descripteurs de réactivité chimique, globaux et locaux. Les charges atomiques ont été évaluées à l'aide de quatre modèles différents : les charges de Mulliken (MPA), l'analyse de la population naturelle (NPA), les charges de Hirshfeld (MC5), et les charges de Merz-Kollman (ESP). Cette étude comparative des charges atomiques a permis d'interpréter de manière plus précise le comportement nucléophile et électrophile de la molécule, tout en identifiant les sites moléculaires les plus actifs pour prédire les interactions et réactions potentielles de F2NTh. Enfin, nous avons confirmé le potentiel de notre molécule dans le domaine de l'optique non linéaire (ONL) en calculant le moment dipolaire (μ), la polarisabilité moyenne (α), l'hyperpolarisabilité du premier ordre (β), et l'hyperpolarisabilité du second ordre (γ) à l'aide des fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311G (d,p). En outre, nous avons réalisé une étude *in silico* sur notre molécule en utilisant des logiciels de modélisation moléculaire et des méthodes de chimie quantique.

Cette thèse est organisée en six chapitres, chacun apportant une contribution essentielle à notre compréhension des propriétés et des applications des nouveaux matériaux organiques dérivés de thiazoles. Le premier chapitre offre un aperçu complet de la synthèse, de la réactivité et des dérivés des thiazoles, tout en explorant leurs applications variées. Il présente une analyse approfondie des méthodes de synthèse des thiazoles, de leur réactivité et des facteurs influençant ces propriétés, tout en mettant en évidence leur potentiel dans des domaines tels que la pharmacie, et la science des matériaux.

Le deuxième chapitre explore les principes théoriques des rayons X, leur évolution historique et leurs propriétés clés. Il examine également leurs applications et avancées technologiques, en mettant en évidence leur importance en recherche scientifique. Ce chapitre aborde aussi les méthodes de chimie quantique utilisées dans cette étude pour comprendre le comportement atomique et moléculaire, offrant un aperçu des approches théoriques et des techniques de calcul appliquées à l'équation de Schrödinger pour des systèmes complexes.

Le troisième chapitre se concentre sur la synthèse et la caractérisation du composé F2NTh. Il détaille la synthèse de la molécule et détermine sa structure à l'aide de la diffraction des rayons X. Ce chapitre présente les techniques expérimentales utilisées, en particulier la diffraction des rayons X sur monocristal (DRX), et explique les étapes du processus, de la

collecte des spectres au traitement des données. Enfin, il analyse les méthodes d'affinement et de résolution de la structure tridimensionnelle à partir des données de DRX et présente les premières structures obtenues.

Le quatrième chapitre présente les résultats de nos calculs théoriques réalisés par la méthode DFT, comparés aux données expérimentales obtenues par diffraction des rayons X (DRX). Cette comparaison inclut une analyse des paramètres géométriques, tels que les longueurs les angles de liaison, ainsi que les angles dièdres, montrant une meilleure cohérence avec la fonctionnelle CAM-B3LYP par rapport à la B3LYP. Les interactions de liaison hydrogène et l'empilement moléculaire, importants pour la stabilisation de la structure cristalline, ont également été étudiés, confirmant les motifs structuraux observés par DRX. Une comparaison des résultats théoriques et expérimentaux des techniques de caractérisation (FT-IR, RMN, UV-visible) a validé la structure de la molécule, renforcée par une superposition des spectres théoriques et expérimentaux.

Le cinquième chapitre présente une étude approfondie des propriétés moléculaires de la molécule. Cette analyse inclut l'étude de la surface de Hirshfeld et de ses empreintes 2D, l'analyse NCI-RDG, ainsi que l'énergie de réseau pour caractériser les interactions intermoléculaires. Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO, le spectre de densité des états électroniques (DOS), et la cartographie du potentiel électrostatique (MEP) ont été analysés pour évaluer la stabilité et les propriétés électroniques. L'étude a aussi abordé les facteurs de stabilité et de réactivité (GCRD) et les charges atomiques calculées par différentes méthodes (Mulliken, NPA, Hirshfeld, MC5, NBO). Enfin, une évaluation des propriétés thermodynamiques a complété l'analyse, fournissant des informations supplémentaires sur la stabilité et le comportement énergétique de la molécule.

Le sixième chapitre est consacré à l'application potentielle de la molécule dans l'optique non linéaire, domaine axé sur la manipulation des ondes lumineuses pour générer de nouvelles fréquences et longueurs d'onde, avec des applications prometteuses en télécommunications, photonique et technologies laser. Une analyse *In silico* par Docking moléculaire a été réalisée pour étudier les interactions de la molécule F2NTh avec des protéines spécifiques, fournissant des informations sur ses affinités de liaison et sa sélectivité vis-à-vis de cibles biologiques.

La dernière partie de cette thèse présente une conclusion générale résumant les principaux résultats et contributions scientifiques. Elle propose également des perspectives pour des travaux futurs, en suggérant des pistes d'approfondissement et des applications potentielles afin d'élargir les implications de cette recherche dans les domaines de la chimie moléculaire, de l'optique non linéaire et de la biologie.

Références

- [1] A. Kumar, A.K. Singh, H. Singh, V. Vijayan, D. Kumar, J. Naik, S. Thareja, J.P. Yadav, P. Pathak, M. Grishina, A. Verma, H. Khalilullah, M. Jaremko, A.H. Emwas, P. Kumar, Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: a medicinal chemistry perspective, *Pharmaceuticals (Basel)* 16 (2023) 299. <https://doi.org/10.3390/ph16020299>.
- [2] L. Luo, Z. Liu, Recent progress in organic field-effect transistor-based chem/bio-sensors, *VIEW: Adv. Sci. Through Multidiscip. Res.* 3 (2022) 20200115. <https://doi.org/10.1002/VIW.20200115>.
- [3] V. Muttannavar, R. Melavanki, B. P., R. Kusanur, N. Patil, L. Naik, Non-linear optical properties study of two heterocyclic compounds, *Int. J. Pharma Bio Sci.* 8 (2018). <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2018.8.3.L24-30>.
- [4] Y. Li, W. Huang, D. Zhao, L. Wang, Z. Jiao, Q. Huang, P. Wang, M. Sun, G. Yuan, Recent progress in organic solar cells: A review on materials from acceptor to donor, *Molecules* 27 (2022) 1800. <https://doi.org/10.3390/molecules27061800>.
- [5] R. Yuvashri, D. Reuben Jonathan, A. Anish Fathima, K. Laavanya, G. Usha, Synthesis, structural, spectral, thermal, and optical characterization of a new curcumin derivative: A promising material for NLO applications, *J. Mol. Struct.* 1295 (2024) 136705. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136705>.
- [6] L. Geng, W. Li, C. Meng, Y. Lan, B. Zhu, S. Ma, Q. Wu, A congruent-melting rubidium zinc vanadium oxychloride exhibiting strong mid-infrared second-harmonic generation and high laser-induced damage threshold, *J. Alloys Compd.* (2024) 174439. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2024.174439>.
- [7] W. Zhou, X. Wu, J. Xu, J. Li, J. Yang, Y. Wang, X. Zhang, J. Xiao, Y. Song, Modulation of the nonlinear optical response in squaraine derivatives via alkyl cyclization: Near-infrared ultrafast nonlinear refraction and absorption, *Dyes Pigments* 225 (2024) 112058. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112058>.
- [8] G. Rousset, T. Fusco, Optique adaptative : correction des effets de la turbulence atmosphérique sur les images astronomiques, *Comptes Rendus Phys.* 23.S1 (2022) 1-52. <https://doi.org/10.5802/crphys.111>.
- [9] R. Rahmani, F. Perveen, N. Benhalima, A. Djafri, N. Khelloul, A. Chouaih, A. Djafri, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, FTIR, NMR and UV-visible spectral investigations, theoretical calculations, topological analysis, chemical stability, and molecular docking study on novel bioactive compound: the 5-(5-nitro furan-2-ylmethylene), 3-N-(2-methoxy phenyl), 2-

N'-(2-methoxyphenyl) imino thiazolidin-4-one, *Polycycl. Aromat. Compd.* 43 (5) (2023) 4685–4706. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2094971>.

[10] H.M.A. Abumelha, A. Saeed, Synthesis of some 5-arylidene-2-(4-acetamidophenylimino)-thiazolidin-4-one derivatives and exploring their breast anticancer activity, *J. Heterocycl. Chem.* 57 (2020) 1816–1824. <https://doi.org/10.1002/jhet.3906>.

[11] Ł. Popiołek, I. Piątkowska-Chmiel, M. Gawrońska-Grzywacz, A. Biernasiuk, M. Izdebska, M. Herbet, M. Sysa, A. Malm, J. Dudka, M. Wujec, New hydrazide-hydrazones and 1,3-thiazolidin-4-ones with 3-hydroxy-2-naphthoic moiety: synthesis, in vitro and in vivo studies, *J. Biomed. Pharmacother.* 103 (2018) 1337–1347. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.163>.

[12] K. Abhale, A. Shinde, M. Shelke, L. Nawale, D. Sarkar, P.C. Mhaske, Synthesis of new 2-(thiazol-4-yl) thiazolidin-4-one derivatives as potential anti-mycobacterial agents, *J. Bioorg. Chem.* 115 (2021), 105192. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105192>.

[13] N. Saini, A. Sharma, V.K. Thakur, C. Makatsoris, A. Dandia, M. Bhagat, R.K. Tonk, P.C. Sharma, Microwave assisted green synthesis of thiazolidin-4-one derivatives: a perspective on potent antiviral and antimicrobial activities, *J. CRGSC.* 3 (2020) 100021. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2020.100021>.

[14] S.K. Pandey, U. Yadava, M.L. Sharma, A. Upadhyay, M.P. Gupta, A.R. Dwivedi, A. Khatoon, Synthesis, molecular structure investigation, biological evaluation and docking studies of novel spirothiazolidinones, *J. Res. Chem.* 5 (2023) 100726. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100726>.

[15] A.D. Patel, T.Y. Pasha, P. Lunagariya, U. Shah, T. Bhambharoliya, R.K.P. Tripathi, A library of thiazolidin-4-one derivatives as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors: an attempt to discover novel antidiabetic agents, *J. Chem Med Chem.* 15 (2020) 1229–1242. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000055>.

[16] T.S. Chitre, S.M. Patil, A.G. Sujalegaonkar, K.D. Asgaonkar. Designing of thiazolidin-4-one pharmacophore using QSAR studies for anti-HIV activity, *IJPER* 55 (2021) 581–589. <https://doi.org/10.5530/ijper.55.2.97>.

[17] P. Roszczenko, S. Holota, O.K. Szewczyk, R. Dudchak, K. Bielawski, A. Bielawska, R. Lesyk, 4-thiazolidinone-bearing hybrid molecules in anticancer drug design, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022) 13135. <https://doi.org/10.3390/ijms232113135>.

[18] J. Stocka, R. Platakyte, J. Macyte, V. Sablinskas, P. Rodziewicz, G.A. Guirgis, Influence of heteroatoms and substituents on structural and spectroscopic parameters of saturated six-member ring heterocycles: experimental and theoretical study of 1-methyl-1-

germacyclohexane, *J. Mol. Struct.* 1296 (2024) 136766.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136766>.

[19] G. Ramesh, B. Rathnakar, C. Narsaiah, N. Rameshwar, M. Srinivas, V. Namratha, G. Durgaiyah, Y.N. Reddy, B.V. Reddy, M. Satyanarayana, Synthesis, DFT computations, molecular docking studies and anticancer activity of 2-(4-fluorophenyl)-3-(5-methylisoxazol-3-yl) thiazolidin-4-one, *Chem. Data Collect.* 39 (2022) 100859.
<https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100859>.

[20] T.A. Schaub, K. Padberg, M. Kivala, Bridged triarylboranes, -silanes, -amines, and -phosphines as minimalistic heteroatom-containing polycyclic aromatic hydrocarbons: progress and challenges, *Phys. Org. Chem.* 33 (2020) 4022–4049.
<https://doi.org/10.1002/poc.4022>.

[21] 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, Condens. Matter* 37 (2) (1988) 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.

[22] 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)-4-methylthiazol-2(3H)-ylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one: computational and experimental approach, *J. Mol. Struct.* 1262 (2022) 133002. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133002>.

[23] S. Yahiaoui, A. Moliterni, N. Corriero, C. Cuocci, K. Toubal, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, Synthesis, characterization, X-ray single crystal structure investigation, and quantum chemical calculations of 2-thioxo-3N-(2-methoxyphenyl)-5[4'-methyl-3'N-(2'-methoxyphenyl) thiazol-2'(3'H)-ylidene] thiazolidin-4-one, *J. Mol. Struct.* 1177 (2019) 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.052>.

[24] T. Yanai, D.P. Tew, N.C. Handy, A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *J. Chem. Phys. Lett.* 393 (2004) 51–57.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>.

[25] M.A. Gonzalez, H.B. Gonzalez, Accurate calculation of van der Waals forces in molecular systems: The role of dispersion correction methods, *J. Phys. Chem. A*, 125 (2021) 2575–2584. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c00267>.

Chapitre I :
Thiazoles et Thiazolidinones :
Revue bibliographique

I. Généralités sur les thiazoles et leurs dérivés :

Les composés hétérocycliques pentagonaux, en particulier les thiazoles et leurs dérivés, ont attiré l'attention majeure de la communauté scientifique au cours des dernières décennies, en raison de leurs applications remarquables dans divers domaines de la chimie et de la physique [1]. Leur impact s'étend notamment à des secteurs variés tels que l'activité biologique [2], les propriétés optiques non linéaires [3], et les caractéristiques photovoltaïques [4]. Ces composés se distinguent par leur potentiel dans le développement de nouveaux matériaux pour des dispositifs électroniques, notamment les diodes électroluminescentes organiques et les cellules solaires [5]. Par ailleurs, leurs propriétés structurales uniques les rendent particulièrement adaptés à la conception et la synthèse de molécules thérapeutiques, ouvrant de nouvelles perspectives en recherche pharmaceutique. L'étude approfondie de ces composés contribue ainsi de manière significative aux avancées scientifiques, avec des implications potentielles notables dans le développement de technologies électroniques et de solutions thérapeutiques innovantes.

Le noyau thiazole, fréquemment mentionné dans la littérature [6], est l'un des membres importants de la famille des hétérocycles organiques et suscite un intérêt particulier. Ce cycle à cinq atomes contient de l'azote et du soufre en positions 1 et 3, respectivement. La structure des dérivés du thiazole, en tant que composés actifs, se distingue principalement par la substitution des atomes d'hydrogène portés par l'hétérocycle, par des groupements spécifiques en positions 2, 4 et 5 [7].

II. Propriétés des thiazoles

Les thiazoles, comme introduits dans le paragraphe précédent, sont des composés hétérocycliques comprenant un cycle à cinq atomes constitués de trois atomes de carbone, un atome de soufre, et un atome d'azote. Ce cycle aromatique qui est similaire à celui de l'imidazole, avec un atome de soufre remplaçant un des atomes de carbone, conférant au thiazole des propriétés chimiques et physiques uniques. La structure du thiazole a été isolée et caractérisée grâce aux travaux des chimistes Heinrich Hantzsch et Alfred Werner en 1887 [8]. Leur recherche a également conduit au développement de la célèbre réaction de Hantzsch, une méthode de synthèse permettant de produire des thiazoles et leurs dérivés [9].

Les thiazoles jouent un rôle central en chimie organique et en biochimie, en particulier grâce à leurs multiples applications dans la synthèse de médicaments, de colorants, et d'autres composés bioactifs. Un des exemples les plus répandus est la vitamine B1 (Thiamine), qui contient un noyau thiazole, indispensable au métabolisme énergétique. D'autres dérivés

thiazoliques sont couramment utilisés pour leurs propriétés antimicrobiennes, anticancéreuses et anti-inflammatoires, en faisant des composants clés de nombreuses molécules thérapeutiques. Ces aspects seront approfondis dans une section ultérieure, accompagnés d'exemples concrets pour illustrer leur importance et leurs applications.

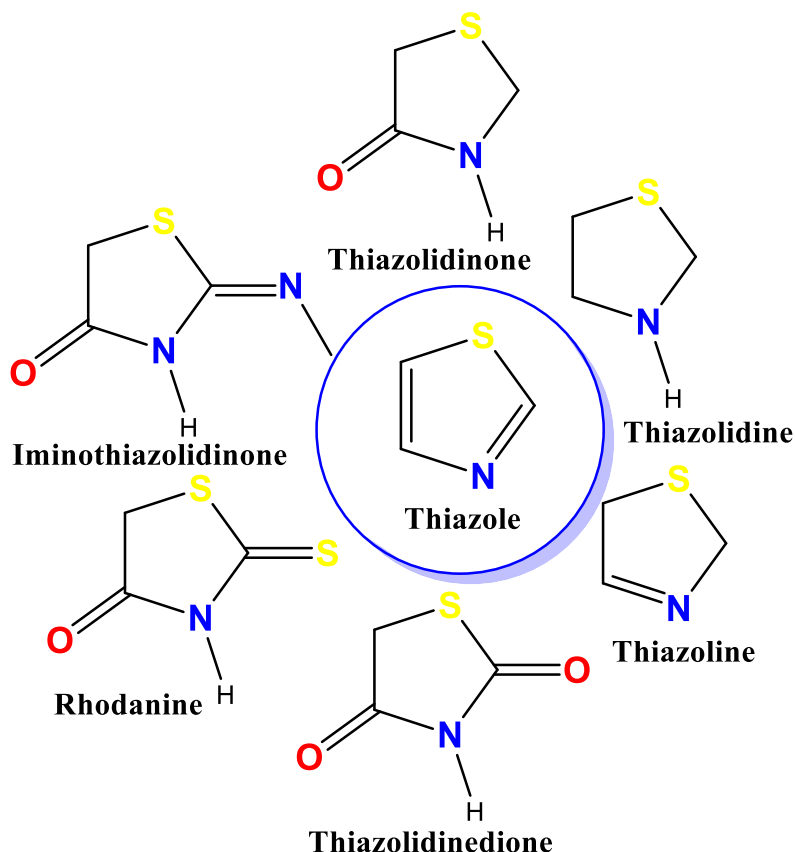


Figure I.1. Structure du cycle thiazolique pentagonal et ses dérivés.

II.1. Propriétés physiques

Le thiazole est un composé hétérocyclique de formule chimique C_3H_3NS , avec une masse moléculaire de 85,134 g/mol. Sous forme liquide, il présente une couleur allant du jaune clair au pâle et possède une odeur caractéristique, rappelant celle de la pyridine. Sur le plan physique, le thiazole se distingue par sa stabilité thermique, avec un point de fusion de -20 °C et un point d'ébullition compris entre $116,8$ et 118 °C à 760 mmHg, ce qui en fait une substance relativement volatile. Sa densité est de 1,1998 et son indice de réfraction se situe entre 1,531 et 1,541. Selon le « Center for Food Safety and Applied Nutrition » (CFSAN) de la FDA, le thiazole est autorisé comme agent aromatisant dans les aliments. Cependant, il est classé comme un produit inflammable, corrosif et irritant [10].

La polarité modérée du thiazole, due à la présence d'atomes d'azote et de soufre dans sa structure, influence sa solubilité. La surface polaire topologique du thiazole est de $41,1 \text{ \AA}^2$, ce qui contribue à sa solubilité modérée dans l'eau. De plus, il est compatible avec divers solvants organiques tels que le chloroforme, l'éthanol, l'acétone et le benzène. Cette solubilité en fait un composé polyvalent dans le domaine de la chimie analytique et des sciences des matériaux [11].

II.2. Propriétés chimiques

Le thiazole, un composé aromatique isomérique de l'isothiazole, se caractérise par la présence d'atomes d'azote et de soufre, qui influencent significativement ses propriétés chimiques. Grâce à la délocalisation des électrons, le thiazole présente une stabilité relative qui se manifeste dans ses caractéristiques de résonance, le rendant particulièrement adapté aux applications en électronique et en optoélectronique. Certains dérivés de ce composé montrent également des propriétés de fluorescence intéressantes, ouvrant la voie à des applications dans les capteurs et les systèmes de marquage biologique [12].

Dans la structure du thiazole, l'azote agit comme une base faible, tandis que le cycle présente des propriétés légèrement acides en raison du caractère électronique du soufre [13]. Le thiazole est réactif dans les réactions de substitution électrophile aromatique, telles que la nitration et la sulfonation. Il peut également former des complexes de coordination avec des métaux, grâce à la capacité de l'azote et du soufre à servir de sites de liaison [14]. Cependant, sa réactivité est atténuée par rapport à des cycles aromatiques simples, comme le benzène, en raison de la présence de ces hétéroatomes. L'azote, en tant qu'atome électroattracteur, favorise la substitution électrophile en position 5 du cycle thiazolique [15]. Selon la règle de Hückel, la structure du cycle thiazolique révèle une délocalisation de six électrons, impliquant un doublet non liant du soufre [16]. Les formes mésomères du thiazole, illustrées à la **figure I. 2**, sont essentielles pour comprendre la distribution électronique ainsi que la délocalisation et la stabilisation énergétique qui en résultent. Cette délocalisation influence non seulement la réactivité chimique du thiazole, mais également sa capacité à interagir avec d'autres molécules et sa stabilité face aux agents oxydants et réducteurs [17]. Enfin, le thiazole peut exister en équilibre tautomérique avec des formes non-aromatiques, telles que la thiazoline. Toutefois, ces tautomères sont généralement moins stables que le thiazole lui-même (**figure I. 3**).

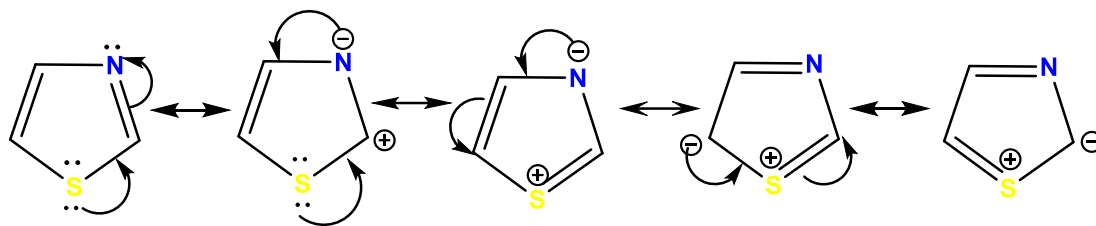


Figure I. 2. Les formes limites de résonance du thiazole.

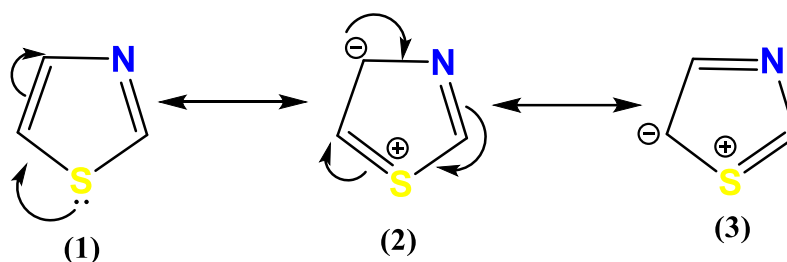
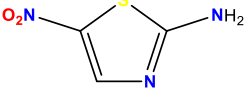
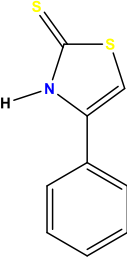
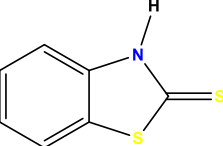


Figure I. 3. Equilibre tautomérique du thiazole.

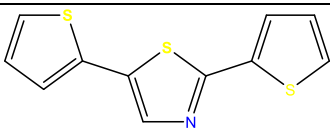
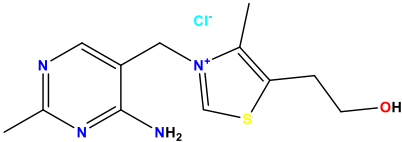
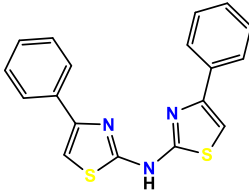
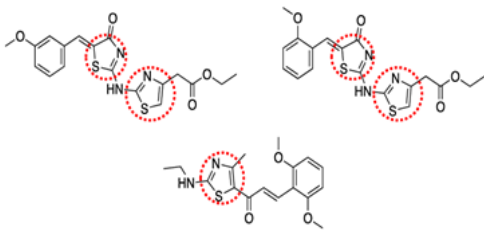
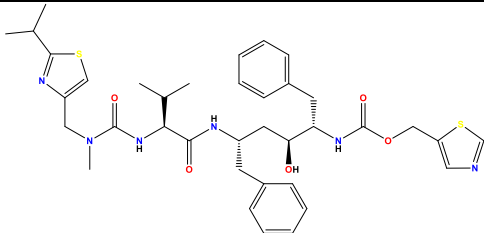
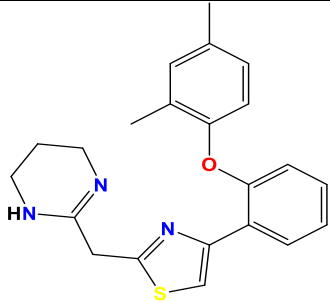
III. Applications des dérivés thiazoliques

Le tableau ci-dessous (**tableau I. 1**) récapitule les principaux dérivés du thiazole, leurs modes de synthèse et leurs applications dans divers domaines, notamment la biologie, l'optique non linéaire et le photovoltaïque. Ces informations mettent en lumière non seulement la diversité des thiazoles, mais aussi leur polyvalence et leur importance dans le développement de nouveaux composés aux propriétés améliorées.

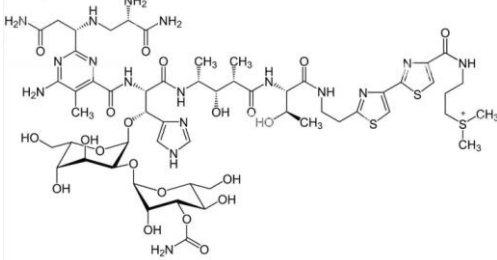
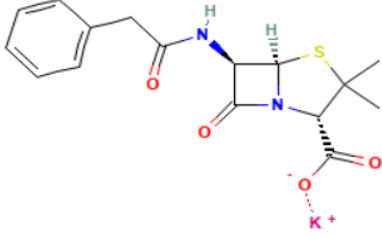
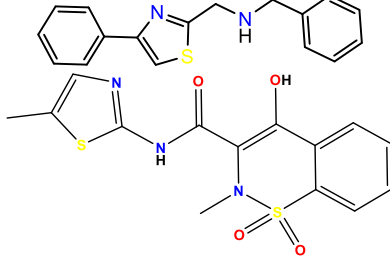
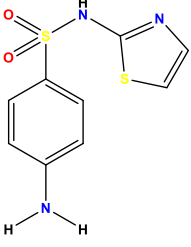
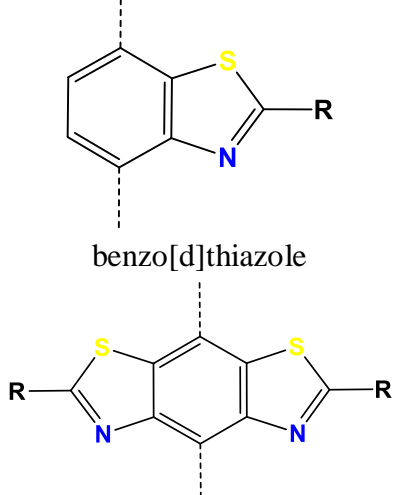
Tableau I. 1. Exemples de dérivés de thiazoles, leur mode de synthèse et leurs applications dans différents domaines.

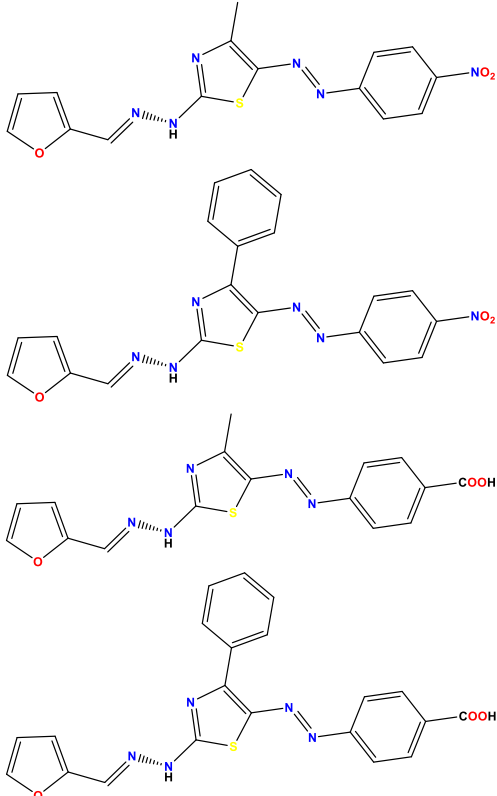
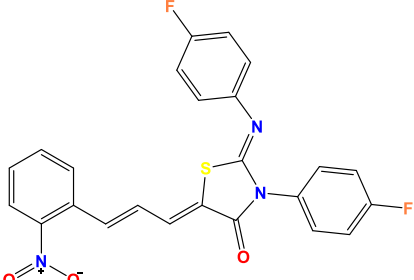
Le composé	Le mode de synthèse	L'application
 5-nitrothiazol-2-amine	Réaction de condensation [18]	Activité antimicrobienne et antitumorale [18]
 4-phenylthiazole-2(3H)-thione	Réaction entre un α -halogénocétone et un thiocarbamide [19]	Activité anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique [20]
	Cyclisation intramoléculaire de la diamine avec CS ₂ [21]	Activité antiproliférative, anti-VIH [21, 22] Applications dans les cellules solaires

Chapitre I : Thiazoles et thiazolidinones : revue bibliographique

<p>Thiazolobenzothiazole</p>  <p>2,5-di(thiophen-2-yl)thiazole</p>	<p>Synthèse par couplage croisé (réaction de Stille) [24]</p>	<p>organiques [23]</p> <p>Utilisation dans les cellules solaires à base de polymères [25]</p>
 <p>Thiamine (Vitamine B1)</p>	<p>La condensation d'un dérivé thiazolique et un dérivé pyrimidine. [26]</p>	<p>Antioxydante, soutient le système nerveux [27]</p>
 <p>Dérivés de 2-aminothiazole</p>	<p>Réaction de substitution nucléophile, alkylation, et acétylation [28]</p>	<p>Anti inflammatoire [29]</p>
 <p>Dérivés antioxydants de thiazole</p>	<p>Réaction d'alkylation, acétylation, substitution électrophile, condensation [30]</p>	<p>Antioxydant [31]</p>
 <p>Ritonavir</p>	<p>Réaction de condensation, cyclisation [30]</p>	<p>Un médicament antirétroviral utilisé pour traiter le VIH/SIDA. Il agit en inhibant une enzyme appelée protéase, ce qui empêche la multiplication du virus dans le corps [32]</p>
 <p>L'abafungin</p>	<p>Réaction de cyclisation, alkylation, acylation, réaction de Suzuki ou de Heck [33]</p>	<p>Agent antifongique efficace contre diverses infections fongiques chez l'homme. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la transméthylation [34]</p>

Chapitre I : Thiazoles et thiazolidinones : revue bibliographique

 <p style="text-align: center;">Bleomycine</p>	<p>Produite par fermentation à partir de la bactérie <i>Streptomyces verticillus</i> [35]</p>	<p>Antinéoplasiques [32,36,37]</p>
 <p style="text-align: center;">Pénicilline</p>	<p>Culture du <i>Penicillium chrysogenum</i> dans un milieu de fermentation [38]</p>	<p>Antibiotique [32,36,37]</p>
 <p style="text-align: center;">Fanetizole et la Meloxicame</p>	<p>Réaction d'alkylation, cyclisation [39]</p>	<p>Propriétés anti-inflammatoires, antihistaminique [32,36,37]</p>
 <p style="text-align: center;">Sulafathiazole</p>	<p>Réaction de condensation entre le 2-aminothiazole et un dérivé sulfonique [40]</p>	<p>Antimicrobien [32,36,37]</p>
 <p style="text-align: center;">benzo[d]thiazole</p> <p style="text-align: center;">benzo[1,2-d:4,5 d']bis(thiazole)</p>	<p>Réaction de condensation, cyclisation [40, 41]</p>	<p>Activité antiparasitaire [42]</p> <p>Employée dans la conception de matériaux photovoltaïques, en particulier dans le développement de polymères conjugués [43]</p> <p>Conversion d'énergie (PCE) au sein des cellules solaires organiques (CSO) [44]</p>

 <p style="text-align: center;">Colorants organiques à base de thiazoles</p>	<p>Réaction de condensation nucléophile [40]</p>	<p>Co-sensibilisateurs pour les cellules solaires à colorant (DSSC) [44]</p>
 <p style="text-align: center;">F2NTh (Notre molécule nouvellement synthétisée)</p>	<p>Réaction de condensation nucléophile-électrophile, cyclisation et condensation de Knoevenagel [45]</p>	<p>Antagoniste contre MCL-1 (Myeloid Cell Leukemia 1) Réponse significative du troisième ordre dans le ONL.</p>

IV. Chimie du thiazole

La réactivité du cycle thiazolique est significativement influencée par l'ajout de divers substituants en positions C2, C4 et C5 [46]. L'analyse des effets de ces substituants sur la structure et la réactivité des dérivés thiazoliques est primordiale pour la conception rationnelle de nouveaux composés dotés de propriétés spécifiques. Par exemple, l'introduction d'un substituant donneur d'électrons, quelle que soit sa position sur l'anneau thiazolique, augmente la basicité et la nucléophilie du composé. À l'inverse, l'incorporation d'un groupement fortement électroattracteur, tel qu'un groupement nitro, diminue sa basicité et sa nucléophilie en raison de son effet inductif défavorable [47].

Comme illustré dans la figure ci-dessous (**figure I. 4**), les dérivés thiazoliques se distinguent également par leur caractère amphiphile. La coexistence simultanée de segments hydrophobes (lipophiles) et hydrophiles (lipophobes), conférant à ces composés une capacité accrue à traverser les membranes cellulaires bactériennes [48]. Cette propriété joue un rôle clé dans leur efficacité en tant qu'agents antimicrobiens. En effet, les composés amphiphiles peuvent agir contre une large gamme de bactéries, qu'elles soient Gram-positives ou Gram-négatives, en facilitant leur interaction avec les membranes cellulaires [49]. Le mécanisme d'action des dérivés thiazoliques est particulièrement intéressant. En pénétrant la membrane bactérienne, ces composés provoquent une fuite des matériaux cytoplasmiques, altérant ainsi l'équilibre osmotique et les fonctions physiologiques de la cellule. Ces perturbations conduisent inévitablement à l'apoptose bactérienne [50]. Cette capacité à désorganiser la membrane cellulaire tout en maintenant une sélectivité élevée envers les cellules bactériennes fait des dérivés thiazoliques des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux agents antibactériens.

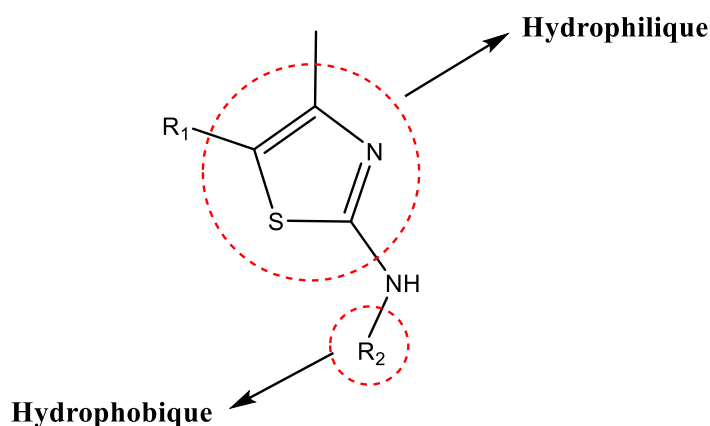


Figure I. 4. Propriétés amphiphiles du thiazole.

V. Approche de synthèse des dérivés thiazoliques

Il est possible de synthétiser le cycle thiazole et ses dérivés à l'aide d'un large éventail de méthodes. Certaines sont présentées ci-dessous :

a- La synthèse de Hantzsch (1882)

C'est le principal procédé de synthèse des dérivés thiazoliques et se rapporte à la réaction de composés α -halo-carbonylés avec des thioamides ou des thiourées [51] (**schéma I. 1**). Le mécanisme de cette réaction implique l'attaque nucléophile de l'atome de soufre du thioamide sur le carbone alpha de α -halocarbonyle, entraînant la formation d'un intermédiaire par déshydratation jusqu'au thiazole correspondant.

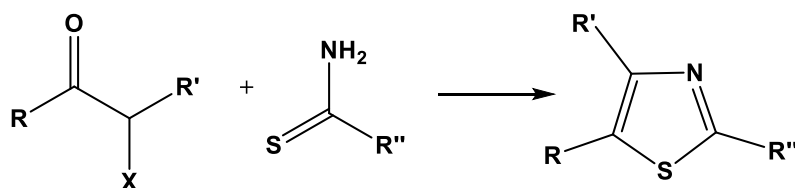


Schéma I. 1. Synthèse de Hantzsch.

b- La méthode Cook-Heilbron

Dans cette méthode un aminonitrile réagit avec du disulfure de carbone, afin de synthétiser des dérivés thiazoliques [52] (**schéma I. 2**). Selon cette approche, des dérivés 5-aminothiazoles 2,4-disubstitués sont synthétisés.

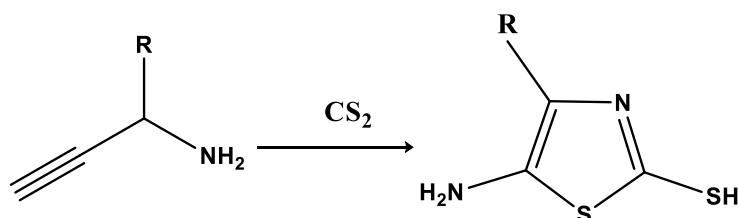


Schéma I. 2. Synthèse de Cook-Heilbron.

c- La méthode Robinson-Gabriel

Il est possible de synthétiser les dérivés thiazoliques aussi par la méthode Robinson-Gabriel fondée sur la cyclisation de composés acylamino carbonylés en présence de quantités stœchiométriques de pentasulfure de phosphore (**schéma I. 3**) [53].

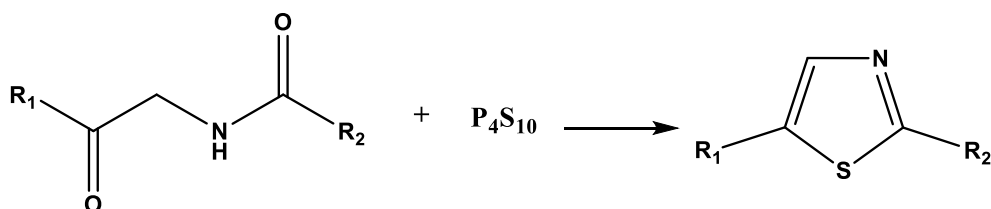


Schéma I. 3. Synthèse de Robinson-Gabriel.

d- Réaction de réduction

Une autre synthèse intéressante du thiazole est réalisée par la réduction du 2-méthylthiothiazole [54] avec un agent réducteur puissant tel que le borohydride de sodium. Cette réaction offre non seulement un accès aux dérivés du thiazole, mais permet également l'introduction de divers groupes fonctionnels par le biais de modifications ultérieures (**schéma I. 4**).

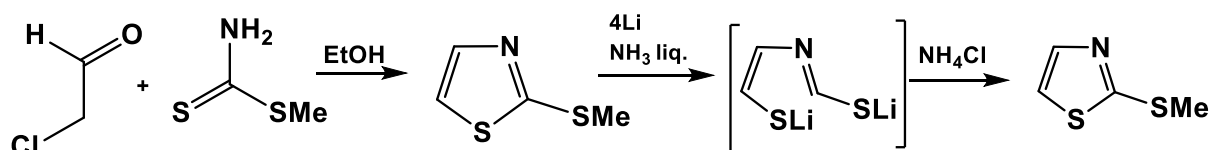


Schéma I. 4. Synthèse par réduction du méthylthio-thiazole.

e- Synthèse par irradiation MO

Il est désormais possible de synthétiser des dérivés de thiazole en utilisant l'irradiation aux micro-ondes, une méthode innovante qui offre des avantages significatifs en termes d'efficacité et de respect de l'environnement [55]. On peut citer à titre d'exemple les travaux de Chinnaraja et al [56] qui ont réussi à obtenir de nouveaux dérivés hydrazinyl-thiazole en appliquant cette technique (**schéma I. 5**). Leur approche a permis de réaliser des synthèses avec des rendements élevés et une pureté remarquable, démontrant ainsi l'intérêt de cette méthode pour la préparation de composés bioactifs.

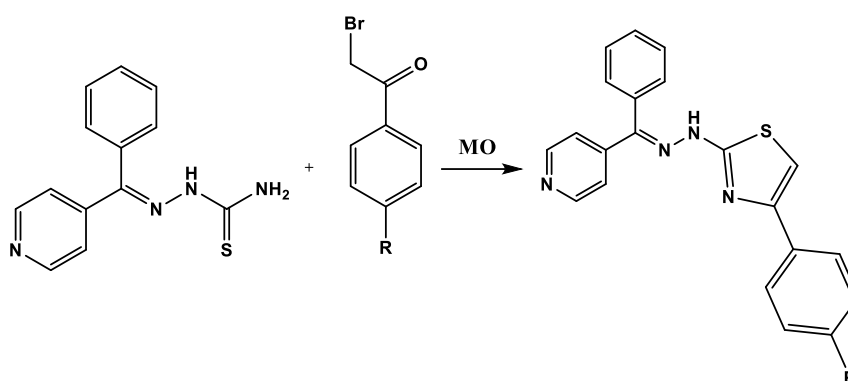


Schéma I. 5. Synthèse à partir des thiosemicarbazones et α -bromocétones sous radiation Micro-onde.

f- Synthèse par photo-cyclisation

Récemment, un nouveau travail a été réalisé par Venu Prasad et al. [57], où la synthèse d'un dérivé thiazolique a été établie pour la première fois grâce à une réaction de photo-cyclisation irréversible (**schéma I. 6**), activée par la lumière solaire. Ce procédé novateur a permis d'obtenir des produits présentant un intérêt médicinal significatif.

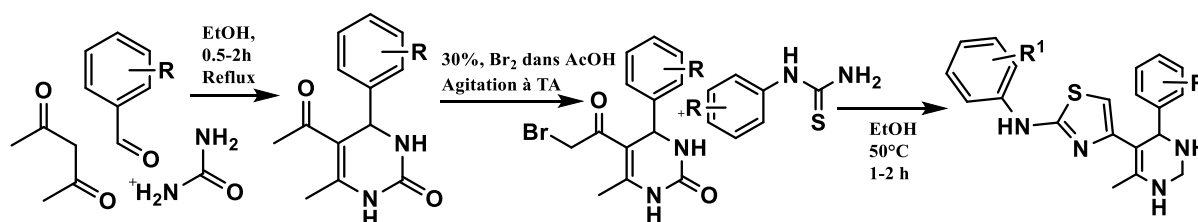


Schéma I. 6. Synthèse de dérivés thiazoliques substitués par photo-cyclisation.

VI. Les Thiazolidinones

Les thiazolidinones sont des dérivés de la thiazolidine, ils comportent un atome de soufre en position 1, un atome d'azote en position 3 et un groupe carbonyle en position 2, 4 ou 5. Toutefois, ses dérivés font partie des groupements les plus fréquemment étudiés et sa présence dans la pénicilline a été la première identification de son existence dans la nature

[58]. La structure de base de la 4-thiazolidinone est très versatile, elle a été utilisée dans un certain nombre de médicaments à usage clinique [59], comme agents antibactériens [60], antituberculeux [61], anti-inflammatoires [62] et agents antiviraux [63], en particulier comme agents anti-VIH [64]. La structure de la thiazolidinone a suscité un grand intérêt pour la synthèse de plusieurs nouveaux composés en utilisant plusieurs substitutions à différentes positions, attachées aux motifs de la 4-thiazolidinone.

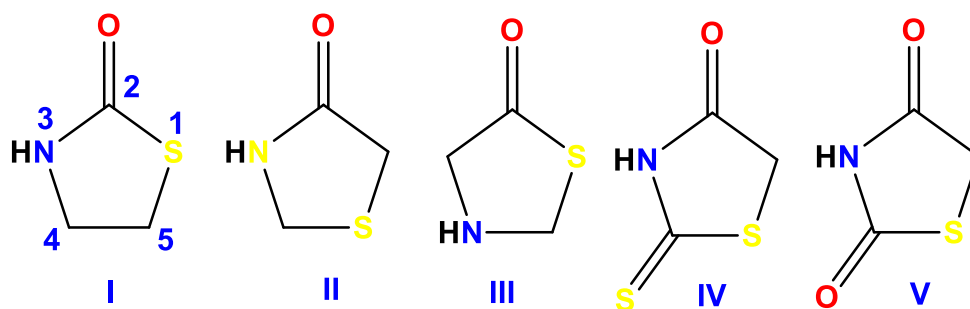


Figure I. 5. Les différentes formes de la thiazolidinone.

VI.1. Réactivité de la 4-thiazolidinone

Dans les différentes réactions impliquant les 4-thiazolidinones, une grande diversité de processus chimiques et de transformations est observée, conduisant à la formation de produits complexes. Ces réactions incluent des réarrangements moléculaires, des additions nucléophiles, des substitutions électrophiles, ainsi que des réactions d'oxydation ou de réduction. En outre, les 4-thiazolidinones peuvent également subir des réactions de cyclisation ou de polymérisation, élargissant ainsi leur potentiel d'applications en chimie organique. À titre d'exemple, on peut citer :

- Réaction d'oxydation
- Réaction de Mannich (N-alkylation)
- Réaction de condensation avec les aldéhydes aromatiques
- Réaction de thionation

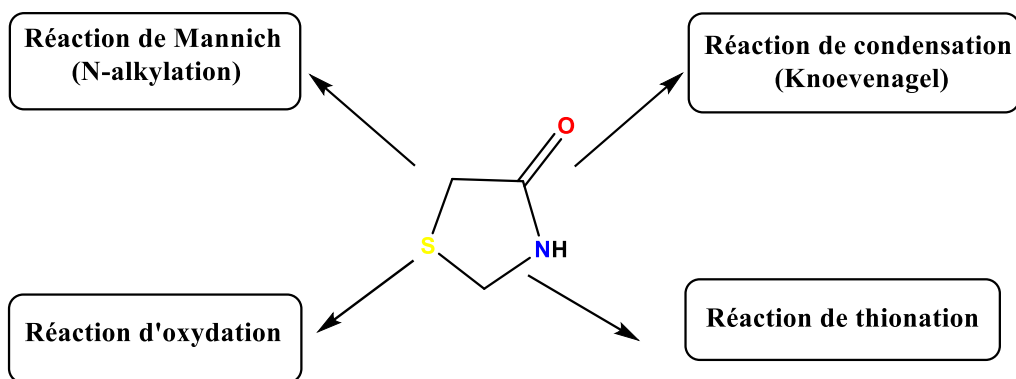


Figure I. 6. Principales réactions impliquant les 4-thiazolidinones.

➤ Réaction d'oxydation

Les 4-thiazolidinones peuvent être soumises à des réactions d'oxydation, donnant lieu à des dérivés oxydés qui présentent souvent des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. L'oxydation de l'atome de soufre de la thiazolidinone a été réalisée en suivant deux approches distinctes : l'utilisation du permanganate de potassium (KMnO_4) en solution aqueuse d'acide acétique à $5\text{ }^\circ\text{C}$, qui conduit à la formation de la 1,1-dioxo-4-thiazolidinone [65], et l'emploi de l'acide m-chloro-perbenzoïque (MCPBA) dissous dans du chloroforme comme agent oxydant [66].

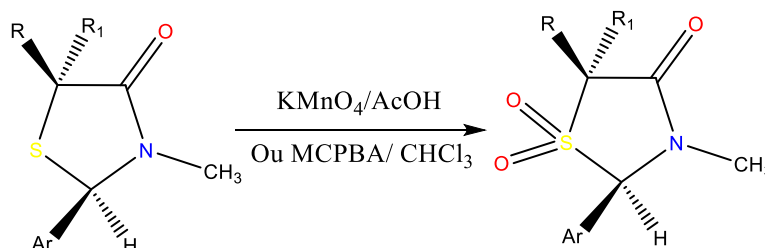


Schéma I. 7. Exemple de la réaction d'oxydation des 4-thiazolidinones.

➤ Réaction de Mannich (N-alkylation) :

Les 4-thiazolidinones substituées en position 2, notamment par des groupements alkyles ou hydroxy-alkyles, sont propices à des réactions d'alkylation au niveau de l'atome d'azote N-3 non substitué. Ces réactions d'alkylation sont généralement réalisées en présence de bases fortes, telles que l'hydroxyde de potassium (KOH) ou l'hydroxyde de sodium (NaOH), dissoutes avec les 4-thiazolidinones dans un solvant anhydre comme le diméthylformamide (DMF) ou l'éthanol. Ce milieu favorise la formation de l'ion amide, grâce au départ d'un proton de l'azote N-3. L'ion amide ainsi formé réagit ensuite par une attaque nucléophile sur un halogénoalkane, conduisant à l'alkylation souhaitée. Ce mécanisme met en évidence l'importance des conditions expérimentales pour optimiser la réactivité et la sélectivité de la réaction [67].

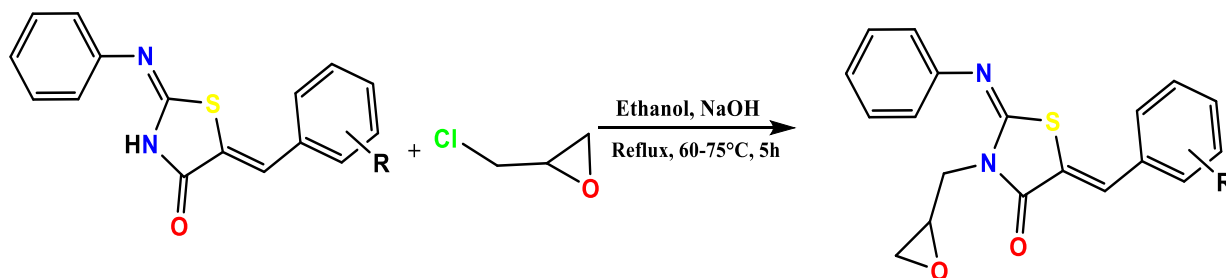


Schéma I. 8. Réaction d'alkylation des 4-thiazolidinones.

➤ Réaction de condensation avec les aldéhydes aromatiques

La 4-thiazolidinone présente une réactivité remarquable envers les électrophiles, tels que les aldéhydes ou les cétones, ce qui peut être attribué à la nature acide du groupe méthylène en position 5. La réaction de type Knoevenagel [68] constitue un exemple typique de cette catégorie de condensation, comme l'illustre le schéma ci-dessous (**schéma I. 9**). Cette réaction conduit à la formation d'un intermédiaire énolate, stabilisé par l'effet électroattracteur du groupe carbonyle voisin au groupe méthylène, ainsi que par la présence du groupe électroattracteur en position 2 du cycle de la 4-thiazolidinone [69].

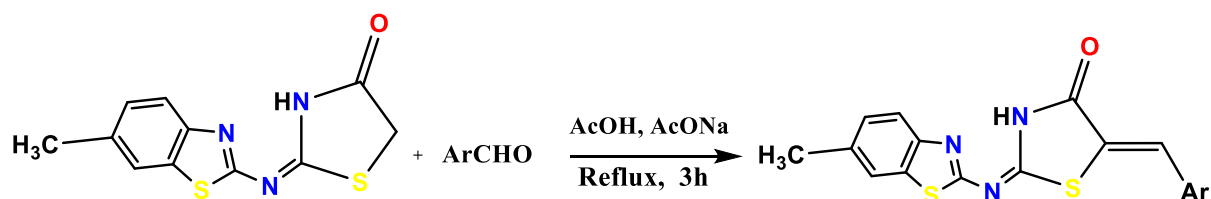


Schéma I. 9. Réaction de Knoevenagel des thiazolidin-4-ones.

➤ Réaction de Thionation

La thionation des thiazolidinones est une transformation chimique essentielle qui implique le remplacement d'un atome d'oxygène par un atome de soufre sur une fonction carbonyle au sein du noyau thiazolidinone. Cette réaction est particulièrement utile pour la synthèse de thioxo-dérivés, tels que les 4-thioxo-thiazolidinones, qui présentent des propriétés biologiques et chimiques améliorées. La réaction de thionation est généralement réalisée en présence d'agents thionants, comme le pentasulfure de phosphore (P_2S_5), utilisé dans des solvants anhydres tels que le dioxane. Un exemple illustratif est proposé ci-dessous (**schéma I. 10**) de la thionation de la 2,4-thiazolidinedione avec le réactif de Lawesson dans du toluène anhydre, sous chauffage, conduit à la formation de la 4-thioxo-thiazolidin-2-one, également appelée isorhodanine, avec des rendements souvent élevés (jusqu'à 98 %) [70]. Les produits issus de la thionation, comme les thioxo-thiazolidinones, sont largement utilisés pour leur activité biologique, notamment dans le développement de composés aux propriétés antimicrobiennes, anticancéreuses, ou anti-inflammatoires [71].

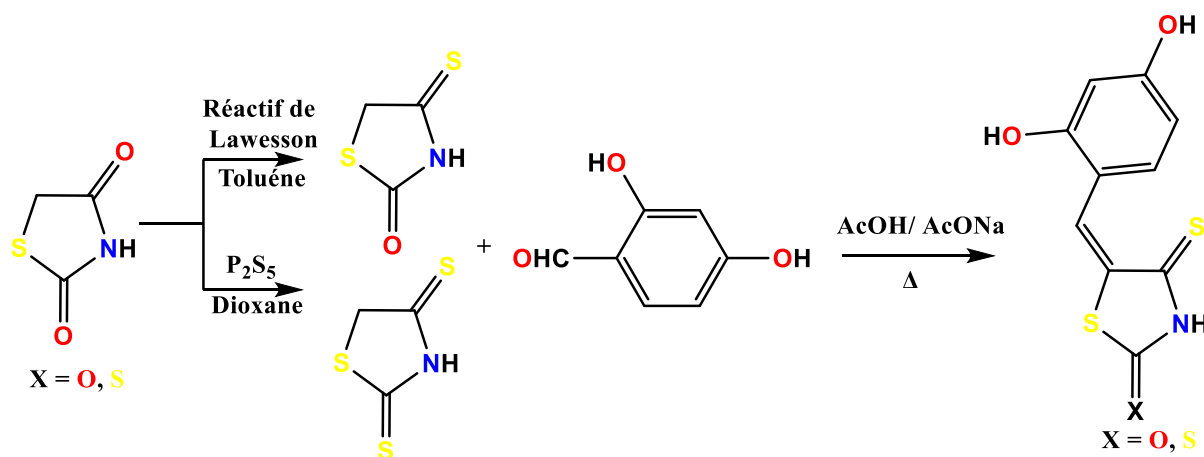


Schéma I. 10. Exemple de réaction de thionation des 4-thiazolidinones.

VI.2. Domaines d'applications des thiazolidinones

En raison de leur structure hétérocyclique polyvalente, les thiazolidinones, occupent une place importante dans la recherche scientifique. Selon la littérature, ces composés se distinguent par leurs nombreuses applications dans divers domaines. En biologie, ils sont reconnus pour leurs propriétés pharmacologiques [72]. Dans le domaine de l'optique non linéaire, ils jouent un rôle clé dans la conception de matériaux avancés pour des applications en photonique et en télécommunications. En photovoltaïque, leur utilisation dans le développement de cellules solaires organiques témoigne de leur potentiel en tant que sensibilisateurs ou composants de films actifs [73]. En outre, les thiazolidinones sont employées comme inhibiteurs de corrosion, contribuant à la protection des métaux dans des environnements hostiles, et comme colorants et pigments dans l'industrie textile et plastique [74]. Ces composés se révèlent également prometteurs dans des domaines émergents tels que la catalyse organique, où ils servent de précurseurs dans des réactions chimiques d'intérêt industriel [75]. Dans ce qui suit, nous avons choisi trois domaines d'application majeurs : la biologie, l'optique non linéaire et le domaine photovoltaïque. Pour chacun de ces domaines, nous détaillerons le rôle spécifique des thiazolidinones et présenterons quelques exemples significatifs de travaux réalisés, mettant en lumière leur potentiel et leurs performances.

➤ *Dans le domaine biologique et pharmacologique*

Les dérivés des thiazolidinones se distinguent en pharmacie par leurs activités pharmacologiques polyvalentes, incluant des propriétés antimicrobiennes, antioxydantes [76], antihyperglycémiques [77], antibactériennes et antifongiques [78]. Ils sont également efficaces contre la tuberculose, les convulsions et le cancer [76], ce qui élargit leur champ d'applications thérapeutiques. Leur diversité d'activités biologiques les rend utiles pour la synthèse de molécules thérapeutiques ciblées. Leur capacité à moduler divers mécanismes

biologiques les rend idéals pour la modélisation moléculaire et la conception de médicaments. Les recherches récentes ont révélé le potentiel des thiazolidinones en tant qu'inhibiteurs spécifiques d'enzymes clés, telles que les kinases. De plus, ces composés sont étudiés pour leurs effets synergiques lorsqu'ils sont associés à d'autres agents thérapeutiques, augmentant leur efficacité tout en réduisant les effets secondaires [79].

Nous pouvons citer plusieurs médicaments et molécules à base de thiazolidinones, ainsi que leurs applications dans les domaines biologique et pharmacologique, comme la Rosiglitazone[®] qui est un médicament antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. Des travaux actuellement en essai clinique suggèrent que la Rosiglitazone pourrait également être bénéfique pour un sous-ensemble de patients atteints de la maladie d'Alzheimer [80]. Le 5-benzylidène-2,4-thiazolidinedione est une structure chimique prometteuse qui sert de point de départ dans le développement de nouveaux agents anticancéreux. Cette molécule, en raison de sa structure hétérocyclique et de ses propriétés pharmacologiques, a montré une activité antitumorale remarquable contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses [81]. La 3-méthyl-2-thioxo-4-thiazolidinone, est une molécule appartenant à la classe des thiazolidinones, qui présente un intérêt croissant dans le domaine des sciences pharmaceutiques et biomédicales en raison de ses propriétés antimicrobiennes [76].

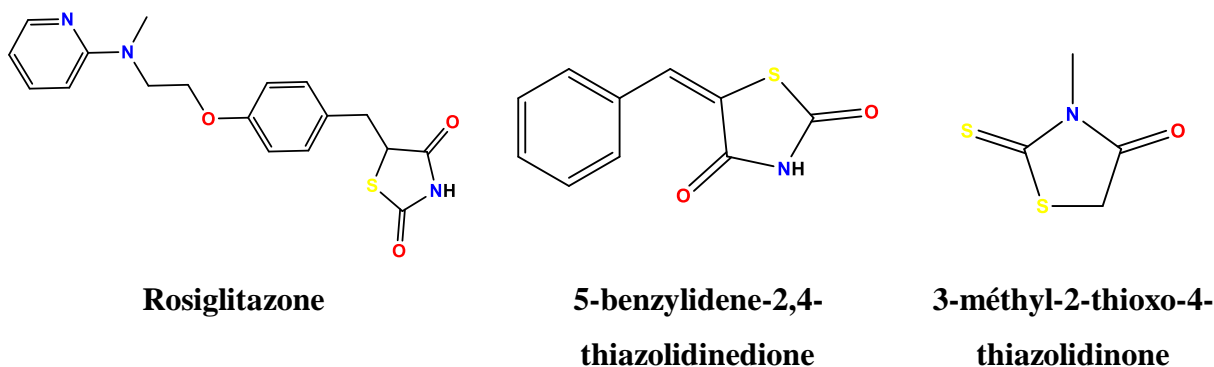


Figure I. 7. Exemples de molécules à intérêt et applications biologique et pharmacologique.

➤ *Dans l'optique non linéaire*

Des études sur les dérivés de la thiazolidinone ont révélé que, outre leur activité biologique, ces molécules présentent une activité remarquable dans le domaine de l'optique non linéaire (ONL). Jaseem et al [82] a mené une étude démontrant que le 5-ylidène-2-thioxo-4-thiazolidinone possède une propriété "push-pull", caractérisée par un transfert de charge intramoléculaire. Ce composé s'est révélé être un matériau efficace avec des propriétés non linéaires de second ordre bien marquées. Ces propriétés ouvrent la voie à diverses applications, notamment le stockage optique, la photolithographie des semi-conducteurs, les

réseaux de communication à haute capacité et la synthèse photochimique. Par ailleurs, les propriétés optiques linéaires et non linéaires de la molécule (E)-2-((E)-(4-nitrobenzylidène)hydrazono)-3-phényl-4-thiazolidinone ont été étudiées expérimentalement. Sous irradiation d'un faisceau laser visible de 473 nm à faible puissance, des motifs d'anneaux de diffraction et une déformation spatiale du front d'onde du faisceau laser ont été observés grâce à une analyse Z-scan [83]. Cette technique, qui repose sur la distorsion spatiale du front d'onde d'un faisceau laser dans un milieu non linéaire, met en évidence l'auto-modulation de phase du faisceau. Grâce à cette approche, l'indice de réfraction non linéaire et le coefficient d'absorption non linéaire ont été calculés. Les propriétés de limitation optique du dérivé thiazolidinone ont également été évaluées, mettant en évidence un seuil de limitation optique.

➤ *Dans le domaine photovoltaïque*

Dans le domaine photovoltaïque, la synthèse de thiazolidinones sous illumination par lumière visible a été réalisée grâce à une stratégie récemment proposée [84]. Cette approche repose sur l'utilisation de nano-feuilles de nitrure de carbone graphitique, préparées par polymérisation thermique. Le catalyseur obtenu dans ce procédé présente plusieurs avantages : il est facile à utiliser, recyclable, et adapté à une production à grande échelle. De plus, cette méthode ouvre de nouvelles perspectives pour la stabilisation des semi-conducteurs, offrant ainsi un potentiel étendu pour diverses applications dans les technologies photovoltaïques et au-delà.

Une récente étude [85] a mis en évidence divers paramètres influençant l'utilisation du dérivé récemment synthétisé de la thiazolidine-5-one comme matériau pour les cellules solaires sensibilisées par colorant. Les spectres UV-Visible expérimentaux de ce composé ont révélé une large gamme d'absorption, associée à un faible gap énergétique de 2,31 eV et à un coefficient d'extinction molaire élevé de $2,29 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Ces propriétés suggèrent que le dérivé de thiazolidine-5-one possède un fort potentiel pour une absorption lumineuse efficace dans ces dispositifs photovoltaïques. De plus, le coefficient d'extinction molaire élevé indique une capacité notable à convertir la lumière absorbée en énergie électrique, faisant de ce dérivé un candidat prometteur pour améliorer l'efficacité globale des cellules solaires sensibilisées par colorant.

La **figure I. 8**, illustre une synthèse verte dans le domaine de la chimie organique, utilisant la lumière visible pour activer un catalyseur stable et recyclable, et aboutissant à des thiazolidinones.



Figure I. 8. Synthèse de dérivés de thiazolidinone assistée par photocatalyse sous lumière visible.

VII. Conclusion

Ce chapitre a offert une vue d'ensemble détaillée des thiazoles et des thiazolidinones, mettant en lumière leur importance croissante en chimie et leurs nombreuses applications dans divers domaines. Nous avons tout d'abord exploré les propriétés fondamentales des thiazoles et leurs dérivés, en décrivant leurs caractéristiques physiques et chimiques, ainsi que leurs mécanismes de synthèse. La chimie du thiazole a été explorée, notamment à travers les différentes approches utilisées pour synthétiser ses dérivés, soulignant la polyvalence de cette famille de composés. L'accent a également été mis sur la 4-thiazolidinone, un dérivé clé qui présente une réactivité significative envers divers réactifs, comme les aldéhydes, les cétones et les agents oxydants. Les réactions typiques de la 4-thiazolidinone, telles que l'oxydation, la thionation, et la condensation avec des aldéhydes aromatiques, ont été détaillées, révélant leurs mécanismes et leur potentiel synthétique.

Enfin, ce chapitre a mis en lumière les vastes domaines d'application des thiazolidinones, qui s'étendent bien au-delà de leur rôle en biologie et pharmacologie. Leur implication dans des domaines technologiques avancés, tels que l'optique non linéaire et les cellules photovoltaïques, témoigne de leur polyvalence et de leur pertinence pour des recherches multidisciplinaires. Ainsi, cette revue bibliographique met en évidence non seulement la richesse chimique et fonctionnelle des thiazoles et des thiazolidinones, mais aussi leur rôle central dans des avancées scientifiques et technologiques, offrant un cadre solide pour des études futures dans ces domaines.

Références

- [1] O. Khaoua, *Synthèse et étude des complexes de coordination et des matériaux cristallins à propriétés magnétiques et à propriétés électriques*, thèse de doctorat en : Chimie des Matériaux, Université Batna 1 El Hadj Lakhdar (2023).
- [2] J.-M. Rossignol, La biologie et la révolution moléculaire : récits choisis, *Histoire de la recherche contemporaine. Rev. Com. Hist. CNRS* 7–8 (2022). <https://doi.org/10.4000/hrc.7949>.
- [3] O. Esquivel-González, R.A. Vázquez-García, M.A. Veloz-Rodríguez, J.E. Muñoz-Pérez, E. Rueda-Soriano, O.J. Hernández-Ortiz, Synthesis, photophysical properties and nonlinear response of a bisquinoline A-D-A with aggregation-induced emission for potential application in optoelectronic devices, *Chemical Physics Impact* 7 (2023) 100398. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100398>.
- [4] B. Pang, C. Liao, X. Xu, L. Yu, R. Li, Q. Peng, Benzo[d]thiazole-based wide bandgap donor polymers enable 19.54% efficiency organic solar cells along with desirable batch-to-batch reproducibility and general applicability, *Advanced Materials* 35 (2023) 2300631. <https://doi.org/10.1002/adma.202300631>.
- [5] C. Cheng, Y. Zhu, T. Tsuboi, C. Deng, W. Lou, T. Liu, D. Wang, Q. Zhang, Extremely stable deep-blue organic light-emitting diodes employing diindolophenazine-based fluorophore with narrow-band emission and a shallow LUMO level, *Chem. Eng. J.* 474 (2023) 145691. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.145691>.
- [6] L.I. Belen’Kii, N.D. Kruchkovskaya, V.N. Gramenitskaya, The literature of heterocyclic chemistry, Part VI, in: A.R. Katritzky (Ed.), *Adv. Heterocycl. Chem.* Academic Press (1999), pp. 295–395. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60945-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60945-9).
- [7] A. Benmohammed, M. Saidj, A. Djafri, A.R. Guerroudj, A.O. Rabah, M. Goudjil, N. Boukabcha, A. Chouaih, Ayada Djafri, Insight into (Z)-ethyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylideneamino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene) acetate in-silico anti-SARS-CoV-2 performance: synthesis, structural-spectral characterizations and DFT computations, *J. Mol. Struct.* 1295 (2024) 136696. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136696>.
- [8] A. Hantzsch, J.H. Weber, Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 20 (1887) 3118–3132. <https://doi.org/10.1002/cber.188702002200>.
- [9] A. Babadjamian, J. Metzger, M. Chanon, Etude du mécanisme de la réaction de Hantzsch des thiazoles. I. Mise en évidence et détermination des produits intermédiaires et de dégradation, *J. Heterocycl. Chem.* 12 (1975) 643–649.

<https://doi.org/10.1002/jhet.5570120407>.

[10] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9256>

[11] M.A. Soulie, P. Goursot, A. Peneloux, J. Metzger, Propriétés thermochimiques du thiazole, *J. Chim. Phys.* 66 (1969) 603–606. <https://doi.org/10.1051/jcp/1969660603>.

[12] P. Gayathri, K. Kanagajothi, P. Nag, N. Anand, V.S. Reddy, D. Moon, S.P. Anthony, V. Madhu, Symmetrical and unsymmetrical thiazole-based ESIPT derivatives: the highly selective fluorescence sensing of Cu²⁺ and structure-controlled reversible mechanofluorochromism, *Chem. Commun.* 38 (2021) <https://doi.org/10.1039/d1ce00927c>.

[13] N.H. Metwally, Synthesis of some new fused thiopyrano [2,3-d] thiazoles and their derivatives, *J. Sulfur Chem.* 28 (2007) 275–284. <https://doi.org/10.1080/17415990701299468>.

[14] D. M. P. Mingos, & R. H. Crabtree (Eds.) *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon Press, Volume 12, 1994.

[15] A.L. Alanzy, D.A. Bakhotm, R.M. Abdel-Rahman, Design, synthesis, chemistry and biological evaluation of some polyfunctional heterocyclic nitrogen systems—overview, *Int. J. Org. Chem.* 10 (2020) 39–62. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2020.102003>.

[16] E. Hückel, Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem, *Zeitschrift für Physik* 72 (1931) 310–337. <https://doi.org/10.1007/BF01341953>.

[17] G. Salmona, R. Faure, E.J. Vincent, C. Guimon, G. Pfister-Guillouzo, Structure électronique du thiazole et de l'isothiazole, *J. Mol. Struct.* 48 (1978) 205–217. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(78\)80023-4](https://doi.org/10.1016/0022-2860(78)80023-4).

[18] M. Farouk Elsadek, B. Mohamed Ahmed, M. Fawzi Farahat. An overview on synthetic 2-aminothiazole-based compounds associated with four biological activities, *Molecules* 26 (2021) 1449. <https://doi.org/10.3390/molecules26051449>.

[19] W. Lässig. *Synthese von Bis-[2-amino-4-phenyl-thiazolyl-(5)]-methan Farbstoffen.*, *Chemische Berichte*, 95.11, 2792-2795, 1962.

[20] F. Gholami, M. Halimi, M.H. Sayahi, F. Yousefnejad, A. Moazzam, S. Mojtavavi, M.A. Faramarzi, H. Rastegar, M. Mohammadi-Khanaposhtani, M. Mahdavi, Design, synthesis docking and molecular dynamics studies of 2-amino-4-phenylthiazole-indole hybrids as α -glucosidase inhibitors, *J. Mol. Struct.* 1299 (2024) 137061. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137061>.

[21] K.P. Yadav, M.A. Rahman, S. Nishad, S.K. Maurya, M. Anas, M. Mujahid, Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review, *Intelligent Pharmacy* 1 (2023) 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.06.001>.

- [22] F.J. Gregory, H.E. Alburn, R.P. Carlson, A.J. Lewis, WY-40, 453 - a mesoionic thiazolobenzothiazole with novel immunomodulator activity, *Int. J. Immunopharmacol.* 2 (1980) 166–167. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(80\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0192-0561(80)90070-3).
- [23] S. Ameen, M.S. Akhtar, M. Nazim, M.K. Nazeeruddin, H.-S. Shin, Stable perovskite solar cells using thiazolo [5,4-d] thiazole-core containing hole transporting material, *Nano Energy* 49 (2018) 372–379. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2018.04.016>.
- [24] F. Audet, M. Donnard, A. Panossian, P.M. Holstein, D. Bernier, S. Pazenok, F.R. Leroux, Direct introduction of the 1-fluorocyclopropyl group via Stille cross-coupling – a way of getting around per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs), *Adv. Synth. Catal.* 366 (2024) 3466–3473. <https://doi.org/10.1002/adsc.202400401>.
- [25] H. Derbal-Habak, *CELLULES SOLAIRES PHOTOVOLTAÏQUES PLASTIQUES NANOSTRUCTUREES*, thèse de doctorat en physique, Université d'Angers, France, 2009.
- [26] O. Ferrary, C. Hercend, K. Peoc'h, A. Dauvergne, La vitamine B1 : la première vitamine identifiée, *Rev. Francoph. Lab.* (2019) 45–54. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(19\)30328-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(19)30328-4).
- [27] M. Bonnan, Vitamines en neurologie : la vitamine B1, *Pratique Neurologique - FMC* 15 (2024) 158–161. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2024.07.006>.
- [28] W.A. Mokbel, M.A. Hosny, S.M. Gomha, M.E.A. Zaki, B. Farag, A.F. El Farargy, A. Al Bahir, Y.H. Zaki, Synthesis, molecular docking study, and biological evaluation and of new thiadiazole and thiazole derivatives incorporating isoindoline-1,3-dione moiety as anticancer and antimicrobial agents, *Results Chem.* 7 (2024) 101375. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024>.
- [29] D. Das, P. Sikdar, M. Bairagi, Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry, *Eur. J. Med. Chem.* 109 (2016) 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.022>.
- [30] N.R. Yamaletdinova, R.R. Gataullin, Advances in the Synthesis of Heterocycles with Two and Three Heteroatoms using Hydrazonoyl Halides, *Helv. Chim. Acta* 107 (2024) <https://doi.org/10.1002/hlca.202400058>.
- [31] I.H.A. Ripain, N. Ngah, A brief review on the thiazole derivatives: Synthesis methods and biological activities, *Malays. J. Anal. Sci.* 25 (2021) 257–267. <https://doi.org/10.5932/mjas.2021.2502>.
- [32] S.H. Ali, A.R. Sayed, Review of the synthesis and biological activity of thiazoles, *Synth. Commun.* 51 (2021) 670–700. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1854787>.

- [33] S. Gujral, S. Khatri, P. Riyal, Suzuki Cross Coupling Reaction-A Review, *Indo Global J. Pharm. Sci.* 2 (2012) 351–367. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2012.41>.
- [34] C. Borelli, M. Schaller, M. Niewerth, K. Nocker, B. Baasner, D. Berg, R. Tiemann, K. Tietjen, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, H.C. Korting, Modes of Action of the New Arylguanidine Abafungin beyond Interference with Ergosterol Biosynthesis and in vitro Activity against Medically Important Fungi, *Chemotherapy* 54 (2008) 245–259. <https://doi.org/10.1159/000142334>.
- [35] H. Umezawa, K. Maeda, T. Takeuchi, Y. Okami, New antibiotics, bleomycin A and B, *J. Antibiot. (Tokyo)* 19 (1966) 200–209. PMID: 5953301.
- [36] P. Arora, R. Narang, S.K. Nayak, S.K. Singh, V. Judge, 2,4-Disubstituted thiazoles as multitargeted bioactive molecules, *Med Chem Res* 25 (2016) 1717–1743. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1610-2>.
- [37] A. Petrou, M. Fesatidou, A. Geronikaki, Thiazole ring—A biologically active scaffold, *Molecules* 26 (2021) 3166. <https://doi.org/10.3390/molecules26113166>.
- [38] A. Fleming, On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*, *Br. J. Exp. Pathol.* 10 (1929) 226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>
- [39] D. Lednicer, & L. A. Mitscher. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Volume 4, 1990.
- [40] J. Boyle, S. Otty, V. Sarojini, A safer and convenient synthesis of sulfathiazole for undergraduate organic and medicinal chemistry classes, *J. Chem. Educ.* 89 (2012) 141–143. <https://doi.org/10.1021/ed101120b>.
- [41] P. Ghosh, G. Chhetri, A. Mandal, Y. Chen, W.H. Hersh, S. Das, C(sp²)-H selenylation of substituted benzo[4,5]imidazo [2,1-b]thiazoles using phenyliodine (III)bis(trifluoroacetate) as a mediator, *RSC Adv.* 7 (2024) <https://doi.org/10.1039>.
- [42] K.N. Venugopala, M. Krishnappa, S.K. Nayak, B.K. Subrahmanya, J.P. Vaderapura, R.K. Chalannavar, R.M. Gleiser, B. Odhav, Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d]thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis*, *Eur. J. Med. Chem.* 65 (2013) 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.061>.
- [43] L. Bianchi, X. Zhang, Z. Chen, P. Chen, X. Zhou, Y. Tang, B. Liu, X. Guo, A. Facchetti, New Benzo[1,2-d:4,5-d']bis([1,2,3]thiadiazole) (iso-BBT)-Based Polymers for Application in Transistors and Solar Cells, *Chem. Mater.* 31 (2019) 6519–6529.

<https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b05176>.

[44] M. Ji, C. Dong, Q. Guo, M. Du, Q. Guo, X. Sun, E. Wang, E. Zhou, Recent Advances in Organic Photovoltaic Materials Based on Thiazole-Containing Heterocycles, *Macromol. Rapid Commun.* 44 (2023) 2300102. <https://doi.org/10.1002/marc.202300102>.

[45] A. Djafri, F. Perveen, N. Benhalima, N. Khelloul, R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, Experimental spectral characterization, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT calculations and docking studies of (2Z,5Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(2-methoxyphenyl)-2-N'(2-methoxyphenylimino) thiazolidin-4-one, *Heliyon* 6 (2020) e05754. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05754>.

[46] R. Hassaine, I.A. El Hacı, A. Bouchama, L. Boukenna, M. Aissaoui, A. Djafri, M. Haffas, M. Benabdellah, N. Choukchou-Braham, K. Bachari, N. Taibi, Green hemi-synthesis of novel thiazole derivatives from *Ammodaucus leucotrichus* Coss. & Dur. and *Cuminum cyminum* L. essential oils: stereochemistry, molecular fluorescence spectroscopy, in vitro biological activity, and molecular docking study, *J. Mol. Struct.* 1265 (2022) 133376. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133376>.

[47] S. Belaidi, R. Mazri, H. Belaidi, T. Lanez, D. Bouzidi, Electronic structure and physico-chemical property relationship for thiazole derivatives, *Asian J. Chem.* 25 (2013) 9241–9245. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2013.15199>.

[48] R. Faure, J.-P. Galy, E.-J. Vincent, J. Elguero, Études d'hétérocycles pentagonaux polyhétéroatomiques par résonance magnétique nucléaire du ¹³C. Thiazoles et thiazolo[2,3-e] tétrazoles, *Can. J. Chem.* 56 (1978) 46–55. <https://doi.org/10.1139/v78-009>.

[49] C.-B. Liu, B. Shan, H.-M. Bai, J. Tang, L.-Z. Yan, Y.-B. Ma, Hydrophilic/hydrophobic characters of antimicrobial peptides derived from animals and their effects on multidrug resistant clinical isolates, *Dongwuxue Yanjiu* 36 (2015) 41–47. <https://doi.org/10.13918/j.issn.2095-8137.2015.1.41>.

[50] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Sulfoxides in medicine, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 76 (2023) 102340. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102340>.

[51] J.M. Guernon, Y.-J. Wu, 3-Bromocyclohexane-1,2-dione as a useful reagent for Hantzsch synthesis of thiazoles and the synthesis of related heterocycles, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 3633–3635. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.028>.

[52] A.H. Cook, I. Heilbron, S.F. MacDonald, A.P. Mahadevan, Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiazole derivatives obtained from 2-amino-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo [b] thiophene-3-carbonitrile, *J. Chem. Soc.* 67 (1949) 1064–1068.

- [53] S. Nayak, S.L. Gaonkar, A review on recent synthetic strategies and pharmacological importance of 1,3-thiazole derivatives, *Mini-Rev. Med. Chem.* 19 (2019) 215–238. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180816112151>.
- [54] L. Brandsma, R.L.P.D. Jong, H.D. Verkruisje, An efficient synthesis of 1,3-thiazole, *Synthesis* (1985) 948–949. <https://doi.org/10.1055/s-1985-31396>.
- [55] S.M. Gomha, M.M. Edrees, R.A.M. Faty, Z.A. Muhammad, Y.N. Mabkhot, Microwave-assisted one pot three-component synthesis of some novel pyrazole scaffolds as potent anticancer agents, *Chem. Cent. J.* 11 (2017) 37. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0266-4>.
- [56] D. Chinnaraja, R. Rajalakshmi, A facile, solvent and catalyst free, microwave assisted one pot synthesis of hydrazinyl thiazole derivatives, *J. Saudi Chem. Soc.* 19 (2015) 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2014.05.001>.
- [57] V. Prasad, K.D., Kallauraya, B., Bhat, R.S., Bhat, S.I., Kamat, V., Akki, M., Kumar, A., Jyothi, K., Bharat, B.R., "Synthesis, Characterization, and Evaluation of Pyrimidinone-Linked Thiazoles: DFT Analysis, Molecular Docking, Corrosion Inhibition, and Bioactivity Studies," *Heliyon*, 10 (2024) e39421. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39421>.
- [58] A. Verma, S.K. Saraf, 4-thiazolidinone—a biologically active scaffold, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.07.017>.
- [59] R. Rahmani, A. Djafri, J.-C. Daran, A. Djafri, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Crystal structure of (2Z,5Z)-3-(4-methoxyphenyl)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-5-[(E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene]-1,3-thiazolidin-4-one, *Acta Cryst. E* 72 (2016) 155–157. <https://doi.org/10.1107/S2056989016000207>.
- [60] S. Ramkumar, R. Ramarajan, Design, synthesis, spectral characterization, multiple-biological activities, docking and in silico ADMET studies of thiazolidinones, *Results Chem.* 5 (2023) 100861. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100861>.
- [61] M.H. Younis, E.R. Mohammed, A.R. Mohamed, M.M. Abdel-Aziz, H.H. Georgey, N.M. Abdel Gawad, Design, synthesis and anti-Mycobacterium tuberculosis evaluation of new thiazolidin-4-one and thiazolo[3,2-a][1,3,5]triazine derivatives, *Bioorg. Chem.* 124 (2022) 105807. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105807>.
- [62] S.B. Bari, S.D. Firake, Exploring Anti-inflammatory Potential of Thiazolidinone Derivatives of Benzenesulfonamide via Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation, *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 15 (2016) 44–53. <https://doi.org/10.2174/1871523015666160524141630>
- [63] N. Kulabaş, Ö.B. Özakpınar, D. Özsavcı, P. Leyssen, J. Neyts, İ. Küçükgülzel, Synthesis,

characterization and biological evaluation of thioureas, acylthioureas and 4-thiazolidinones as anticancer and antiviral agents, *Marmara Pharm. J.* 21 (2017) 371–384. <https://doi.org/10.12991/marupj.300913>.

[64] R.K. Rawal, R. Tripathi, S. Kulkarni, R. Paranjape, S.B. Katti, C. Pannecouque, E. De Clercq, 2-(2,6-Dihalo-phenyl)-3-heteroaryl-2-ylmethyl-1, 3-thiazolidin-4-ones: anti-HIV agents, *Chem. Biol. Drug Des.* 72 (2008) 147–154. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2008.00683.x>.

[65] M.R. Johnson, M.J. Fazio, D.L. Ward, L.R. Sousa, Synthesis of β -lactams by the photochemical extrusion of sulfur dioxide from 1,1-dioxo-4-thiazolidinones, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 494–499. <https://doi.org/10.1021/jo00152a017>.

[66] B. Kohl, E. Sturm, J. Senn-Bilfinger, W.A. Simon, U. Krüger, H. Schaefer, G. Rainer, V. Figala, K. Klemm, (H^+ , K^+)-ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles. 4. A novel series of dimethoxypyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of pantoprazole as a clinical candidate, *J. Med. Chem.* 35 (1992) 1049–1057. <https://doi.org/10.1021/jm00084a010>.

[67] H.G. Cheng, M. Pu, G. Kundu, F. Schoenebeck, Selective Methylation of Amides, N-Heterocycles, Thiols, and Alcohols with Tetramethylammonium Fluoride, *Org. Lett.* 22 (2020) 331–334. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04400>.

[68] J. Stec, W.H. Witola, Alternatives to piperidine in Knoevenagel condensation of 2-cyanoacetamide with benzaldehydes, *Results Chem.* 6 (2023) 101212. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101212>.

[69] D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, R. Lesyk, Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5012–5021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.008>.

[70] B. Arvas, B. Ucar, T. Acar, H. Varli, M. Arvas, F. Aydoğan, Ç. Yolaçan, Synthesis of novel coumarin-triazole hybrids and first evaluation of the 4-phenyl substituted hybrid loaded PLGA nanoparticles delivery system to the anticancer activity, *Results Chem.* 10 (2024). <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ad403e>.

[71] H. Kumar, N. Aggarwal, M.G. Marwaha, A. Deep, H. Chopra, M.M. Matin, A. Roy, T.B. Emran, Y.K. Mohanta, R. Ahmed, T.K. Mohanta, M. Saravanan, R.K. Marwaha, A. Al-Harrasi, Thiazolidin-2,4-Dione Scaffold: An Insight into Recent Advances as Antimicrobial, Antioxidant, and Hypoglycemic Agents, *Molecules* 27 (2022) 6763.

<https://doi.org/10.3390/molecules27196763>.

[72] O. Afzal, M.K. Kathiravan, Design, synthesis and characterization of novel thiazolidinone derivatives: Insights from a network pharmacology approach for breast cancer therapy, *J. Mol. Struct.* 1324 (2025) 140915. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140915>.

[73] R. Mohammadi, H. Alamgholiloo, B. Gholipour, S. Rostamnia, S. Khaksar, M. Farajzadeh, M. Shokouhimehr, Visible-light-driven photocatalytic activity of ZnO/g-C₃N₄ heterojunction for the green synthesis of biologically interesting small molecules of thiazolidinones, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 402 (2020) 112786. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112786>.

[74] Z.A. Siddiqui, B. Chaudhary, S. Tewari, N. Sekar, S. More, Advances in the Thiazole Backbone—Classification, Synthesis, Properties, and Applications of Azo Dyes, in: *Textile Dyes and Pigments*, John Wiley & Sons, Ltd, 2022, pp. 225–248. <https://doi.org/10.1002/9781119905332.ch12>.

[75] S. Lin, & J. March. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Edition, Molecules 6, 1064–1065, 2001. <https://doi.org/10.3390/61201064>.

[76] V.A. Verma, A.R. Saundane, Synthesis of Some Novel 5-(8-Substituted-1H-Indolo[3,2-c] Isoquinolin-5-ylthio)-1',3',4'-Oxadiazol-2-Amines Bearing Thiazolidinones and Azetidinones as Potential Antimicrobial, Antioxidant, Antituberculosis, and Anticancer Agents, *Polycyclic Aromat. Compd.* 41 (4) (2021) 871–896. <https://doi.org/10.1080/10406638.2019.1702259>.

[77] S. Hidalgo-Figueroa, S. Estrada-Soto, J.J. Ramírez-Espinosa, P. Paoli, G. Lori, I. León-Rivera, G. Navarrete-Vázquez, Synthesis and evaluation of thiazolidine-2,4-dione/benzazole derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B): Antihyperglycemic activity with molecular docking study, *Biomed. Pharmacother.* 107 (2018) 1302–1310. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.124>.

[78] K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Soković, A. Ćirić, J. Glamočlija, Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 426–432. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.041>.

[79] J.A. Abdullah, B.J.M. Aldahham, M.A. Rabeea, F.A. Asmary, H.M. Alhajri, M.A. Islam, Synthesis, characterization and in-silico assessment of novel thiazolidinone derivatives for cyclin-dependent kinases-2 inhibitors, *J. Mol. Struct.* 1223 (2021) 129311. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129311>.

- [80] K.C. Sarathlal, V. Kakoty, K.V. Krishna, S.K. Dubey, D. Chitkara, R. Taliyan, Neuroprotective efficacy of co-encapsulated rosiglitazone and vorinostat nanoparticle on streptozotocin-induced mice model of Alzheimer's disease, *ACS Chem. Neurosci.* 12 (9) (2021) 1528-1541. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.1c00022>.
- [81] V. Patil, K. Tilekar, S. Mehendale-Munj, R. Mohan, C.S. Ramaa, Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives, *European J. Med. Chem.* 45 (2010) 4539–4544. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.014>
- [82] A.M. Jassem, Q.M.A. Hassan, A.M. Dhumad, H.A. Sultan, J.K. Salim, C.A. Emshary, A green ultrasound-promoted synthesis, experimental, theoretical, and nonlinear optical properties studies of benzylidenehydrazono thiazolidin-4-one derivative, *Chem. Pap.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11696-023-03210-7>.
- [83] X. Li, J. Zhao, W. Wang, Y. Li, Y. Li, S. Zhou, J. Xiao, Synthesis, Photoswitching Behavior and Nonlinear Optical Properties of Substituted Tribenzo[a,d,g]coronene, *Molecules* 28 (3), 2023, 1419. <https://doi.org/10.3390/molecules28031419>.
- [84] M.R. Elmorsy, E. Abdel-Latif, H.E. Gaffer, S.A. Badawy, A.A. Fadda, Theoretical studies, anticancer activity, and photovoltaic performance of newly synthesized carbazole-based dyes, *J. Mol. Struct.* 1255 (2022) 132404. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132404>.
- [85] M. Raftani, T. Abram, A. Azaid, R. Kacimi, M.N. Bennani, M. Bouachrine, Theoretical design of new organic compounds based on diketopyrrolopyrrole and phenyl for organic bulk heterojunction solar cell applications: DFT and TD-DFT study, *Mater. Today*, 45 (2021) 7334–7343. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.1228>.

Chapitre II :
Techniques de caractérisation et
approches de la chimie quantique en
DFT

I. Introduction :

L'analyse de la structure cristalline d'un matériau repose sur une synergie entre des méthodes expérimentales et théoriques, chacune apportant des informations spécifiques et complémentaires. Les techniques expérimentales les plus couramment utilisées incluent la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge (IR), la spectroscopie UV-visible, ainsi que la diffraction des rayons X (DRX).

Parmi ces approches, la RMN et l'infrarouge (IR) se distinguent par leur complémentarité. La RMN permet de déterminer avec précision la position des atomes dans la structure moléculaire, offrant une compréhension fine des interactions intramoléculaires. En parallèle, la spectroscopie IR est essentielle pour identifier les groupements fonctionnels présents, révélant des caractéristiques chimiques clés. En revanche, la spectroscopie UV-visible représente une méthode d'analyse particulièrement utile pour explorer la nature électronique d'un composé. Elle fournit des informations précieuses sur la délocalisation des électrons au sein des structures moléculaires, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des propriétés optiques et électroniques de ce matériau.

Bien que la résonance magnétique nucléaire (RMN) ait connu des progrès remarquables au cours des dernières décennies, elle présente encore certaines limitations en matière de caractérisation moléculaire [1]. Même lorsqu'elle est combinée à des techniques complémentaires telles que la spectroscopie FT-IR et l'UV-Visible, cette association peut ne pas suffire à déterminer avec précision la structure tridimensionnelle d'une molécule [2]. Cette limite souligne la nécessité d'intégrer des techniques supplémentaires, comme la diffraction des rayons X ou les simulations de dynamique moléculaire, pour obtenir une vision plus exhaustive de la structure moléculaire et de ses interactions. C'est pourquoi nous avons opté pour la diffraction des rayons X (DRX), une technique reconnue pour sa précision inégalée dans la détermination des structures cristallines et tridimensionnelles des composés étudiés. Dans le domaine des sciences des matériaux et de la cristallographie, la DRX s'impose comme une méthode essentielle [3]. Cette technique est largement utilisée pour élucider la structure atomique et moléculaire des matériaux en analysant le motif complexe de diffraction généré lorsque les rayons X interagissent avec leur réseau cristallin [4]. En effet, la DRX fournit des informations clés sur la position des atomes, les distances interatomiques et les angles de liaison, essentielles pour comprendre les propriétés des matériaux. Cette méthode nous permet aussi une meilleure compréhension de l'agencement atomique au sein des cristaux, permettant non seulement l'identification de composés inconnus, mais également l'exploration des propriétés uniques de matériaux aussi divers que les métaux, les minéraux,

les molécules organiques et biologiques [5,6]. L'impact de la diffraction des rayons X dépasse largement le cadre académique, trouvant des applications essentielles dans divers domaines. Par exemple, cette technique de pointe s'est avérée particulièrement précieuse dans le secteur pharmaceutique, où elle est utilisée pour caractériser avec précision les structures des composés médicamenteux, contribuant ainsi au développement de nouvelles thérapies [7].

Dans ce chapitre, nous examinerons les méthodes expérimentales et théoriques utilisées, en mettant en avant leur complémentarité dans l'analyse et la caractérisation des matériaux étudiés. Ces approches, notamment la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour les aspects théoriques, permettent une identification précise des structures et une étude approfondie de leurs propriétés.

II. Techniques expérimentales d'analyse spectroscopique

II.1. Spectroscopie vibrationnelle infrarouge

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique analytique largement utilisée en chimie pour identifier les groupements fonctionnels et analyser les liaisons chimiques présentes dans un composé [8]. Cette méthode repose sur l'absorption de la lumière infrarouge par les molécules, entraînant des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques. Chaque type de liaison absorbe des longueurs d'onde spécifiques, générant un spectre unique appelé spectre IR, qui sert de signature moléculaire. L'analyse est effectuée en exposant l'échantillon à un rayonnement électromagnétique dans la plage des longueurs d'onde de l'infrarouge, se situant entre 800 nm jusqu'à 1 mm. Le champ électrique associé à une onde électromagnétique interagit avec le moment dipolaire des molécules présentes dans un matériau. Lorsque la fréquence de ce champ correspond à celle d'un mode de vibration spécifique d'une molécule, cette interaction induit l'excitation des liaisons chimiques, provoquant leur vibration et l'absorption de l'énergie de l'onde incidente. La fréquence d'absorption dépend de plusieurs facteurs : la nature des liaisons chimiques, la masse des atomes impliqués et l'environnement immédiat du groupement fonctionnel concerné. Par convention, les spectres infrarouges obtenus lors de l'analyse sont généralement exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}) plutôt qu'en longueur d'onde ou en fréquence, ce qui permet une lecture plus intuitive des caractéristiques vibrationnelles.

L'énergie des photons dans le domaine de l'infrarouge, correspond à une valeur située entre 0,2 kJ/mol et 165 kJ/mol. Cela signifie que les photons de ce rayonnement électromagnétique possèdent une énergie suffisante pour exciter les modes de vibration et la rotation des liaisons chimiques dans les molécules, mais reste insuffisante pour provoquer des transitions électroniques comme dans le domaine UV-Visible [9].

Les modes de vibration moléculaire désignent les divers mouvements oscillatoires que les atomes d'une molécule peuvent réaliser autour de leur position d'équilibre. Ces modes sont généralement répartis en deux grandes catégories : les vibrations d'élongation et les vibrations de déformation, définies comme suit :

II.1.1. Vibrations d'élongation (*Stretching*)

Ces vibrations impliquent des variations périodiques de la distance interatomique le long de l'axe des liaisons chimiques. On distingue :

- **Élongation symétrique (v_s)** : Les atomes vibrent en phase, entraînant une variation uniforme de la distance interatomique. Dans ce mode la symétrie de la molécule est conservée.
- **Élongation asymétrique (v_{as})** : Les atomes vibrent de manière opposée, provoquant une perte partielle ou totale de symétrie. Ce mode nécessite plus d'énergie que l'élongation symétrique.

II.1.2. Vibrations de déformation (*Bending*)

Ces vibrations correspondent à des variations périodiques des angles entre les liaisons chimiques, sans modification de la distance interatomique. Elles se subdivisent en :

- **Déformation dans le plan :**
 - **Balancement (δ)** : Les atomes se déplacent dans le plan de la molécule, en restant orientés dans la même direction.
 - **Oscillation (π)** : Les atomes se déplacent dans des directions opposées, provoquant un mouvement relatif plus complexe.
- **Déformation hors du plan :**
 - **Torsion (τ)** : Les atomes effectuent un mouvement de rotation autour de l'axe d'une liaison chimique.
 - **Battement (γ)** : Les atomes se déplacent perpendiculairement au plan principal de la molécule, modifiant l'orientation globale de celle-ci.

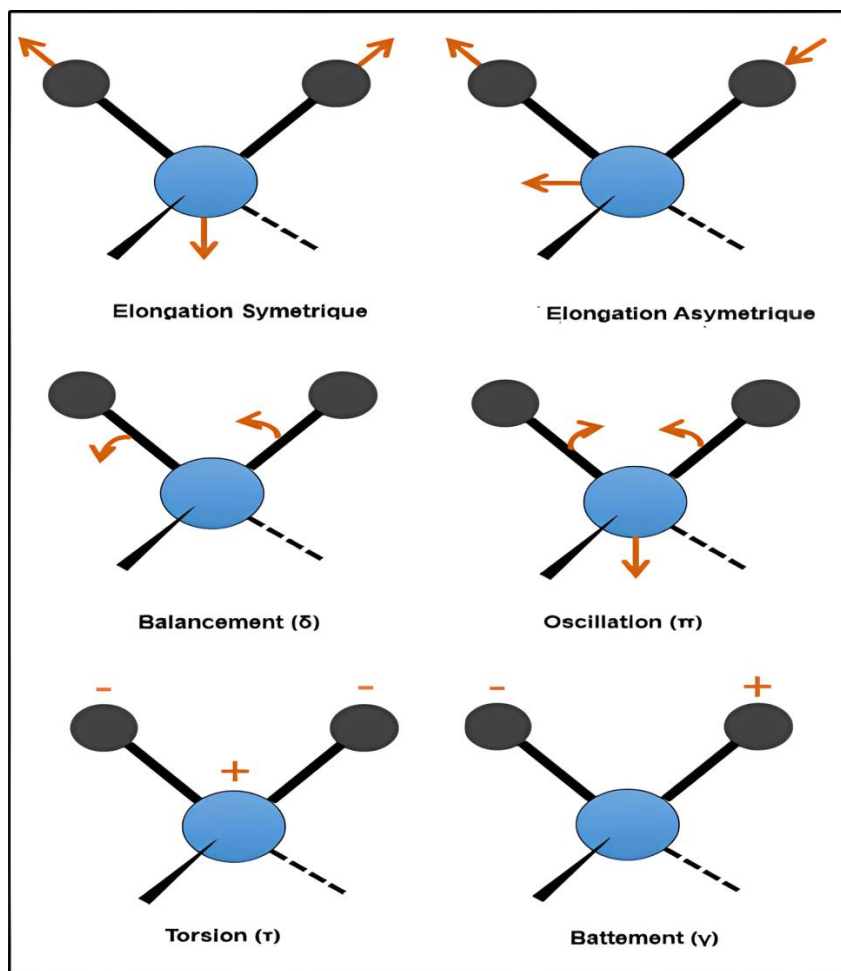


Figure II. 1. Les différents modes de vibration moléculaire.

II.2. Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie d'absorption dans les domaines ultraviolet (UV) et visible est une technique largement utilisée en laboratoire. Elle repose sur la capacité des molécules à absorber des radiations lumineuses à des longueurs d'onde spécifiques. La plage de longueurs d'onde couvertes par cette méthode s'étend de 800 à 200 nm. Cette technique est particulièrement utile pour analyser les structures électroniques des molécules insaturées et évaluer la profondeur de leur conjugaison. L'absorbance d'une solution homogène, mesurée à une longueur d'onde précise ou sur un spectre complet, est déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. La simulation des spectres UV-Vis à l'aide de méthodes de calcul chimique constitue une technique de recherche en pleine expansion, s'inscrivant au cœur des avancées modernes en chimie théorique. Grâce à la capacité des approches théoriques à fournir des résultats en excellent accord avec les données expérimentales. Parmi ces méthodes, la « *Time-Dependent Density Functional Theory* » (TD-DFT) s'est imposée comme une technique de référence en raison de sa précision et de sa large applicabilité. La

TD-DFT est une extension de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), intégrant les effets dépendants du temps pour modéliser les transitions électroniques. Elle permet de prédire avec une précision plus accrue les énergies de transition électroniques et les intensités des bandes d'absorption en résolvant une forme simplifiée de l'équation de Schrödinger. Cette méthode modélise à la fois l'état fondamental et les états excités des molécules, ce qui en fait un outil incontournable pour l'étude des propriétés optiques. L'utilisation de la TD-DFT est particulièrement utile dans le cadre de la caractérisation des systèmes moléculaires complexes, tels que les chromophores, les colorants organiques et les matériaux fonctionnels. En effet, cette méthode peut être employée pour analyser les mécanismes d'absorption et de réflexion, évaluer l'effet des substituants chimiques sur le spectre d'absorption, ou encore explorer les propriétés électroniques et photo-physiques de nouvelles molécules [10].

La figure II.2 illustre le principe de la spectrophotométrie d'absorption, où une lumière de l'intensité I_0 traverse une solution. Une partie du rayonnement est absorbée, et l'intensité transmise I permet de déterminer la concentration via la loi de Beer-Lambert.

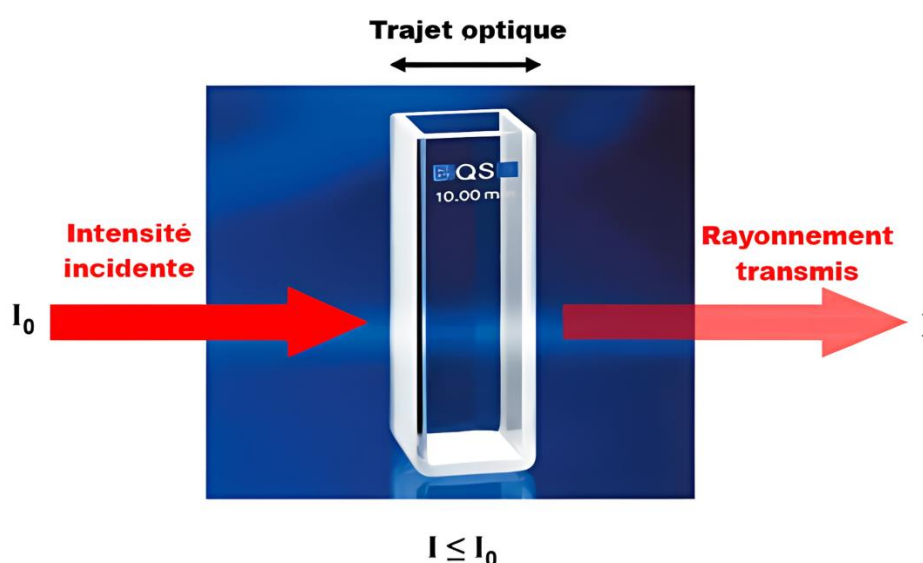


Figure II. 2. Principe de spectroscopie UV-Visible.

II.3. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) repose sur des principes fondamentaux liés aux propriétés magnétiques des noyaux atomiques, en particulier ceux de l'hydrogène et du carbone, qui sont largement utilisés en chimie. Chaque noyau possède un moment magnétique en raison de son spin nucléaire, une propriété associée à la rotation de ses particules chargées (protons et neutrons). Lorsqu'un noyau est placé dans un champ magnétique externe homogène, son moment magnétique peut adopter diverses orientations

par rapport au champ appliqué. Ces orientations correspondent à des niveaux d'énergie distincts : un état de faible énergie lorsque le moment magnétique est aligné avec le champ, et un état de haute énergie lorsque le moment magnétique est opposé au champ. La différence d'énergie (ΔE) entre ces deux configurations est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique appliqué. Cette relation est exprimée par la formule $\Delta E = h\nu$, où h est la constante de Planck et ν la fréquence de la radiation absorbée. Lorsque la radiation RF (radiofréquence) d'une fréquence correspondant à cette différence d'énergie est appliquée, les noyaux subissent une transition entre les deux états d'énergie, phénomène appelé résonance nucléaire. La transition se produit uniquement lorsque la fréquence de la radiation appliquée est en résonance avec la différence d'énergie des états, ce qui permet de stimuler les noyaux à passer de l'état de faible énergie à celui de haute énergie. Ce processus de résonance est exploité pour obtenir des informations détaillées sur l'environnement chimique des noyaux étudiés. Il est vrai que, l'effet de l'environnement local, notamment les champs magnétiques induits par les électrons environnants (blindage électronique), modifie légèrement les niveaux d'énergie, permettant ainsi de distinguer des noyaux similaires mais situés dans des environnements chimiques différents. Cette sensibilité aux environnements locaux est l'une des raisons pour laquelle la RMN est un outil puissant pour la détermination de la structure des molécules, la caractérisation des interactions moléculaires, et même la dynamique des processus biologiques à l'échelle atomique. Ainsi, la RMN permet non seulement d'identifier des groupements fonctionnels au sein des molécules mais aussi de comprendre la façon dont ces molécules interagissent entre elles, fournissant une fenêtre précieuse sur leurs propriétés physico-chimiques [11].

La **figure II.3** montre un spectromètre RMN Bruker 300 MHz et sa structure interne, L'appareil permet d'analyser les structures moléculaires via l'interaction des noyaux avec un champ magnétique intense.

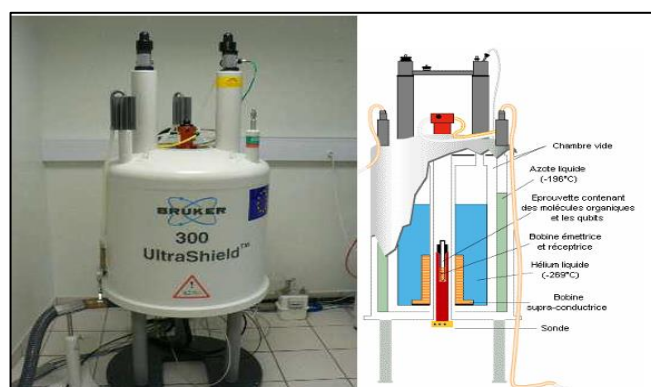


Figure II. 3. Spectromètre RMN Bruker 300 MHz (a : à gauche) et schéma de son cryo-aimant supraconducteur (b : à droite).

II.4. Analyse par diffraction des rayons X

Les rayons X, découverts en 1895 par le physicien allemand Wilhelm Röntgen, ont ouvert la voie à diverses méthodes d'analyse, telles que la radiographie, la spectroscopie et la diffractométrie. Ces radiations électromagnétiques se caractérisent par un spectre de longueur d'onde d'environ l'angström (10^{-10} m). En 1913, William Lawrence Bragg et son père, Sir William Henri Bragg, ont utilisé ces rayonnements pour élucider la structure cristalline du chlorure de sodium (NaCl), puis celle de plusieurs autres sels métalliques. En reconnaissance de leurs travaux sur l'analyse de la structure cristalline par rayons X, ils ont été conjointement honorés du prix Nobel de physique en 1915 [12].

De nos jours, la diffraction des rayons X demeure l'une des techniques les plus puissantes à la disposition des chimistes et des scientifiques pour l'analyse des architectures moléculaires. Elle s'applique à une variété d'études, incluant les minéraux, les sels inorganiques, ainsi que les molécules organiques, organométalliques et les protéines, dont les tailles varient de quelques atomes à plusieurs milliers. Cette méthode repose sur des propriétés physiques fondamentales de la matière, ce qui nécessite le respect de critères spécifiques pour une mise en œuvre optimale. Contrairement à la diffraction des rayons X sur des poudres (où le matériau est constitué de nombreux cristaux orientés aléatoirement), la diffraction sur monocristal nécessite un échantillon unique ayant des orientations précises. Cela permet d'obtenir des informations plus détaillées sur la position des atomes, les liaisons et la symétrie du réseau cristallin.

II.4.1. Interaction des rayons X avec la matière

Les rayons X interagissent avec la matière principalement par deux phénomènes : l'absorption et la diffraction. L'absorption se produit lorsque les rayons X traversent un matériau et que leur énergie est absorbée par les atomes de ce matériau. Ce phénomène est particulièrement marqué dans les matériaux denses et chargés en électrons, comme les métaux, et il dépend de l'épaisseur du matériau. L'absorption est fondamentale dans des techniques telles que la radiographie, où les différences d'absorption des rayons X permettent de former des images révélant la structure interne des objets.

La diffraction, quant à elle, se produit lorsque les rayons X rencontrent une structure périodique, comme celle d'un cristal. Les rayons X sont alors déviés dans des directions spécifiques en raison de leur interaction avec la disposition ordonnée des atomes. Ce phénomène génère des motifs de diffraction qui peuvent être analysés pour déterminer la structure cristalline du matériau. La diffraction est essentielle dans des techniques comme la

diffraction des rayons X sur monocristal et sur poudre, fournissant des informations détaillées sur l'arrangement atomique et les liaisons au sein des cristaux [13].

En général, l'émission de rayons X est obtenue par l'extraction des électrons d'un filament de tungstène soumis à une chaleur électrique intense. Un champ électrique puissant, typiquement d'une tension de 50 kV, entraîne alors le bombardement d'une anode (ou anticathode). Les métaux les plus fréquemment utilisés en tant qu'anodes pour la production de rayons X sont le cuivre, qui émet à une longueur d'onde de $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, et le molybdène, avec une longueur d'onde de $\lambda = 0,709 \text{ \AA}$. Ces métaux sont privilégiés en raison de leur capacité à générer des rayons X de haute qualité, essentiels pour diverses applications analytiques en cristallographie et en science des matériaux. En complément, une autre source importante de rayonnement X est le synchrotron. Cette technique avancée repose sur l'accélération d'électrons à des vitesses proches de celle de la lumière dans un anneau de stockage, produisant ainsi des rayons X très intenses et collimatés. Les rayons X générés par le synchrotron sont particulièrement utiles pour révéler des détails de structure à une échelle microscopique, permettant de caractériser des cristaux de dimensions très réduites, souvent de l'ordre de la dizaine de micromètres [14].

La **figure II. 4**, présente une combinaison de deux schémas illustrant des concepts clés liés aux rayons X. À gauche, une image montre le fonctionnement d'un tube à rayons X, dont les principales composantes comprennent une cathode chauffante qui émet des électrons, une anticathode tournante qui génère des rayons X lorsqu'elle est frappée par les électrons à haute énergie, ainsi qu'un système de haute tension destiné à accélérer les électrons vers l'anticathode. À droite, un diagramme illustrant l'interaction des photons gamma avec un atome. Ce diagramme décrit comment un photon gamma incident interagit avec un électron de l'atome : l'énergie du photon provoque l'éjection de l'électron, entraînant la libération d'énergie sous forme de rayons X. De plus, le schéma met en évidence la trajectoire d'éjection de l'électron ainsi que l'émission d'un photon secondaire.

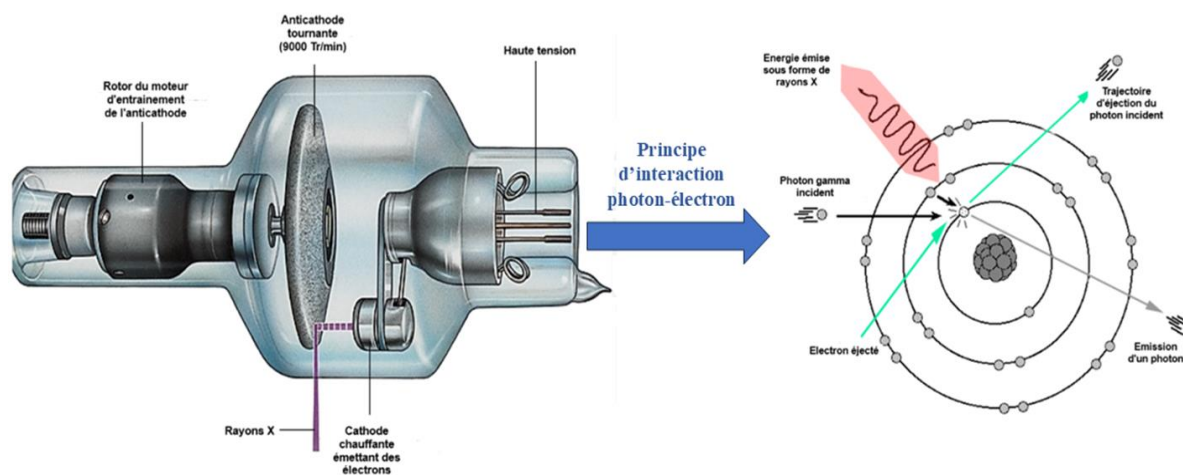


Figure II. 4. Principe de production des rayons X et leur interaction avec la matière.

II.4.2. Loi de Bragg

Un cristal est un solide dans lequel les atomes, ions ou molécules sont arrangés de manière ordonnée et régulière, formant une structure tridimensionnelle répétitive. Cette organisation régulière résulte des interactions entre les particules constitutives, qui peuvent être liées par des forces chimiques, telles que des liaisons covalentes, ioniques ou métalliques. Les cristaux se caractérisent par une répétition périodique, où les motifs de particules se répètent dans les trois dimensions, formant ainsi un réseau cristallin. De plus, ils possèdent une symétrie qui permet de les diviser en sections identiques selon plusieurs axes. Enfin, les cristaux se manifestent souvent sous une forme géométrique bien définie, avec des faces planes, qui correspondent à leur structure interne. Les distances interatomiques se situent dans le même intervalle de grandeur que les longueurs d'onde des rayons X. La figure ci-dessous (figure II. 5), illustre une section de plans réticulaires qui traversent les centres de ces éléments, séparés à une distance d .

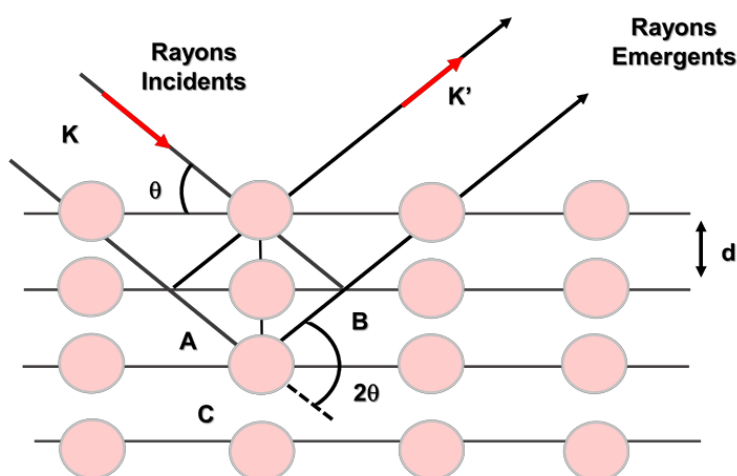


Figure II. 5. Réflexion des rayons X par des plans réticulaires espacés d'une distance d .

Quand un rayon X est transmis sur un cristal, les plans d'atomes ou plans réticulaires réfléchissent des rayons, créant des interférences causées par la différence de direction entre les rayons X diffractés par deux plans adjacents. Quand la différence de marche dépasse un multiple de longueur d'onde, une interférence constructive se manifeste, c'est la loi de Bragg.

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (\text{éq II. 1})$$

Avec :

- d : Distance interréticulaire, deux plans cristallographiques.
- θ : Angle de Bragg (moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur)
- n : Ordre de diffraction (nombre entier).
- λ : Longueur d'onde des rayons X.

En mesurant l'ensemble des intensités diffractées par un monocristal, il devient possible de déterminer la forme et la symétrie de la maille cristalline, ainsi que le groupe d'espace associé. Une fois la position des atomes identifiée, il est également aisé de calculer les distances et les angles entre ces atomes. La symétrie de la maille fournit des informations sur les positions relatives des différents complexes présents, offrant ainsi un aperçu structuré de l'organisation du cristal.

II.4.3. Facteur de structure

Le facteur de structure est déterminé par la composition chimique des atomes dans la maille. On le définit comme la somme de toutes les contributions atomiques qui, par déphasage, dépendent directement du positionnement de l'atome j dans la maille, soit :

$$F = \sum_{j=1}^N f_j \exp(i\varphi_j) \quad (\text{éq II. 2})$$

- N : Le nombre d'atome par maille.
- f_j : Le facteur de diffusion de l'atome j .
- φ_j : Le déphasage entre les différents atomes de la maille formulé par :

$$\varphi_j = 2\pi(h.x_j + k.y_j + l.z_j) \quad (\text{éq II. 3})$$

Où : x_j , y_j et z_j sont les coordonnées de l'atome j .

Le facteur de structure s'écrit donc :

$$F(hkl) = \sum_j f_j \exp[i2\pi(h.x_j + k.y_j + l.z_j)] \quad (\text{éq II.4})$$

La somme des contributions de chaque atome peut être représentée dans le plan complexe à l'aide de vecteurs, comme illustré dans la **figure II. 6** :

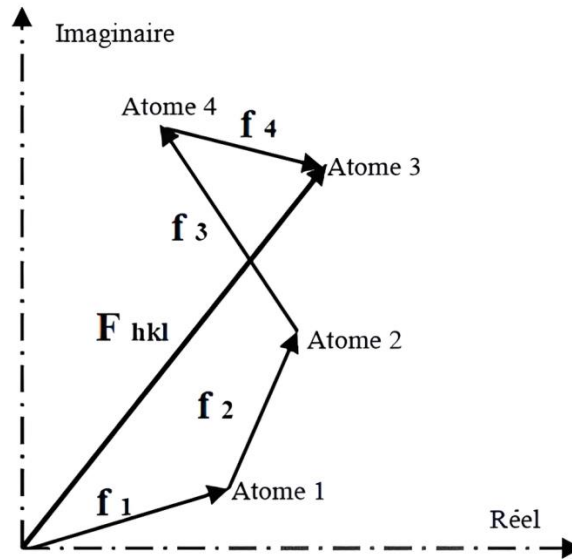


Figure II. 6. Facteur de structure en fonction des facteurs de diffusion atomique.

Lorsque qu'un cristal subit une diffraction sur les plans (hkl), l'intensité diffractée I_{hkl} devient non nulle et est égale au carré du module du facteur de structure.

$$I_{hkl} = |F_{hkl}^2| \quad (\text{éq II. 5})$$

II.4.4. Facteur de diffusion atomique

Le facteur de diffusion d'un atome j correspond à la somme des amplitudes de diffusion des électrons qui le composent. Ce facteur est influencé par la nature chimique des atomes ainsi que par l'angle de diffraction θ . Le facteur de diffusion atomique f_j peut être consulté dans les tables internationales de cristallographie [15], où il est exprimé en fonction de θ/λ , avec λ représentant la longueur d'onde des rayons X.

II.5. Concepts théoriques sur la résolution et l'affinement de la structure

II.5.1. Théorie de la résolution structurale

L'expérience de diffraction des rayons X nous fournit des réflexions dont l'amplitude notée ($I_{hkl} = |F_{hkl}^2|$) est liée à la fonction densité électronique par l'expression suivante [16] :

$$\rho(xyz) = \frac{1}{v} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (\text{éq II. 6})$$

Où v est le volume de la maille élémentaire.

Le facteur de structure F_{hkl} est une grandeur complexe. Si nous notons φ_{hkl} la phase associée à ce facteur, la densité électronique peut alors être exprimée comme suit :

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

L'expérience fournit un nombre limité de modules des facteurs de structure, sans donner d'information directe sur les phases qui leur sont associées. Ainsi, dans la forme décrite par l'équation précédente, il est impossible de calculer la densité électronique uniquement à partir des observations expérimentales. Ce problème, considéré comme théoriquement insoluble dans ces termes, est connu sous le nom de « problème de la phase ». Le problème de la phase découle de l'absence de ces informations cruciales, qui doivent être déterminées par d'autres moyens. Des méthodes de calcul des phases, largement utilisées, ont été développées et automatisées à un tel point que la plupart des logiciels modernes fonctionnent selon une approche de type *boîte noire*. Les données brutes sont introduites d'un côté, et une structure partiellement résolue en ressort de l'autre [17].

Dans le cas des monocristaux organiques, les modèles structuraux sont généralement déterminés à l'aide des méthodes directes, qui constituent l'approche principale.

➤ *Les méthodes directes*

Les méthodes directes constituent l'un des outils principaux pour obtenir une approximation fiable des phases des facteurs de structure. Également appelées *méthodes mathématiques*, elles reposent sur des calculs statistiques et probabilistiques permettant de déterminer les phases manquantes. Une fois ces phases connues, il devient possible de reconstituer la densité électronique, ce qui permet de localiser précisément les positions des atomes dans une structure cristalline. Ces méthodes se fondent sur des hypothèses simples mais essentielles :

1. La densité électronique est positive partout dans l'espace, ce qui reflète la nature physique des électrons.
2. Les atomes sont considérés comme des entités distinctes : la densité électronique est fortement concentrée autour de leurs positions respectives.
3. Les amplitudes des facteurs de structure contiennent des informations implicites sur leurs phases, bien que ces dernières ne soient pas directement accessibles par les expériences.

En pratique, les méthodes directes utilisent des grandeurs telles que U et E , qui sont étroitement liées aux facteurs de structure par les équations suivantes :

$$U(hkl) = \frac{F_{hkl}}{\sum_l^n f_j} \quad (\text{éq II. 8})$$

$$|E(hkl)|^2 = \frac{F_{hkl}}{\sum_l^n f_j^2} \quad (\text{éq II. 9})$$

- U : Facteur de structure unitaire.
- E : Facteur de structure normalisé.
- n : Nombre d'atomes par maille.
- f_j : Facteur de diffusion de l'atome j .

Ces grandeurs jouent un rôle clé dans l'analyse mathématique et permettent de simplifier le traitement des données expérimentales. L'approche directe a été largement adoptée en cristallographie, car elle offre une combinaison efficace de simplicité conceptuelle et de robustesse dans l'interprétation des résultats. Aujourd'hui, ces méthodes sont intégrées dans des logiciels spécialisés qui automatisent les calculs complexes, facilitant ainsi l'analyse rapide et précise des structures cristallines. Les méthodes directes permettent de déterminer la localisation des atomes dans une structure cristalline. La synthèse de Fourier, également connue sous le nom de méthode de différence itérative, permet d'affiner les positions des atomes restants. Cette synthèse est obtenue à l'aide de la relation suivante :

$$\rho_{obs} - \rho_{cal} = \frac{1}{v} \sum_h \sum_k \sum_l [|F_{obs}| - |F_{cal}| e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}] \quad (\text{éq II. 10})$$

- ρ_{cal} : Densité électronique calculée sur la base des positions atomiques déterminées lors de la résolution de la structure, à partir des facteurs de structure théoriques F_{cal} .
- ρ_{obs} : Densité électronique obtenue à partir des facteurs de structure expérimentaux F_{obs} .

II.5.2. Théorie d'affinement structurel

L'affinement structurel est une étape cruciale dans la détermination précise des structures cristallines. Toutes les hypothèses initiales de structure, issues des méthodes mentionnées précédemment, constituent des modèles plus ou moins proches de la réalité. Ces modèles nécessitent des ajustements pour optimiser l'accord entre les intensités expérimentales mesurées et celles calculées théoriquement. Ce processus repose sur la méthode des moindres carrés, permettant d'affiner progressivement la position atomique initialement estimée. L'objectif est de garantir que les distances interatomiques et les angles de liaison obtenus soient cohérents avec les valeurs attendues selon les principes de la stéréochimie. Par ailleurs, les ellipsoïdes d'agitation thermique doivent afficher des volumes compatibles avec ceux des atomes voisins, reflétant une description réaliste des vibrations atomiques. L'efficacité de l'affinement est évaluée à l'aide de paramètres tels que les facteurs de reliabilité R_1 , ωR_2 , ainsi que le facteur de qualité du modèle, souvent exprimé par le "goodness of fit" (GooF). Ces indicateurs permettent de mesurer la convergence du modèle et son adéquation aux données expérimentales, assurant ainsi une description structurale précise.

➤ *Méthode des Moindres Carrés*

L'affinement structurel repose sur l'utilisation de la méthode des moindres carrés, une technique statistique destinée à ajuster un modèle à un ensemble d'observations expérimentales. Dans le cadre de la cristallographie, cette méthode est appliquée pour affiner les paramètres structurels, en minimisant les écarts entre les valeurs mesurées et les valeurs calculées. Le problème se formule mathématiquement comme un système comprenant (p) inconnues et (n) équations, où n est supérieur à p. Conformément au principe de Legendre [18], la solution optimale est celle qui minimise la somme des carrés des écarts entre les données expérimentales et le modèle théorique, selon la relation suivante :

$$s = \sum_i \omega_i [|F_{obs}|_i - K|F_{cal}|_i]^2 \quad (\text{éq II. 11})$$

- ω_i : Poids assigné à chaque réflexion i , permettant de moduler l'importance relative des données en fonction de leur qualité ou de leur incertitude.
- $F_{obs\ i}$ et $F_{cal\ i}$: Les facteurs de structure observé et calculé pour la réflexion i . Ces valeurs traduisent l'intensité de la diffraction, expérimentale et théorique.
- k : Facteur d'échelle utilisé pour ajuster les facteurs de structure observé et calculé sur une même échelle, assurant une comparaison cohérente entre les deux.

Pour améliorer la précision de l'affinement structurel, il est courant d'utiliser une pondération basée sur le rapport approprié entre les données expérimentales et théoriques : $\frac{1}{\sigma^2(F)}$

Où $\sigma(F)$: représente l'erreur associée à la valeur $|F|$, qui correspond au module du facteur de structure pour une réflexion donnée.

Une observation importante découle de cette définition : plus $\sigma(F)$ est faible, plus la précision de la mesure est élevée. Cela entraîne une augmentation du rapport $\frac{1}{\sigma^2(F)}$, ce qui signifie que cette réflexion aura une pondération plus élevée dans le processus d'affinement structurel. En pratique, lorsque n facteurs de structure F_i ont été mesurés, ceux-ci dépendent des paramètres structurels tels que paramètres (x_j, y_j, z_j, \dots) . Chaque mesure i est associée à une erreur e_i , traduisant les incertitudes expérimentales. Les facteurs de structure F_i peuvent être exprimés comme une combinaison linéaire des p paramètres structurels, ce qui permet de modéliser la relation entre les données expérimentales et les variables inconnues. Cette relation donne lieu à un système d'équations linéaires, formalisé comme suit :

$$F_1 + e_1 = a_1.x + b_1.y + c_1.z + \dots\dots\dots$$

⋮

$$F_i + e_i = a_i.x + b_i.y + c_i.z + \dots\dots\dots$$

⋮

$$F_n + e_n = a_n.x + b_n.y + c_n.z + \dots\dots\dots$$

D'après le principe des moindres carrés, les meilleures valeurs du x, y, z, sont celles qui minimisent la somme des carrés des erreurs :

$$\sum_{i=1}^N e_i^2 = \sum_{i=1}^N (a_i x + b_i y + c_i z + \dots\dots - F_i)^2 \quad (\text{éq II. 12})$$

Cette dernière somme doit avoir une valeur minimum, ce qui revient à annulé la dérivée de cette expression, soit :

$$\frac{\partial}{\partial x} \sum_1^N e_i^2 = \frac{\partial}{\partial y} \sum_1^N e_i^2 = \frac{\partial}{\partial z} \sum_1^N e_i^2 = \dots\dots\dots = 0 \quad (\text{éq II. 13})$$

Développons : $\sum_1^N e_i^2$

$$\sum_1^N e_i^2 = \sum_1^N (a_i^2 x^2 + 2a_i b_i xy + 2a_i c_i xz + \dots\dots - 2a_i F_i x + \dots\dots\dots) \quad (\text{éq II. 14})$$

Par conséquent :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} \sum_1^N e_i^2 &= \sum_1^N (2a_i^2 x^2 + 2a_i b_i y + 2a_i c_i z + \dots\dots - 2a_i F_i + \dots\dots\dots) = 0 \\ &= (\sum_1^N a_i^2).x + (\sum_1^N a_i . b_i).y + (\sum_1^N a_i . c_i).z = \sum_1^N a_i . F_i \quad (\text{éq II. 15}) \end{aligned}$$

De manière similaire pour y, z, et les autres variables, on obtient un système de p équations linéaires à p inconnues, dont la résolution permet de déterminer les paramètres recherchés. Toutefois, cette méthode ne peut pas être appliquée directement au facteur de structure F_{hkl} , car ce dernier n'est pas une fonction linéaire des coordonnées atomiques x_j, y_j, z_j . Cependant, F_{hkl} peut être approximé par un développement en série de Taylor [19]. Grâce à ce développement, il devient possible d'établir, pour chacune des variables, une relation linéaire entre F_{hkl} et les écarts $\Delta x, \Delta y, \Delta z$, qui représentent la différence entre les positions atomiques calculées et les positions réelles. Cette approche permet d'itérer sur les paramètres structuraux jusqu'à ce qu'une convergence satisfaisante soit atteinte, assurant ainsi une description précise de la structure cristalline.

➤ **Facteurs de fiabilité**

L'affinement est effectué par la méthode des moindres carrés, qui ajuste les carrés des facteurs F_{hkl} . Afin de caractériser la fiabilité de l'hypothèse structurale, on utilise les facteurs de fiabilité R (non pondéré) et R_ω (pondéré), définis comme suit :

$$R = \left\{ \frac{\sum (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{\sum |F_{obs}|^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (\text{éq II. 16})$$

➤ F_{obs} : Facteur de structure observé.

➤ F_{cal} : Facteur de structure calculé.

$$R_\omega = \left\{ \frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{\sum \omega |F_{obs}|^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (\text{éq II. 17})$$

ω : Facteur de pondération associé à la mesure F_{obs} du facteur de structure donné par l'équation:

$$\omega = \frac{1}{[\sigma^2(F_{obs}^2) + (a\rho)^2 + b\rho]} \quad (\text{éq II. 18})$$

Où a et b sont des constantes, et ρ est exprimée par l'équation suivante :

$$\rho = \frac{2F_{cal}^2 + \text{Max}(F_{obs,0})}{3} \quad (\text{éq II. 19})$$

Plus la concordance entre les facteurs de structure observés F_{obs} et calculés et les F_{cal} est précise, plus les valeurs des facteurs de fiabilité R_1 et ωR_2 tendent vers zéro. Cela signifie qu'un ajustement optimal, où les différences entre les valeurs mesurées et théoriques sont minimisées, conduisant à une meilleure représentation de la structure cristalline. Ces facteurs, qui quantifient l'écart entre les données expérimentales et les valeurs ajustées, permettent d'évaluer la qualité de l'affinement. Ainsi, des valeurs proches de zéro pour R_1 et ωR_2 indiquent un modèle structurel qui correspond de manière très précise aux données expérimentales, renforçant la fiabilité de l'interprétation structurale.

➤ **Estimation du facteur de variance du critère de qualité (GooF)**

Afin d'évaluer la significativité de l'affinement et de tester la pondération utilisée, le programme LSFM (Least-Squares-Full-Matrix) emploie un autre critère, similaire au facteur R , pour quantifier l'écart entre le modèle calculé et la structure réelle. Ce critère est le facteur GooF (Goodness of Fit), défini par l'équation :

$$S = \left\{ \frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{cal}|^2)^2}{n-p} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (\text{éq. II. 20})$$

- n : Nombre de réflexions utilisées dans l'affinement.
- p : Nombre de paramètres ajustés lors de l'affinement.

Lorsque S tend vers 1, cela indique un affinement de bonne qualité.

II.6. Empilement moléculaire cristallin

L'empilement moléculaire, également connu sous le nom de packing moléculaire, se réfère à la manière dont les molécules s'organisent et s'empilent les unes par rapport aux autres dans un cristal ou dans un assemblage tridimensionnel. Cela concerne principalement les solides, où les molécules sont maintenues ensemble par des forces intermoléculaires, telles que les forces de Van der Waals, les liaisons hydrogène, ou d'autres interactions spécifiques entre les atomes ou les groupements fonctionnels. L'empilement moléculaire peut influencer diverses propriétés des matériaux, telles que la densité, la stabilité, les propriétés optiques, électriques et mécaniques. Il peut également influencer la manière dont les molécules interagissent entre elles, par exemple dans les réactions chimiques ou les phénomènes de transport moléculaire [20]. La compréhension de l'empilement moléculaire conduit à une meilleure maîtrise de certains domaines tels que la science des matériaux et la conception de médicaments, car elle peut déterminer le comportement global et les performances d'un matériau ou d'un composé. Il existe différents types d'empilement moléculaire qui sont déterminés par les tailles, les formes et les interactions entre les molécules individuelles, ainsi que par des facteurs tels que la température et la pression. A titre d'exemple nous pouvons citer :

II.6.1. Empilement compact

Dans cet empilement les molécules sont très proches les unes des autres et s'empilent de manière dense. Cela peut conduire à une grande densité de matériau. Dans un empilement compact le taux de remplissage (rapport du volume occupé par les sphères au volume total) est de 74%.

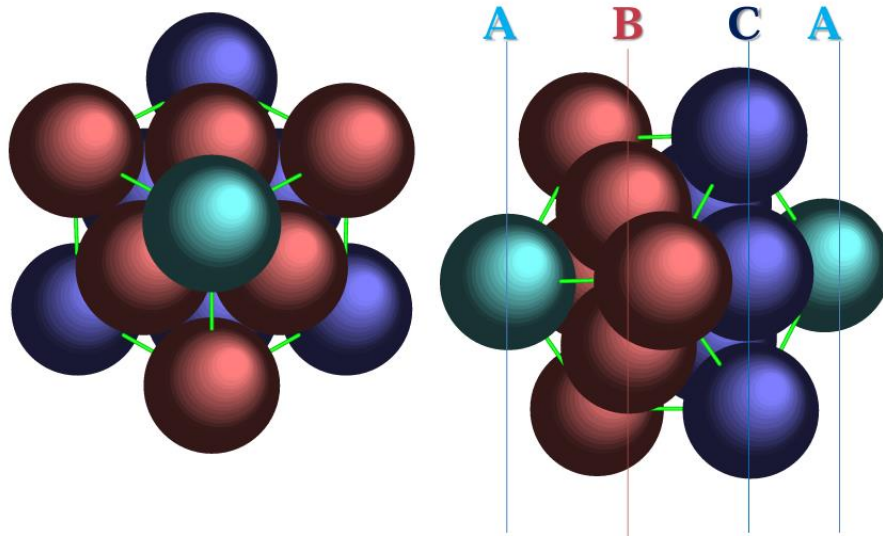


Figure II. 7. Empilement compact des plans dans le réseau CFC.

II.6.2. Empilement hexagonal compact

Ou les molécules s'empilent de manière à former des couches hexagonales étroitement liées, avec des molécules dans des sites d'empilement hexagonaux.

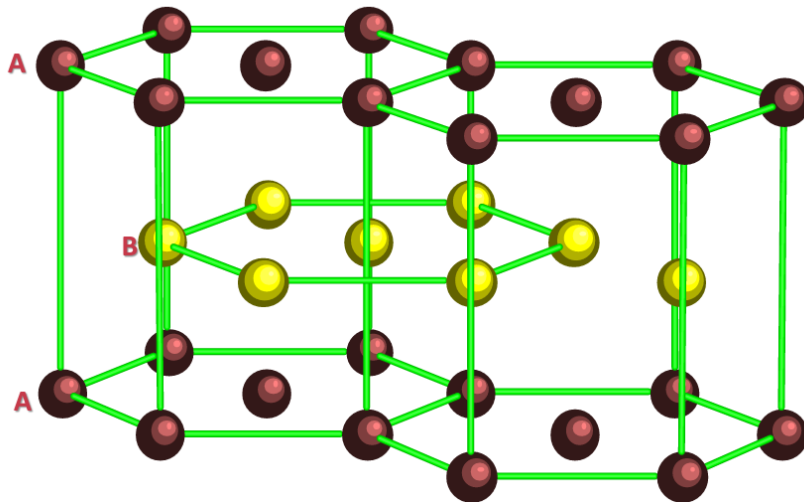


Figure II. 8. Empilement ABAB dans une structure hexagonale compacte.

II.6.3. Empilement cubique à faces centrées

Les molécules s'empilent de manière à former des couches cubiques avec des molécules dans des sites d'empilement cubiques.

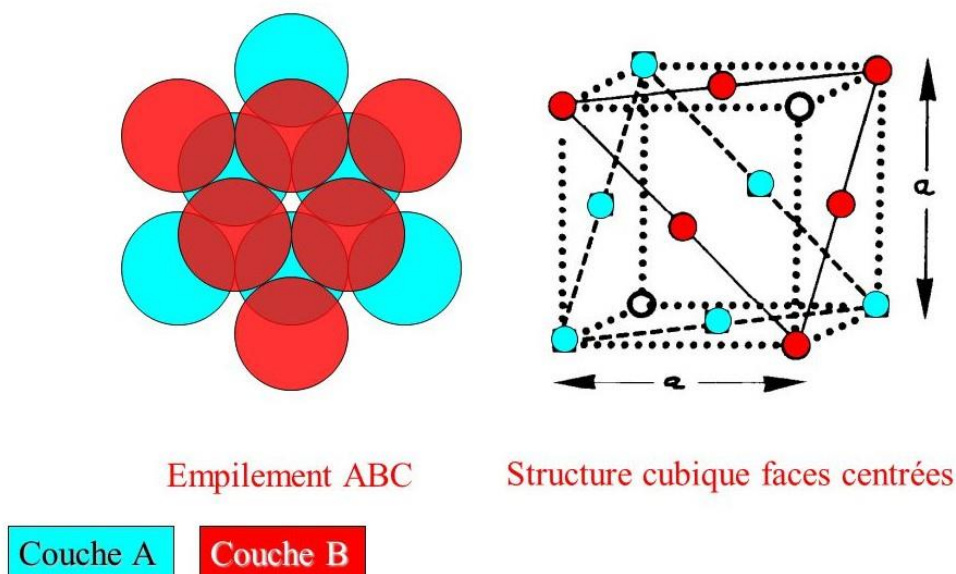


Figure II. 9. Empilement cubique a faces centrées.

II.6.4. Empilement cubique à corps centré

Les molécules s'empilent de manière à former des couches cubiques avec des molécules dans des sites d'empilement cubiques, mais avec une molécule supplémentaire au centre de chaque cube.

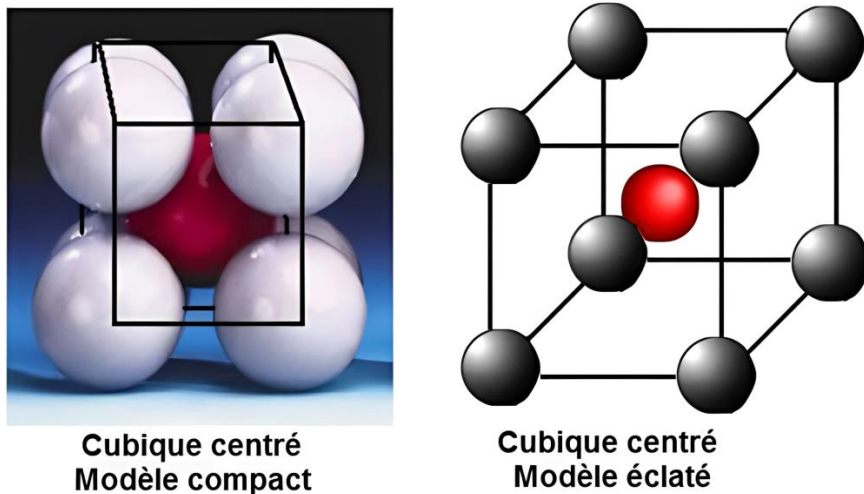


Figure II. 10. Empilement cubique centré.

II.7. Approches de calcul en chimie quantique

Dans le cadre des outils de modélisation moléculaire, diverses approches sont utilisées pour traiter des systèmes moléculaires de grande taille. Parmi celles-ci, les méthodes quantiques, incluant les méthodes ab-initio, semi-empiriques et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), sont couramment appliquées pour le calcul des propriétés électroniques des systèmes. Ces méthodes jouent un rôle central dans l'étude des systèmes moléculaires

complexes, et c'est pourquoi elles ont été choisies pour cette recherche. Les méthodes de chimie quantique, que nous détaillerons par la suite, reposent sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. Cette équation fondamentale de la mécanique quantique décrit l'évolution de l'état quantique d'un système, et sa résolution permet d'obtenir une multitude de propriétés essentielles des molécules. Parmi les informations qui en découlent, on peut citer les énergies moléculaires, qui fournissent des indications sur la stabilité et la réactivité des systèmes, les propriétés thermochimiques, qui décrivent l'énergie des molécules en fonction de la température, ainsi que les charges atomiques, qui jouent un rôle clé dans les interactions entre molécules. De plus, les résultats des calculs quantiques permettent de prédire des spectres spectroscopiques, offrant ainsi une perspective théorique des transitions électroniques et des propriétés optiques des molécules. Ces outils permettent non seulement de prédire les comportements de systèmes complexes dans des conditions variées, mais également de guider l'interprétation des données expérimentales et de proposer de nouvelles pistes pour la conception de molécules aux propriétés spécifiées.

II.7.1. L'équation de Schrödinger

La résolution de l'équation de Schrödinger permet de déterminer l'énergie d'un système atomique ainsi que diverses propriétés essentielles à son état stable. Cette équation décrit la distribution des électrons dans un système et permet de calculer des informations clés, telles que l'énergie totale, les fonctions d'onde et la répartition des charges électroniques. Ces résultats sont fondamentaux pour comprendre les propriétés électroniques, thermochimiques et spectroscopiques des systèmes atomiques, et servent de base pour modéliser leur comportement à l'échelle atomique. L'équation s'exprime comme suit [21] :

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{éq II. 21})$$

Où :

- H : Opérateur hamiltonien non relativiste.
- E : Energie totale du système.
- Ψ : Fonction d'onde décrivant l'état quantique du système.

L'hamiltonien H total est défini comme la somme de cinq termes : l'énergie cinétique des électrons, l'énergie d'attraction électrons-noyaux, l'énergie de répulsion électrons-électrons, l'énergie cinétique des noyaux, et l'énergie de répulsion noyaux-noyaux.

$$H = T_e + V_{ne} + V_{ee} + T_n + V_{nn}$$

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_k^n \nabla_k^2 - \sum_k^n \sum_A^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kA}} + \frac{1}{2} \sum_k^n \sum_{k \neq l}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}} - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A^N \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \frac{1}{2} \sum_A^N \sum_B^N \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} \quad (\text{éq II. 22})$$

- m_e et e : La masse et la charge de l'électron.
- M_A : La masse du noyau A.
- r : La distance entre deux électrons.
- R : La distance entre les noyaux.
- Z : Les charges des noyaux.
- ∇^2 : L'opérateur Laplacien.
- h : La constante de Planck ; $\hbar = \frac{h}{2\pi}$
- ϵ_0 : La constante de permittivité du vide.

L'équation de Schrödinger peut être résolue de manière exacte uniquement pour les atomes d'hydrogène et les hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il devient nécessaire de recourir à des méthodes d'approximation pour obtenir une solution.

II.7.1.1 Approximation de Born-Oppenheimer

L'une des premières approximations susceptibles d'être appliquées pour résoudre l'équation de Schrödinger d'un système moléculaire complexe est l'approximation de Born-Oppenheimer [22]. Cette approximation repose sur le principe fondamental selon lequel la masse des noyaux est considérablement plus grande que celle des électrons. En conséquence, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée par rapport à celle des électrons. Cela permet de considérer les électrons comme se déplaçant dans un champ de noyaux fixes dans l'espace, simplifiant ainsi l'analyse du système. Sous ce cadre théorique, l'hamiltonien H peut être réduit à une forme simplifiée, qui traite séparément les mouvements électroniques et nucléaires :

$$H^e = -\frac{1}{2} \sum_k^n \nabla_k^2 - \sum_k^n \sum_A^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_k^n \sum_{k \neq l} \frac{1}{r_{kl}} \quad (\text{éq II. 23})$$

Cette équation ne comprend plus que des termes cinétiques associés aux électrons, ainsi que des termes d'interaction entre les électrons et les noyaux, et entre les électrons eux-mêmes.

II.7.1.2. Méthode de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock (HF) [23] est une approche en chimie quantique où chaque électron est approximé comme évoluant indépendamment dans un potentiel moyen créé par les autres électrons et les noyaux. La fonction d'onde totale des électrons est exprimée sous forme d'un déterminant de Slater [24], garantissant les principes de la mécanique quantique :

$$\Psi(1, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \phi_1 a(1) \phi_1 \beta(1) & \cdots & \phi_n a(1) \phi_n \beta(1) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_1 a(n) \phi_1 \beta(n) & \cdots & \phi_n a(n) \phi_n \beta(n) \end{bmatrix} \quad (\text{éq II. 24})$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$: Facteur de normalisation.

Cette méthode simplifie les interactions électron-électron, mais ne prend pas en compte la corrélation entre leurs mouvements.

II.7.1.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) repose sur l'idée d'exprimer l'énergie d'un système à plusieurs électrons à partir de la densité électronique, remplaçant ainsi la fonction d'onde dans le calcul de l'énergie. Cette approche offre un avantage majeur, ou la densité électronique est une observable physique, dépendant uniquement de trois variables spatiales (x, y, z), quelle que soit la taille du système. En revanche, la fonction d'onde d'un système à N électrons est beaucoup plus complexe, car elle dépend de 4N variables : 3N coordonnées d'espace et N coordonnées de spin. Par conséquent, sa complexité croît considérablement avec le nombre d'électrons. L'objectif central de la DFT est de formuler une fonctionnelle (une fonction qui dépend d'une autre fonction) capable de relier la densité électronique à l'énergie totale du système. Une expression simplifiée de l'énergie totale, indépendante de la fonction d'onde, peut être obtenue à partir de la matrice densité réduite à une particule $[\gamma_1(\vec{r}_1, \vec{r}'_1)]$, et de sa partie diagonale $\rho_1(\vec{r}_1)$, appelée « densité classique ». De plus, le terme diagonal de la matrice densité à deux particules $\rho_2(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ intervient également dans cette formulation :

$$E = \int \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 \gamma_1(\vec{r}_1, \vec{r}'_1) \right]_{\vec{r}'_1 = \vec{r}_1} d\vec{r}_1 - \sum_A \int \frac{Z_A}{r_{1A}} \rho_1(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 + \int \int \frac{\rho_2(\vec{r}_1, \vec{r}_2)}{r_{12}} \vec{dr}_1 \vec{dr}_2 \quad (\text{éq II. 25})$$

Les fondations de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), établissant la possibilité de calculer les propriétés d'un système à partir de la densité électronique, ont été posées en 1964 par Hohenberg et Kohn [25], puis approfondies par Kohn et Sham [26].

a- Théorème de Hohenberg et Kohn

La formulation de Hohenberg et Kohn [27] vise à simplifier l'expression de l'énergie et à établir la théorie de la DFT (Density Functional Theory) en tant qu'approche exacte applicable aux systèmes à plusieurs corps. Ils démontrent de manière concise que la densité électronique $\rho(r)$ constitue la seule fonction requise pour déterminer l'ensemble des propriétés électroniques d'un système dans son état fondamental. Par ailleurs, la densité

électronique permet également de fixer le nombre d'électrons n du système grâce à la condition suivante :

$$n = \int \rho(r) dr \quad (\text{éq II. 26})$$

Où $\rho(r)$ représente la densité électronique et r les coordonnées spatiales des électrons. Cette densité est définie par :

$$\rho(r) = \int |\Psi(r)|^2 dr \quad (\text{éq II. 27})$$

Avec Ψ la fonction d'onde électronique solution de l'équation de Schrödinger électronique :

$$H\Psi = [T + V_{Ne} + V_{ee}]\Psi = E\Psi \quad (\text{éq II. 28})$$

En pratique, le terme d'attraction électron-noyau V_{Ne} est fréquemment remplacé par un potentiel extérieur V_{ext} , qui inclut, en plus de V_{Ne} , diverses perturbations externes (champs électriques, etc). La densité électronique totale peut être exprimée en fonction des densités de spin ρ_α et ρ_β :

$$\rho(r) = \rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r) \quad (\text{éq II. 29})$$

L'énergie électronique est donc une fonctionnelle de la densité et elle est notée :

$$E[\rho] \text{ Où } \rho = (\rho(\alpha), \rho(\beta)) \quad (\text{éq II. 30})$$

Cette énergie, exprimée en termes de fonctionnelle de la densité, se décompose en trois parties :

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{Ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (\text{éq II. 31})$$

- $T[\rho]$: L'énergie cinétique.
- $E_{Ne}[\rho]$: L'énergie d'interaction entre les électrons et les noyaux.
- $E_{ee}[\rho]$: L'énergie due aux interactions électron-électron, laquelle peut être décomposée en deux contributions : un terme de Coulomb $J[\rho]$ et un terme d'échange $K[\rho]$.

L'interaction électron-noyau $E_{Ne}[\rho]$ et le terme d'interaction de Coulomb $J[\rho]$ sont données par les expressions suivantes :

$$E_{Ne}[\rho] = \sum_a \int \frac{Z_a \rho(r)}{|R_a - r|} d^3r \quad (\text{éq II. 32}) \quad \text{Et} \quad J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' \quad (\text{éq II. 33})$$

L'énergie $E_{Ne}[\rho]$ est obtenue à partir du potentiel $V_{Ne}(r)$:

$$E_{Ne}[\rho] = \int \rho(r) V_{Ne}(r) d^3r \quad (\text{éq II. 34})$$

Une reformulation plus détaillée a été proposée par Kohn et Sham pour rendre l'expression de $E[\rho]$ plus exploitable. Cette méthodologie simplifie considérablement les calculs tout en maintenant un haut degré de précision.

b- Approche de Kohn et Sham

Le succès de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est largement attribué à l'approche introduite par Kohn et Sham (KS) en 1965 [26]. Leur idée fondamentale était de modéliser un gaz d'électrons non-interagissant, constitué de n électrons, chacun étant décrit par une orbitale $\phi_i(r)$. Grâce à cette approximation, la densité électronique du système peut être exprimée à partir des orbitales individuelles selon la relation suivante :

$$\rho(r) = \sum_i^N |\phi_i(r)|^2 \quad (\text{éq II. 35})$$

L'énergie cinétique de Kohn et Sham $T_S[\rho]$, dans le système d'électrons sans interactions, a pour expression :

$$T_S[\rho] = \sum_i^N \langle \phi_i | \frac{\rho^2}{2} | \phi_i \rangle \quad (\text{éq II. 36})$$

Ce qui nous donne le système d'équations de Schrödinger pour les électrons sans interaction qui se présente sous la forme :

$$\left[\frac{\rho^2}{2} + V_{eff}(r) \right] \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (\text{éq II. 37})$$

Où $V_{eff}(r)$ est le champ moyen crée par le gaz d'électrons et subi par un électron quelconque.

L'énergie totale de ce système est donc :

$$E_S[\rho] = T_S[\rho] + E_{SNe}[\rho] \quad (\text{éq II. 38})$$

En réalité, les électrons interagissent entre eux, ce qui signifie que l'énergie $E_S[\rho]$ ne correspond pas à l'énergie totale du système. De manière similaire à la méthode de Hartree-Fock, cette énergie représente environ 99 % de l'énergie d'un gaz d'électrons indépendants, mais il est nécessaire d'ajouter un terme d'interaction entre les électrons, comme la méthode de Hartree-Fock omet la corrélation électronique. Pour intégrer cette interaction dans le calcul de l'énergie, il est impératif de réécrire l'expression en fonction de $T_S[\rho]$ et $J_S[\rho]$:

$$E[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + T_S[\rho] + E_{Ne}[\rho] + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) + J[\rho] \quad (\text{éq II. 39})$$

Autrement dit :

$$E[\rho] = T_S[\rho] + E_{Ne}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (\text{éq II. 40})$$

Où $E_{XC}[\rho]$ est l'énergie contenant toute la corrélation des électrons en interaction :

$$E_{XC}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (\text{éq II. 41})$$

- $T[\rho]-T_S[\rho]$: La corrélation cinétique, soit la différence entre l'énergie cinétique exacte des électrons corrélés et l'énergie cinétique exacte d'un système d'électrons non-interagissant.
- $E_{ee}[\rho]-J[\rho]$: Terme d'échange, distinct de l'énergie de corrélation.
- $V_{XC}(r) = \frac{dE_{XC}[\rho]}{d\rho(r)}$: Le potentiel d'échange-corrélation.

Alors le système d'équations à résoudre peut s'écrire sous la forme :

$$\left[\frac{\rho^2}{2} + V_{Ne}(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} d^3 r' + V_{XC}(r)\phi_i(r) = \varepsilon_i\phi_i(r) \right] \quad (\text{éq II. 42})$$

Enfin, nous pouvons définir l'hamiltonien de Kohn-Sham, h_{KS} :

$$h_{KS}\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \quad (\text{éq II. 43})$$

En combinant cette équation avec la relation de la densité électronique, on obtient le système d'équations de Kohn-Sham. Il s'ensuit que cette équation sera minimisée selon le principe variationnel. On remarque une similarité dans le traitement des méthodes de Kohn-Sham et de Hartree-Fock. La principale différence réside dans l'inclusion du terme V_{XC} dans la DFT, qui devrait permettre d'obtenir l'énergie exacte, intégrant ainsi toute la corrélation électronique. En revanche, la méthode de Hartree-Fock ne prend pas en compte les interactions entre les configurations, ce qui limite la description de la corrélation. Toutefois, la méthode de Kohn-Sham présente une difficulté majeure : elle ne peut être évaluée analytiquement en raison de la complexité de l'évaluation des intégrales associées.

c- Fonctionnelle d'échange et de corrélation

Le principal défi dans l'évaluation des méthodes de Kohn-Sham réside dans la définition du terme d'échange-corrélation applicable à l'ensemble des systèmes [28]. Par conséquent, la précision de la méthode DFT dépend directement de l'approximation adoptée pour ce terme. Au fil du temps, diverses approximations ont été développées, offrant des descriptions plus ou moins précises de l'échange-corrélation. Parmi les plus couramment utilisées figurent l'approximation de la densité locale (Local Density Approximation, LDA) [29] et l'approximation du gradient généralisé (Generalized Gradient Approximation, GGA) [30].

d- Approximation de la densité locale LDA

Les succès de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) reposent sur la possibilité de corriger l'énergie d'échange-corrélation en s'appuyant sur la fonctionnelle exacte d'un gaz d'électrons homogène. Dans ce contexte, la densité électronique et la fonction d'onde sont supposées localement constantes. La fonctionnelle d'échange-corrélation s'exprime ainsi :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho(r)) d_r \quad (\text{éq II. 44})$$

Le terme $\varepsilon_{xc}(\rho(r))$ représente l'énergie d'échange-corrélation par particule pour un gaz d'électrons uniforme de densité $\rho(r)$. Par ailleurs, $\varepsilon_{xc}(\rho(r))$ peut être interprété comme la somme de deux contributions distinctes : celle de l'échange et celle de la corrélation :

$$\varepsilon_{XC}(\rho(r)) = \varepsilon_X(\rho(r)) + \varepsilon_C(\rho(r)) \quad (\text{éq II. 45})$$

L'énergie d'échange pour un gaz homogène d'électrons, notée S en référence aux travaux de Slater, est connue avec exactitude :

$$\varepsilon_X(\rho(r)) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(r)}{\pi} \right)^{1/3} \quad (\text{éq II. 46})$$

Pour l'énergie de corrélation $\varepsilon_C \rho(r)$ aucune forme analytique exacte n'est connue.

e- Introduction du terme de spin (LSDA)

La LSDA (Local Spin Density Approximation) introduit la notion de spin dans l'approximation LDA. Dans ce cadre, la densité électronique est divisée en deux composantes : $\rho(\uparrow)$ pour les spins majoritaires (spin haut) et $\rho(\downarrow)$ pour les spins minoritaires (spin bas). L'énergie s'exprime alors comme suit :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho \downarrow, \rho \uparrow] = \int \varepsilon_{xc}^{hom}(\rho \downarrow(r), \rho \downarrow(r)) \rho(r) d^3r \quad (\text{éq II. 47})$$

L'un des principaux avantages de cette approximation est sa capacité à décrire des systèmes soumis à un champ magnétique externe tout en permettant l'accès à la susceptibilité magnétique. La LSDA s'adapte aussi bien aux systèmes où la densité électronique varie lentement qu'à ceux où ces variations sont rapides, ce qui en fait une méthode plus largement utilisée que la LDA. Toutefois, elle présente également certaines limites, notamment la surévaluation des énergies de liaison et la sous-estimation des gaps pour les semi-conducteurs et les matériaux isolants [31].

f- Approximation du gradient généralisé (GGA)

L'amélioration de la précision de la méthode LDA repose sur l'utilisation d'un gaz d'électrons non uniforme. Dans ce contexte, la fonctionnelle d'échange-corrélation ne dépend plus uniquement de la densité électronique, mais également des dérivées de cette densité. Dans les méthodes GGA, la première dérivée de la densité est ainsi introduite comme une variable dans la fonctionnelle d'échange-corrélation. L'extension des méthodes GGA permet également que ce terme dépende de dérivées de la densité électronique d'ordre supérieur. En général, on l'écrit sous la forme suivante [32] :

$$E_{XC}^{GGA} = \int (\rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r}), \nabla \rho(\vec{r}))) d\vec{r} \quad (\text{éq II. 48})$$

L'autre grand défaut de l'approximation LDA se situe dans la partie d'échange. Une formulation améliorée fut alors proposée :

$$E_X = E_X^{LDA} - \int F(S(\vec{r})) \rho^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{éq II. 49})$$

$$S(\vec{r}) = \frac{|\nabla\rho(\vec{r})|}{\rho^{\frac{4}{3}}(\vec{r})} \quad (\text{éq II. 50})$$

Les fonctionnelles de Becke (B88) [33], Perdew (PW86) [34] et Handy et Cohen (OPTX) [35] sont des approximations couramment utilisées pour améliorer la description de l'échange-corrélation dans la méthode DFT. La fonction de Becke (B88) corrige l'approximation LDA pour mieux décrire les interactions à longue portée, tandis que la fonction de Perdew (PW86) améliore la précision pour les systèmes complexes. La fonction OPTX de Handy et Cohen offre une meilleure représentation des interactions à densité intermédiaire. Ces fonctions sont souvent utilisées dans les méthodes GGA pour des calculs plus précis.

➤ *Fonctionnelle d'échange (B88)*

La fonctionnelle d'échange B88 repose sur une analyse dimensionnelle et garantit un comportement asymptotique correct de la densité d'énergie d'échange.

$$F^{B88}(S) = \frac{\beta S^2}{1+6\beta \sin h^{-1}(S)} \quad (\text{éq II. 51})$$

Avec $\beta = 0.042 \text{ ua}$

β : est un paramètre empirique déterminé par une analyse des moindres carrés des énergies d'échange des six atomes de gaz rares, allant de l'hélium (He) au radon (Rn).

La fonctionnelle de Perdew et Wang (PW91) [36] résulte d'une modification de cette fonctionnelle pour qu'elle satisfasse à certaines conditions de mise à l'échelle.

➤ *La fonctionnelle de Perdew-Wang (PW86)*

Cette fonctionnelle est basée sur une analyse de l'expansion du gradient du trou d'échange corrélation autour de sa forme LSDA.

$$F^{PW86}(S) = \left[1 + 1.296 \left(\frac{S}{P}\right)^2 + 14 \left(\frac{S}{P}\right)^4 + 0.2 \left(\frac{S}{P}\right)^6 \right]^{1/15} \quad (\text{éq II. 52})$$

Avec $P = (24\pi^2)^{1/3}$

La fonctionnelle de Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [37] est une modification de cette fonctionnelle. Il est important de noter que ni la fonctionnelle PW86 ni la fonctionnelle PBE ne contiennent de paramètres empiriques.

g- Fonctionnelles hybrides

Une troisième classe de fonctionnelles largement utilisées aujourd'hui est celle des fonctionnelles hybrides. Ces fonctionnelles combinent une partie de l'énergie d'échange Hartree-Fock (E_X^{HF}), calculable de manière exacte, à l'énergie d'échange-corrélation obtenue via une fonctionnelle de type GGA (E_X^{GGA}). Le pourcentage d' E_X^{HF} ajouté est un paramètre empirique, ce qui permet d'ajuster la fonctionnelle pour obtenir des résultats plus précis. La fonctionnelle hybride la plus connue est B3LYP [38], où le "3" indique trois paramètres empiriques. D'autres variantes de cette fonctionnelle existent, telles que B3PW91, O3LYP, ou encore PBE0, qui diffèrent par le type de fonctionnelle GGA utilisée et la proportion d'échange Hartree-Fock incorporée. Ces fonctionnelles hybrides sont particulièrement populaires car ils offrent un bon compromis entre précision et coût computationnel, et sont utilisés dans de nombreuses applications de chimie computationnelle et de modélisation moléculaire.

➤ *La fonctionnelle Becke 3-parameter Lee-Yang-Parr (B3LYP)*

La fonctionnelle B3LYP est une méthode hybride de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) largement utilisée en chimie computationnelle [39]. Elle combine la fonctionnelle d'échange de Becke (B88) et la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr (LYP), en intégrant des éléments de la DFT pure et des corrections de Hartree-Fock. Cette approche hybride améliore la précision des prédictions énergétiques et structurales, notamment en corrigeant les limitations de la DFT pure et en offrant une meilleure modélisation des effets de corrélation électronique. L'énergie totale d'échange corrélation de B3LYP peut être représentée par l'équation suivante [40] :

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

Avec $a = 0,2$, $b = 0,72$ et $c = 0,81$.

Les coefficients a_0 , a_X et a_C sont optimisés pour s'adapter aux données expérimentales des systèmes standards utilisés pour les tests.

➤ *La fonctionnelle d'atténuation de Coulomb (CAM-B3LYP)*

La fonctionnelle CAM-B3LYP (Coulomb-Attenuating Method B3LYP) est une fonctionnelle hybride qui combine les contributions de l'échange Hartree-Fock (HF) et de l'échange DFT, tout en intégrant une atténuation modulée par une fonction de type Coulomb [41]. Cette approche est particulièrement adaptée à la description des interactions électroniques à longue portée, offrant une meilleure précision pour les calculs des propriétés électroniques des molécules, notamment dans les états excités. Développée pour pallier

certaines limitations des fonctionnelles DFT traditionnelles, telles que la B3LYP, la CAM-B3LYP propose une alternative plus performante dans de nombreux cas. Dans ce contexte, nous avons choisi d'utiliser cette fonctionnelle pour nos calculs de modélisation, afin de comparer ses performances avec celles de la fonctionnelle hybride classique B3LYP [42]. L'équation qui représente la fonctionnelle CAM-B3LYP est donnée par :

$$E_{xc}^{CAM-B3LYP} = E_x^{B3LYP} + E_c^{LYP} + \alpha \cdot \Delta E_x^{HF} \quad (\text{éq II. 54})$$

- $E_{xc}^{CAM-B3LYP}$: L'énergie totale d'échange-corrélation dans la fonctionnelle CAM-B3LYP.
- E_x^{B3LYP} : L'énergie d'échange dans la fonctionnelle B3LYP
- E_c^{LYP} : L'énergie de corrélation dans la fonctionnelle LYP.
- α : Facteur empirique ajusté pour moduler l'atténuation de Coulomb.
- ΔE_x^{HF} : Différence entre l'échange de Hartree-Fock (HF) et l'échange dans la fonctionnelle DFT, spécifique pour corriger les effets à longue portée.

II.7.1.4. Les orbitales naturelles de liaison (NBO)

La Natural Bond Orbital (NBO) est une méthode permettant de décrire la structure électronique d'une molécule en décomposant la densité électronique d'un système moléculaire selon le formalisme simple proposé par Gilbert N. Lewis [43]. Elle repose sur une représentation intuitive et physiquement significative des interactions électroniques, basées sur le partage d'électrons entre atomes. Cette approche décrit la densité électronique en termes de contributions localisées sur les atomes et entre les atomes, identifiées comme suit :

- Doublets non liants (LP) : Électrons localisés sur un atome, sans participation à la liaison.
- Doublets de cœur (CR) : Électrons des couches internes d'un atome.
- Doublets de liaison (BD) : Électrons partagés entre deux atomes, formant une liaison chimique.

Les orbitales naturelles sont obtenues par la diagonalisation de la matrice densité d'ordre un, et elles constituent les fonctions propres de cette matrice. Les occupations fractionnaires de ces orbitales sont représentées par les valeurs propres, offrant une description quantitative de la répartition électronique dans la molécule. La méthode NBO (Natural Bond Orbital) analyse les interactions électroniques intra- et intermoléculaires, incluant les effets hyperconjugués et les stabilisations par résonance. Elle est couramment utilisée en chimie théorique pour fournir des informations précises sur diverses propriétés électroniques [44].

Une approche en trois étapes pour l'analyse NBO (Natural Bond Orbital), a été proposée par Weinhold [43]. Une méthode qui explore la distribution électronique en mettant en relation les structures moléculaires avec les concepts de la théorie de Lewis.

1. Première étape : La méthode commence par la diagonalisation de la matrice densité d'ordre un, mais uniquement en blocs atomiques mono centriques, générant ainsi les Orbitales Atomiques Naturelles (OAN) sans traiter la matrice entière.
2. Deuxième étape : Les OAN obtenues sont ensuite orthogonalisées, créant une base orthogonale d'orbitales centrées sur les atomes.
3. Troisième étape : On détermine les Orbitales Naturelles Hybrides (ONH) et les NBO en diagonalisant des blocs d'orbitales orthogonalisées, centrés sur deux ou trois atomes. Cette étape sélectionne les blocs monocentriques ayant une occupation supérieure à 1,90 (correspondant aux orbitales de cœur ou de valence comme les paires libres et les liaisons), cohérentes avec la représentation de Lewis. Les blocs bicentriques sont ensuite orthogonalisés pour modéliser des interactions de liaison et des effets hyperconjugués.

L'analyse est complétée par une analyse au second ordre, qui quantifie les interactions "donneur-accepteur" entre une NBO occupée (i) et une NBO vacante (j). Cette interaction est exprimée par le transfert d'énergie E_2 (2), calculé selon la relation :

$$E_2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (\text{éq II. 55})$$

- q_i : L'occupation de la NBO (i).
- $F(i,j)$: L'élément hors-diagonal de la matrice de Fock.
- ε_i et ε_j : Les énergies des NBO occupée et vacante, respectivement.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les bases essentielles pour comprendre la détermination de structure via la diffraction des rayons X. Les approches théoriques des approximations pour résoudre l'équation de Schrödinger et calculer les structures électroniques ont également été examinées. Nous avons souligné l'importance d'adapter ces approximations aux caractéristiques du système et à la précision requise. La sélection appropriée des bases est importante pour obtenir des résultats fiables. Enfin, nous avons étudié de petits systèmes moléculaires organiques en combinant données expérimentales et outils logiciels récents.

Références

- [1] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Oxford University Press, **1990**.
- [2] M. Elyashberg, Identification and structure elucidation by NMR spectroscopy, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 69 (2015) 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.02.014>.
- [3] N. W. Ashcroft, N. D. Mermin, *Solid State Physics*, Holt, Rinehart and Winston, **1976**.
- [4] D. McKie, J. McKie, *Crystallography and Crystal Defects*, Perseus Books Publishing, **1996**.
- [5] H. D. Megaw, *Crystallography: Principles, Methods, and Applications*, **1973**.
- [6] J. M. Thomas, *The impact of X-ray crystallography on materials science in the 21st century*, *Nature Reviews Materials*, 17, 111-123, **2022**.
- [7] M. Reinle-Schmitt, D. Šišak Jung, M. Morin, F.N. Costa, N. Casati, F. Gozzo, Exploring high-throughput synchrotron X-ray powder diffraction for the structural analysis of pharmaceuticals, *Int. J. Pharm. X*, 6 (2023) 100221. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100221>.
- [8] W. Brügel, *An Introduction to Infrared Spectroscopy*, Methuen & Co. Ltd., **1962**.
- [9] K.B. Beć, J. Grabska, C.W. Huck, Physical principles of infrared spectroscopy, in: D. Cozzolino (Ed.), *Compr. Anal. Chem.* pp. 1–43 (2022). <https://doi.org/10.1016/bs.coac.2020.08.001>.
- [10] Í. Muz, M. Kurban, M. Dalkilic, DFT and TD-DFT studies of new pentacene-based organic molecules as a donor material for bulk-heterojunction solar cells, *J. Comput. Electron.* 19 (2020) 895–904. <https://doi.org/10.1007/s10825-020-01493-7>.
- [11] K. Tashiro, NMR Method, in: K. Tashiro (Ed.), *Structural Science of Crystalline Polymers: Basic Concepts and Practices*, Springer Nature, Singapore, pp. 733–767 (2022). https://doi.org/10.1007/978-981-15-9562-2_7.
- [12] Bragg, W.L., Bragg, W.H., The structure of some crystals as indicated by their diffraction of X-rays, *Proc. Roy. Soc. Lond. A* 89 (1913) 248–277. <https://doi.org/10.1098/rspa.1913.0083>.
- [13] M. Saes, D. Lee, M. Schmidt, A. Brown, A setup for ultrafast time-resolved x-ray absorption spectroscopy, *Rev. Sci. Instrum.* 75 (2004) 24–30. <https://doi.org/10.1063/1.1633003>.
- [14] A. Ursu, K.W. Wang, J.A. Bush, S. Choudhary, J.L. Chen, J.T. Baisden, Y.-J. Zhang, T.F. Gendron, L. Petrucelli, I. Yildirim, M.D. Disney, Structural features of small molecules

- targeting the RNA repeat expansion that causes genetically defined ALS/FTD, *ACS Chem. Biol.* 15 (2020) 3112–3123. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00049>.
- [15] H. Wondratschek, U. Müller, *International Tables for Crystallography*, Vol. 1, Kluwer Academic, 2004.
- [16] W. Pauli, *Phys. Rev.*, 58, 719, 1940.
- [17] C. Giacovazzo, *Academic Press*, London, 1980.
- [18] V. I. Arnold, *Mathematical Methods of Classical Mechanics*, Vol. 60, Springer Science & Business Media, 2013.
- [19] G. W. Stewart, *Introduction to Matrix Computations*, Elsevier, 1973.
- [20] . Gavezzotti, G.R. Desiraju, A systematic analysis of packing energies and other packing parameters for fused-ring aromatic hydrocarbons, *Acta Cryst. B* 44 (1988) 427–434. <https://doi.org/10.1107/S0108768188001600>.
- [21] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*, 76, 361, 1926.
- [22] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* 84, 457, 1927.
- [23] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24, 98, 1928.
- [24] J. C. Slater, *Phys. Rev.* 36, 57, 1929.
- [25] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* B136, 864, 1964.
- [26] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* A 140, 1133, 1965.
- [27] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* 136 (1964) B 864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [28] K. Mathivon, *Étude théorique de l'interaction Molécule – Substrat*, thèse de doctorat en : sciences, ingénierie et environnement, université Paris-est, 2013.
- [29] P. A. M. Dirac, *M. P. of the Cambridge Philosophical Society*, 26, 376, 1930.
- [30] J.P. Perdew, J.A. Chevary, S.H. Vosko, K.A. Jackson, M.A. Perderson, D.J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B* 46 (1992) 6671.
- [31] J.P. Perdew, A. Zunger, Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems, *Phys. Rev. B* 23 (1981) 5048.
- [32] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>.
- [33] A. D. Becke, *Phys. Rev.*, A 38, 3098, 1988.
- [34] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* 33, 8800, 1986.
- [35] N. C. Handy, A. J. Cohen, *Mol. Phys.* 99, 403, 2001.
- [36] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev.* B45, 244, 1992.
- [37] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 3865, 1996.

- [38] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. J. Frisch, *Phys. Chem.*, 98, 11623, **1994**.
- [39] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. A. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev.*, B 46, 6671, **1992**.
- [40] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**.
- [41] T. Yanai, D.P. Tew, N.C. Handy, A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *Chem. Phys. Lett.* 393 (2004) 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>.
- [42] D.A. Fedotov, A.C. Paul, H. Koch, F. Santoro, S. Coriani, R. Improta, Excited state absorption of DNA bases in the gas phase and in chloroform solution: a comparative quantum mechanical study, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 24 (2022) 4987–5000. <https://doi.org/10.1039/d1cp04340d>.
- [43] F. Weinhold, C. R. Landis, *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, **2005**.
- [44] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, Natural population analysis, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 735–746.

Chapitre III :
Synthèse et caractérisation de la
molécule $C_{24}H_{15}N_3O_3F_2S$

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous commencerons par présenter la molécule ainsi que ses aspects physiques. Nous décrirons ensuite le protocole de synthèse. Ultérieurement, nous discuterons des données de la caractérisation expérimentale que nous avons réalisée pour notre molécule (2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one (F2NTh) de formule chimique C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S, en utilisant la FT-IR, la RMN du proton et du carbone 13, et l'UV-visible, en mentionnant aussi les équipements utilisés à cet effet. Cela sera suivi d'une brève discussion des résultats expérimentaux obtenus à partir de la caractérisation. Par la suite, nous examinerons l'analyse de diffraction des rayons X également réalisée pour notre molécule dans le cadre de la caractérisation structurale, fournissant une base solide pour notre étude, en intégrant la collecte des intensités, la détermination du nombre de molécules Z dans la maille et le groupe d'espace. Enfin, nous discuterons des résultats de la résolution et de l'affinement de la structure de notre molécule à l'aide du programme WinGX [1]. Nous présenterons également les tables de la résolution de la molécule, telles que les coordonnées fractionnaires des atomes (x, y, z) avec leurs facteurs de température isotropes équivalents (U_{iso}), et les paramètres d'agitation thermique anisotropes des différents atomes de la molécule. Nous concluons notre chapitre par un résumé des résultats.

II. Présentation de la molécule (2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one (F2NTh)

Le composé F2NTh, objet de notre étude, se manifeste sous la forme d'une poudre jaune. La formule topologique de la molécule est illustrée dans la **figure III. 1**. Il affiche un point de fusion établi à 190 °C, indiquant une stabilité thermique significative. De plus, la solubilité de la molécule a été testée dans divers solvants organiques tels que le chloroforme, l'éther diéthylique et le DMSO [2, 3] confirmant sa polarité modérée. Par ailleurs, son absorption dans la région UV-visible à une longueur d'onde de 365 nm suggère la présence de groupements chromophores dans sa structure. Appartenant à la famille des thiazolidinones, le composé F2NTh a été synthétisé au Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée (LSOA) de l'université d'Oran 1. Cette synthèse a été réalisée dans le cadre de recherches visant à explorer les propriétés et les applications potentielles de cette classe de composés.

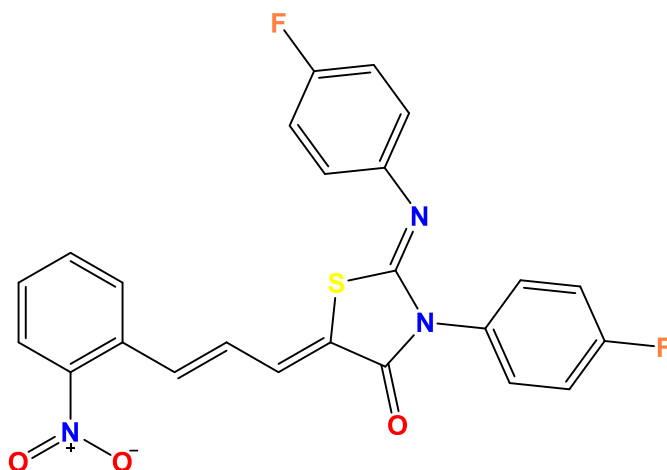


Figure III. 1. Formule topologique de la molécule F2NTh.

III. Synthèse de la (2Z,5Z)-3-(4-fluorophényl)-2-(4-fluorophénylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophényl) allylidén) thiazolidin-4-one (F2NTh)

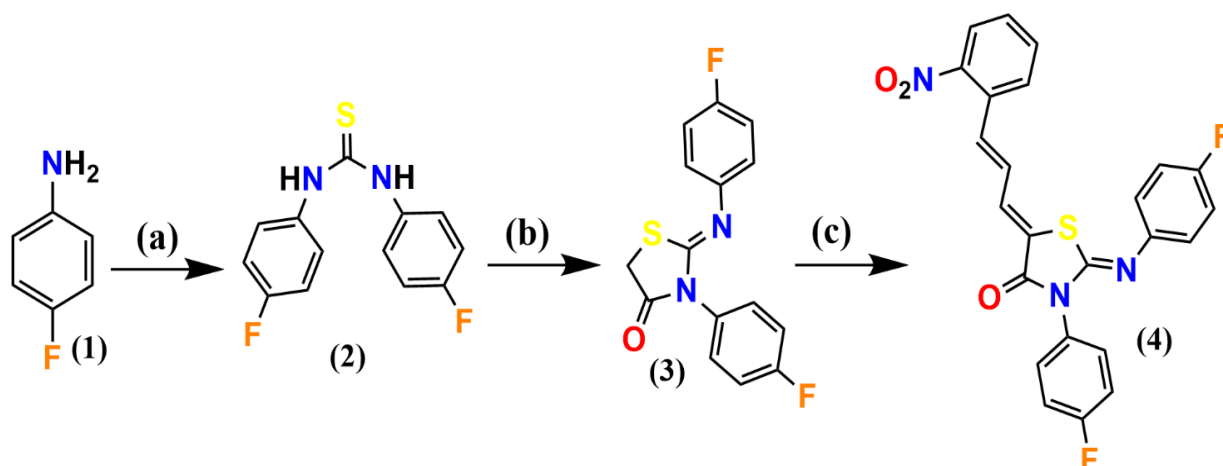
La synthèse de la molécule F2NTh se fait selon trois étapes distinctes, la première étape est une condensation nucléophile-électrophile qui implique une attaque nucléophile de l'atome d'azote de la 4-fluorobenzénamine sur le carbone électrophile du disulfure de carbone, suivie d'une élimination de H₂S pour former la thio-urée. La deuxième étape est une cyclisation caractérisée par la formation du cycle thiazolidinone par l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de la thiourée sur le carbone électrophile du bromoacétate d'éthyle, suivie d'une élimination de HBr. Et enfin la troisième et la dernière étape est une condensation de Knoevenagel [4] favorisée par la basicité du milieu (acétate de sodium anhydre) et la chaleur (reflux), impliquant une attaque nucléophile de l'atome de carbone en position 5 du cycle thiazolique sur l'atome de carbone de l'aldéhyde du 2-nitrophénylcinnamaldéhyde, suivie d'une déshydratation.

III.1. Protocole de synthèse

La molécule étudiée a été synthétisée en suivant les voies chimiques décrites dans le schéma III. 1. Tout d'abord, la 1,3-bis-(4-fluorophényl) thio-urée (2) a été obtenue en faisant réagir la 4-fluorobenzénamine (1) (0,02 mol) avec le disulfure de carbone (0,01 mol) dans l'éthanol absolu (10 ml) sous reflux pendant 6 heures. Ensuite, le composé résultant (2) a été soumis au reflux avec la bromoacétate d'éthyle dans 40 ml d'éthanol absolu pendant 2 heures pour donner le composé 3-N-(4-fluorophényl) 2-N'-(4-fluorophénylimino) -thiazolidine-4-one (3). Le réactif 2-nitrophénylcinnamaldéhyde (0,01 mol) a été ajouté à une solution du composé (3) (0,01 mol) dans (10 ml) d'acide acétique avec trois équivalents d'acétate de sodium anhydre CH₃COONa pendant 4 heures au reflux. L'évolution de la réaction a été

Chapitre III : Synthèse et caractérisation de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S

surveillée par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant un mélange de solvant CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ (9/1). Le solide obtenu a été isolé par filtration et lavé à l'éthanol, fournissant la F2NTh (4) de couleur jaune comme le montre la **figure III. 2** avec un rendement de 85 %. Le produit obtenu a été ensuite recristallisé dans le chloroforme pour favoriser la formation de monocristaux, en vue d'une analyse ultérieure par diffraction des rayons X.



Réactifs et conditions: (a): CS₂, EtOH, 75°C; (b): BrCOEt, EtOH, 75°C; (c): NO₂C₆H₄C₂H₂CHO, CH₃COOH, 92°C

Schéma III. 1. Voie de synthèse de la molécule F2NTh.

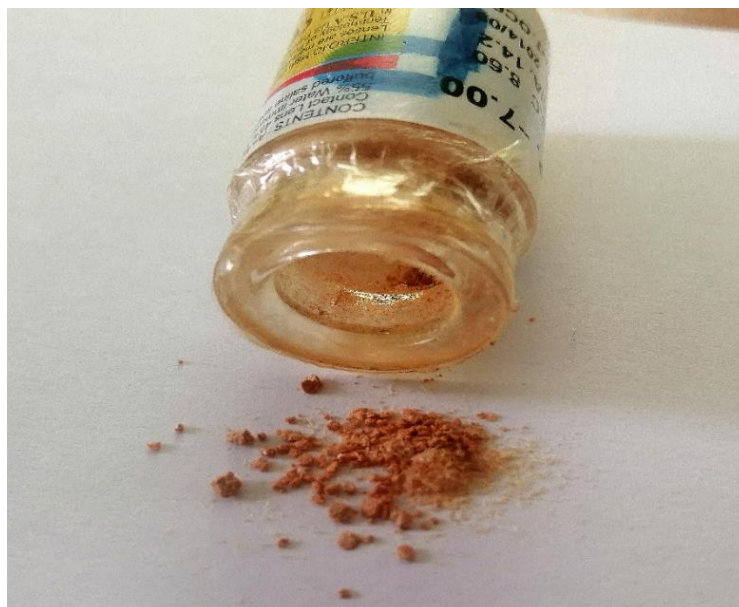


Figure III. 2. Aspect physique et couleur de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S.

IV. Caractérisation spectroscopique du F2NTh

IV.1. Équipements de caractérisation spectroscopique employés

La caractérisation du F2NTh a été réalisée par spectroscopie, ou nous avons utilisé plusieurs équipements de pointe. Le spectre d'absorption électronique a été enregistré à l'aide d'un spectrophotomètre Shimadzu UV-2600 Pc, avec une cellule de quartz de 1 cm et le chloroforme comme solvant. Ce dispositif nous a permis d'analyser les transitions électroniques de la molécule dans la région UV-visible du spectre électromagnétique.

Pour l'analyse des vibrations moléculaires, nous avons utilisé un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier JASCO FT/IR 4210, en enregistrant le spectre IR sur une pastille de KBr. Cette technique nous a fourni des informations détaillées sur les liaisons chimiques et les groupements fonctionnels présentes dans la molécule.

Les spectres RMN du proton et du carbone 13 ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre BRUKER AC DPX-200 (300 MHz), avec le chloroforme comme solvant et le tétraméthylsilane (TMS) comme référence inerte standard. Cette analyse nous a permis de déterminer la structure et l'environnement chimique des atomes constitutifs de la molécule.

De plus, les données de rayons X de F2NTh ont été acquises par Nonius Kappa CCD en utilisant des radiations MoK α monochromatiques en graphite (0,71073 Å), complétant ainsi notre analyse spectroscopique avec une caractérisation structurale précise.

IV.2. Résultats spectroscopiques

Solide jaune, $P_f = 190^\circ\text{C}$, **IR (KBr, cm^{-1})** : 2840 (C–H) ; 1720 (C = O) ; 1681 (C = N) ; 1571 (C = C) ; 1092 (C–N) ; 1214 (C–F) ; 505 (C–S).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ (ppm), J (Hz)) : 6,64 (dd, ^1H , J = 23.5 Hz, C–H) ; 7,28 (dd, ^1H , C–H) ; 7,40 (dd, 1H, C–H) ; 7,03–8,13 (m, 11H, Ar–H) ; 9,80 (d, J = 7.6 Hz, ^1H , Ar–H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ (ppm)) : 122,25 ; 122,35 ; 122,44 ; 122,56 ; 127,49 ; 129,95 ; 130,02 ; 130,44 ; 131,16 ; 131,27 ; 132,64 ; 133,32 ; 133,85 ; 135,47 ; 136,46 ; 143,86 ; 143,89 ; 147,34 ; 155,55 ; 158,44 ; 161,66 ; 169,71 ; 170,58 ; 171,32(C=O).

IV.3. Discussion des résultats

a) Spectroscopie FT-IR

D'après les valeurs d'infrarouge obtenus nous remarquons que les bandes de vibration de la liaison C–H sont observées à 2840 cm^{-1} , ces dernières sont attribuées au C–H des cycles aromatiques dans notre composé puisque la molécule ne contient pas de groupements alkyles. Les vibrations de la liaison C=O, détectées à 1720 cm^{-1} , confirme la présence d'un groupement carbonyle, dans la molécule. De plus, la bande de vibration de la liaison C=N à 1681 cm^{-1} approuve la présence du groupement imine C=N dans la molécule. La bande à 1571 cm^{-1} est associée aux vibrations de la liaison C=C, suggérant la présence de liaisons

doubles dans la structure moléculaire. Les bandes de vibration de la fonction C–N, à 1092 cm⁻¹, indiquent la présence possible de groupements amines ou amides. La détection de vibrations de la liaison C–F à 1214 cm⁻¹ indique la présence de groupements fluorés, tandis que la bande à 505 cm⁻¹ est caractéristique de la liaison C–S, indiquant la présence de groupements soufrés. Ces observations sont cohérentes avec les composés analogues rapportés dans la littérature [5-7], renforçant ainsi la fiabilité des données obtenues.

b) Spectroscopie RMN

Les résultats de l'analyse spectroscopique par RMN révèlent des caractéristiques intéressantes confirmant la régiosélectivité de la réaction de synthèse dont nous avons eu recours pour notre molécule. Plus précisément pour la RMN du proton, on observe des signaux situés à 6,64 ; 7,28 et 7,40 ppm. Ces signaux, en forme de doublet dédoublé (dd), correspondent aux protons liés à un carbone (C–H) appartenant au pont allylidène. La plage de signaux étendue entre 7,03 et 8,13 ppm, sous forme d'un multiplet (m), est typique des protons des noyaux aromatiques. Ce motif est généralement observé dans les environnements aromatiques complexes où plusieurs protons sont présents à proximité les uns des autres. Enfin, le signal à 9,80 ppm, sous forme de doublet (d) avec une constante de couplage $J = 7,6$ Hz, est également attribué à un proton aromatique (Ar–H) des carbones adjacents aux groupements fluorés. Cette distribution de signaux dans le spectre confirme la structure des composés synthétisés et fournit des informations sur les liaisons chimiques spécifiques présentes dans les molécules.

En revanche, pour la RMN du carbone 13, on observe plusieurs signaux distincts dans le spectre, ce qui indique la présence de différents environnements chimiques pour les atomes de carbone. Les signaux à 122,25 ; 122,35 ; 122,44 ; 122,56 ppm sont attribuées à des carbones aliphatiques. Les signaux à 127,49 ; 129,95 ; 130,02 ; 130,44 ; 131,16 ; 131,27 ; 132,64 ; 133,32 ; 133,85 ; 135,47 ; 136,46 ; 143,86 ; 143,89 ; 147,34 ; 155,55 ; 158,44 ; 161,66 ppm sont attribuées aux carbones aromatiques ou des groupements phényles. Les signaux à 169,71 et 170,58 ppm, sont accordés aux carbones portant les atomes de fluore tout en étant légèrement décalé, ce qui peut indiquer une différence d'environnement chimique. Enfin, le signal à 171,32 ppm est attribué au carbone du groupement carbonyle (C = O).

c) Spectroscopie UV-visible

La couleur d'une molécule organique conjuguée est déterminée par l'alternance de liaisons simples et doubles, qui créent un système d'électrons délocalisés. Ce système étendu d'électrons π permet à la molécule d'absorber des longueurs d'onde spécifiques de la lumière dans les régions visibles et ultraviolets, ce qui donne la couleur observée du composé. La molécule (2Z,5Z) -3-(4-fluorophényl) -2-(4-fluorophénylimino) -5-((E)-3-(2-nitrophényl) allylidène) thiazolidine-4-one (F2NTh), de la formule chimique C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S, est caractérisée par une structure hautement conjuguée. Ce phénomène abaisse l'énergie nécessaire pour exciter les électrons d'un état de basse énergie à un état excité, ce qui est essentiel pour comprendre les propriétés spectrales de la molécule [8].

Les analyses spectroscopiques UV-visible de la F2NTh révèlent deux bandes d'absorption importantes : l'une à 270 nm et l'autre à 365 nm dues à des transitions $\pi-\pi^*$ et $n-\pi^*$. La couleur jaune de la molécule F2NTh est directement liée à son absorption dans la région violette du spectre visible. Selon le principe des couleurs complémentaires [9], une molécule qui absorbe la lumière violette apparaîtra jaune à l'œil humaine. La présence de groupements fluor et nitro sur les anneaux phényles joue un rôle important dans cette absorption [10]. Le fluor, avec ses effets inductifs attracteurs d'électrons (-I), et le groupe nitro, un puissant attracteur d'électrons par effets inductifs (-I) et mésomères (-M), modifient la distribution électronique de la molécule. Ces substituants abaissent les niveaux d'énergie des orbitales moléculaires, réduisant l'énergie nécessaire pour les transitions électroniques $\pi-\pi^*$ et déplaçant ainsi l'absorption vers des longueurs d'onde plus longues.

V. Détermination de structures par diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une technique puissante pour déterminer la structure des cristaux. Cette analyse permet de déterminer la structure tridimensionnelle d'un composé organique en précisant les positions des atomes qui constituent la molécule, ainsi que la géométrie des liaisons atomiques, les distances interatomiques et les angles de liaison. Par l'analyse des données de diffraction des rayons X sur monocristal, on peut extraire des informations sur la symétrie d'orientation telle que le groupe ponctuel et la symétrie de position (groupe spatial), la liaison et les propriétés électroniques du matériau. Dans ce contexte, nous avons analysé le produit synthétisé F2NTh par cette technique, ou nous avons réussi à établir expérimentalement la structure tridimensionnelle de notre composé organique, les coordonnées fractionnelles des atomes (x, y, z) avec leurs facteurs de température isotrope équivalent (U_{iso}), les paramètres d'agitation thermique anisotrope des différents atomes, les distances, les angles, les angles de torsion ainsi que tout autre paramètre pertinent ont été déterminés avec précision.

V.1. Critères de choix du monocristal pour la détermination de structures

Les monocristaux constituent une forme cristalline hautement ordonnée offrant une homogénéité structurelle et une régularité atomique exceptionnelle, qui se caractérise par la présence d'un seul arrangement périodique du même modèle atomique, moléculaire ou ionique dans l'ensemble de la structure. Contrairement aux cristaux polycristallins, qui sont formés par un empilement aléatoire de plusieurs monocristaux.

Pour des mesures précises en diffraction des rayons X (DRX), le choix du monocristal adéquat est indispensable. Les cristaux peuvent présenter des défauts qui perturbent la diffraction des rayons X et induisent des erreurs de mesure. L'inspection minutieuse du cristal avant l'analyse DRX est donc nécessaire pour garantir des résultats fiables. Opter pour un cristal de haute qualité permet également d'obtenir des informations structurales précises à partir des données de la diffraction. Parmi ces critères de choix, on peut citer :

- Le monocristal doit être suffisamment pur pour minimiser les défauts et les impuretés qui pourraient perturber la diffraction des rayons X.
- La composition, la densité et la structure du monocristal doivent être homogènes pour assurer une diffraction cohérente des rayons X.
- La taille du monocristal doit être suffisante pour produire un signal adéquat pour l'analyse, généralement avec des dimensions inférieures à 0,5 mm.
- Le volume du cristal doit être convenable pour minimiser les effets d'absorption et assurer une homogénéité optimale. Il doit être suffisamment réduit pour être placé dans la partie homogène du faisceau et présenter une forme aussi isotrope que possible.
- Le monocristal doit rester stable thermiquement pour éviter toute modification de sa structure ou de sa phase lors de l'analyse à différentes températures.
- Choisir un monocristal transparent aux rayons X pour obtenir des données de diffraction de haute qualité car cela réduit l'absorption des rayons X et maintient ainsi l'intensité du signal de diffraction.

L'exposition d'un monocristal à un faisceau de rayons X produit une image composée de taches de diffraction distinctes représentée dans la **figure III. 3**. Les microscopes STEMI 2000 à lumière polarisée, avec des capacités de capture d'images et de visualisation en direct sur un écran PC, ont été utilisés, pour le choix du monocristal approprié.

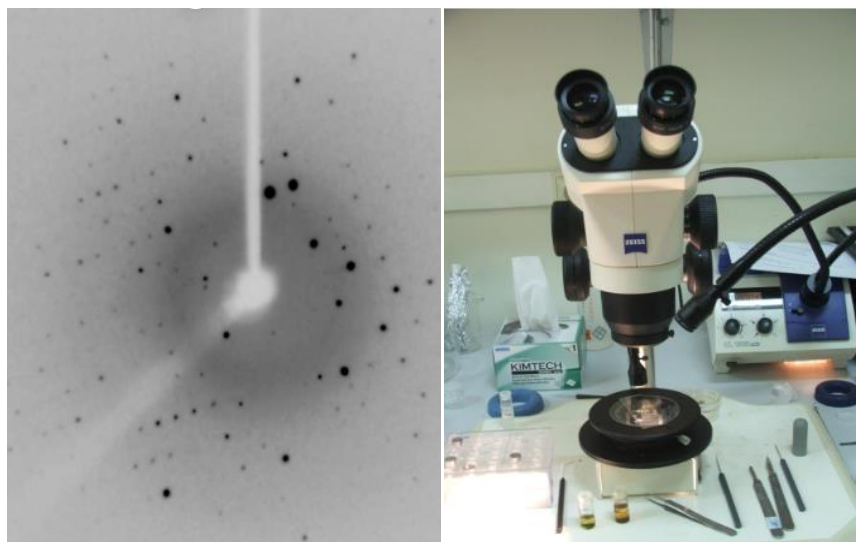


Figure III. 3. A gauche image de diffraction d'un monocristal sous rayons X, à droite microscope à lumière polarisée utilisé dans le choix approprié du monocristal.

V.2. Collecte des intensités de diffraction

Les intensités diffractées ont été enregistrées à une température de 293K à l'aide d'un diffractomètre CCD Nonius Kappa équipé d'un détecteur bidimensionnel (CCD), sur un monocristal mesurant (0,58 × 0,21 × 0,2 mm). La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0,71073 \text{ \AA}$), entre environ $1,53 \leq \theta \leq 25,67$, avec un monochromateur en graphite, et un total de 4050 réflexions mesurées. Les réflexions sélectionnées pour l'analyse structurale sont celles dont l'intensité (I) dépasse $2\sigma(I)$. Ces paramètres sont résumés dans le **tableau III. 1** et serviront de base à la résolution de la structure. La **figure III. 4** illustre le dispositif expérimental utilisé pour l'analyse DRX.

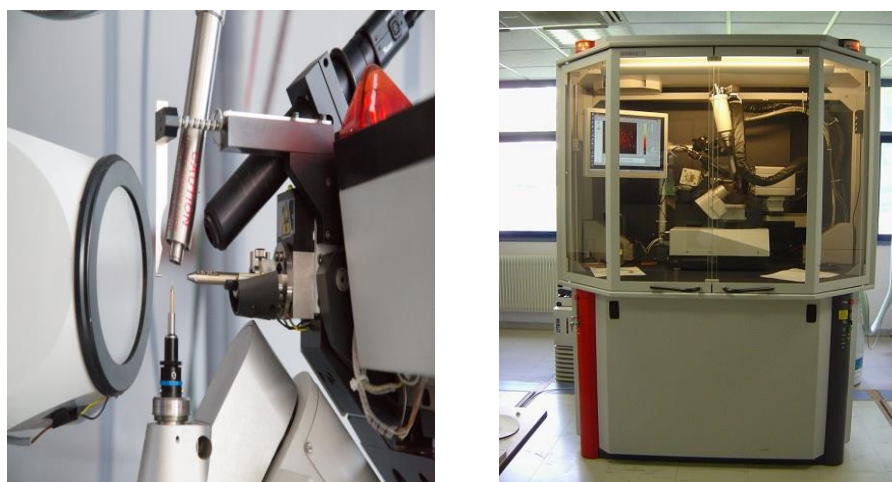


Figure III. 4. Dispositif expérimental du diffractomètre Nonius Kappa CCD.

V.3. Détermination et calcul du nombre de molécules Z par maille cristalline

La détermination du nombre de molécules Z dans la maille cristalline est une étape importante pour l'analyse structurale des matériaux. Ce nombre, symbolisé par Z, indique combien de molécules identiques se trouvent dans une maille unitaire de la structure cristalline. Il est calculé en tenant compte des symétries de la maille et de la disposition des atomes ou groupes d'atomes constituant la molécule. Ce nombre est aussi essentiel pour comprendre la composition et l'organisation spatiale des molécules dans le cristal, ainsi que dans l'interprétation des propriétés physiques et chimiques du matériau. Le nombre de molécules par maille Z a été déterminé en utilisant l'équation (III. 1).

$$Z = \frac{\text{masse de la maille}}{\text{masse Molaire}} = \frac{\rho.V.N}{M} \quad (\text{éq III. 1})$$

- M : Masse Molaire ;
- V : Volume de la maille ;
- N : Nombre d'Avogadro ;
- ρ : Masse volumique.

Le volume de la maille est donné par l'équation (III. 2) :

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

Les paramètres de maille de la molécule étudiée C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S sont donnés ci-après :

- $a = 13,780 \text{ \AA}$, $b = 7,872 \text{ \AA}$, $c = 20,422 \text{ \AA}$.
- $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 104,974^\circ$.
- $V = 2140,3 \text{ \AA}^3$, $\rho = 1,448 \text{ g/cm}^3$, $M = 463 \text{ g/mole}$.

En appliquant l'équation (III. 1), nous avons trouvé que Z est équivalent à 4, ce qui implique la présence de quatre molécules par maille.

V.4. Détermination du groupe d'espace

Pour déterminer le groupe d'espace, nous avons employé deux méthodes. D'abord, nous avons examiné manuellement le fichier contenant les données de diffraction « *fichier.hkl* ». Ensuite, nous avons utilisé le logiciel WinGX [1] qui offre la possibilité d'effectuer une analyse approfondie des données de diffraction des rayons X, incluant l'identification des extinctions systématiques et la proposition de groupes d'espace conformes aux données expérimentales. En recherchant les extinctions systématiques associées aux systèmes de réseau P, C, I, F ou R, ainsi que celles liées aux plans de glissement et aux axes hélicoïdaux, et en se basant sur les règles d'extinction systématique et les tables internationales de cristallographie, il est possible de proposer un ou plusieurs groupes d'espace compatibles avec

les conditions de réflexions observées. L'examen systématique du fichier de données contenant les réflexions mesurées a permis de découvrir les conditions de réflexion suivantes :

- $h k l$: pas de condition.
- $0k0$ $k=2n$: correspond à l'axe de symétrie hélicoïdal 2_1
- $h0l$ $l=2n$: correspond à un plan de glissement « C »

Le groupe d'espace associé est $P2_1/c$, indiquant un système cristallin monoclinique avec un groupe ponctuel $2/m$. Les positions équivalentes qui correspondent à ce groupe d'espace sont :

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

Le groupe d'espace $P2_1/c$ et le système cristallin monoclinique caractérisant la structure cristalline du composé, sont présentés dans la **figure III. 5** [12].

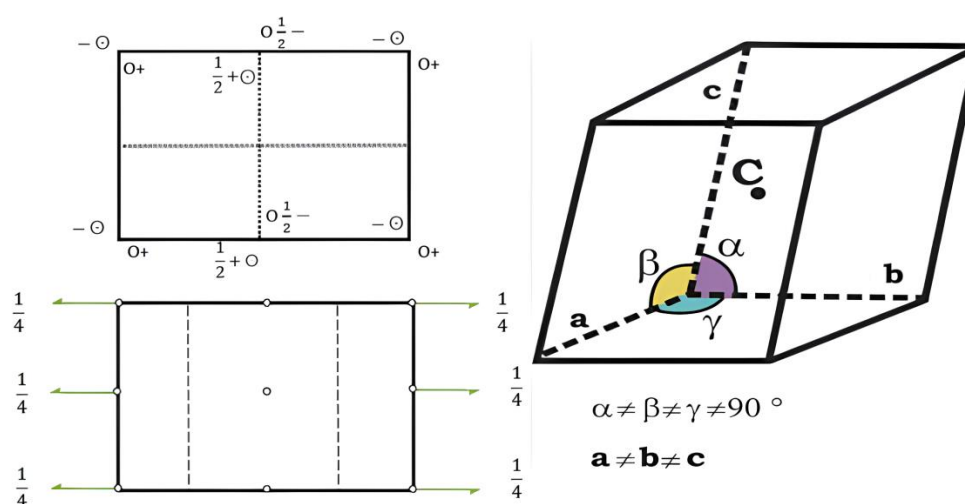


Figure III. 5. Présentation du groupe d'espace $P2_1/c$ et le système cristallin monoclinique.

Les données cristallographiques de la maille élémentaire de la molécule F₂NTh, ainsi que les conditions d'enregistrement des données, sont présentées dans le tableau ci-dessous (**tableau III.1**).

Tableau III. 1. Conditions expérimentales et détails de l'analyse aux rayons X pour F2NTh.

Formule chimique	C ₂₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ F ₂ S
Numéro de référence CCDC	2,287,992
Masse moléculaire (g.mol⁻¹)	463
Température (K)	293
Dimensions du cristal (mm)	0,58 × 0,21 × 0,2
Longueur d'onde du rayonnement, MoKα (Å)	0,71073
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace, Z	P2 ₁ /c, 4
a (Å)	13,780 (2)
b (Å)	7,872 (11)
c (Å)	20,422 (3)
β (°)	104,974 (4)
V (Å³)	2140,3 (5)
Densité g.cm⁻³	1,448
μ(mm⁻¹)	0,21
F (000)	956
θ, Plage de collecte de données	[1,53 -25,67]
Limites de (h, k, l)	-15 ≤ h ≤ 16 ; -9 ≤ k ≤ 9 ; -24 ≤ l ≤ 24
Nombre de réflexions mesurées, indépendantes et observées	24125 ; 4050 ; 3039
$[I \geq 2\sigma(I)]$	
R_{int}	0,039
R [F₂ > 2s(F₂)], wR(F²), S	0,0504/ 0,1679/ 1,130
Paramètres de raffinement	258
$\Delta\rho_{\min}, \Delta\rho_{\max}$	-0,379 ; 0,557

VI. Description, résolution et affinement de la structure moléculaire de F2NTh

La résolution et l'affinement sont deux étapes distinctes dans le processus de détermination de la structure cristalline à partir de données de diffraction de rayons X. La résolution consiste à déterminer la disposition spatiale des atomes dans la maille cristalline à partir des données expérimentales de diffraction de rayons X. Cette étape implique généralement l'utilisation de méthodes telles que les méthodes directes, la méthode de Patterson et la synthèse de Fourier pour obtenir une première approximation de la structure atomique. En outre l'affinement fait référence à l'amélioration de la structure initiale obtenue

lors de l'étape de la résolution. Pendant l'affinement, les paramètres de la structure, tels que les positions des atomes, les facteurs d'occupation et les paramètres thermiques, sont ajustés pour mieux correspondre aux données expérimentales de diffraction. Cela se fait généralement en utilisant des techniques telles que la méthode des moindres carrés, où les paramètres du modèle sont ajustés pour minimiser la différence entre les intensités de diffraction observées et calculées. Avant de lancer la résolution structurale, deux fichiers sont nécessaires : Un fichier « *fichier.hkl* » contenant les réflexions mesurées lors de l'expérience de diffraction des rayons X. Un second fichier « *fichier.ins* » contenant les données cristallographiques de la molécule à étudier et les instructions nécessaires pour guider le processus de résolution.

La résolution de la structure cristalline de la molécule étudiée a été réalisée à l'aide du programme SHELXS [11], intégré dans le logiciel WinGX. Le programme SHELXS analyse les réflexions mesurées, détermine les densités électroniques de la molécule et identifie les positions des atomes. Les maxima des densités ont été considérés comme les positions atomiques. Ce processus a permis d'obtenir une première estimation de la structure cristalline de la molécule. Le modèle partiel obtenu est ensuite affiné à l'aide du programme SHELXL-97 [12], pendant cette phase d'affinement, les paramètres structuraux tels que les positions atomiques (x, y, z), les paramètres de déplacement isotropes (U_{iso}) ou anisotropes (U_{aniso}) et les occupations statiques des sites cristallographiques sont ajustés par la méthode des moindres carrés. L'objectif de l'affinement est de minimiser le facteur de fiabilité (R), qui mesure la qualité de l'ajustement entre les données expérimentales et le modèle cristallographique. La **figure III. 6** résume d'une façon simplifiée les étapes principales de détermination de la structure d'un composé à partir d'une analyse DRX sur monocristal.

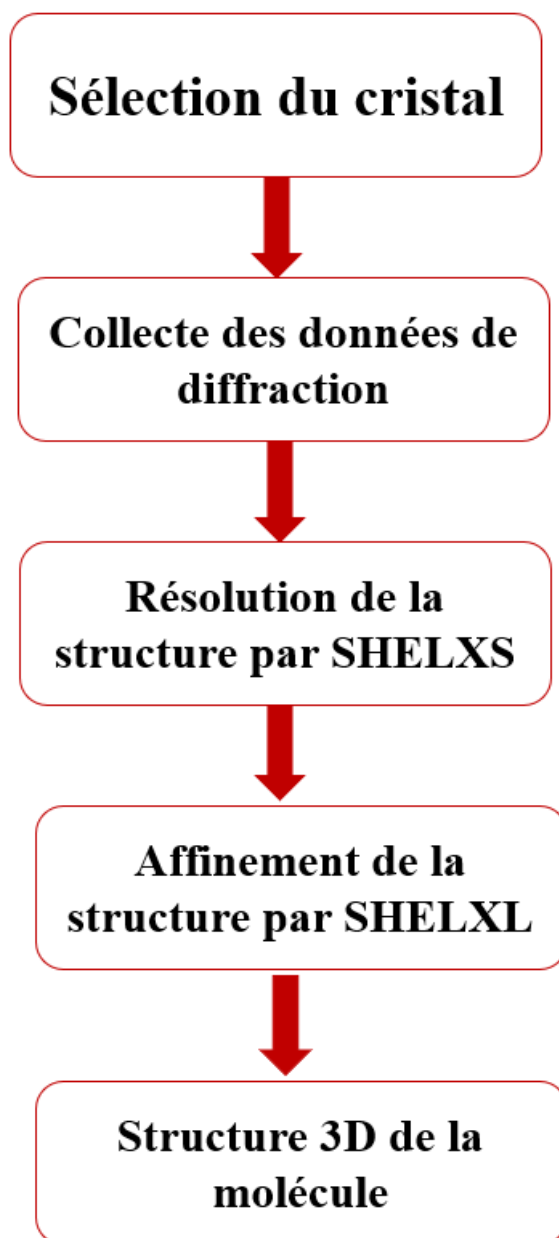


Figure III. 6. Les principales étapes de détermination de la structure d'un composé à partir d'une analyse DRX sur monocristal.

VI.1. Résolution par le programme SHELXS

Le programme SHELXS est un programme est conçu pour la résolution des structures cristallines de petites molécules (1-200 atomes seulement) [1,13], il peut être également utilisé pour la résolution des macromolécules. Il est général et efficace pour tous les groupes d'espace. Ce programme s'appuie sur deux méthodes principales pour résoudre les structures cristallines, les méthodes directes qui exploitent les relations mathématiques entre les intensités des réflexions diffractées et les positions des atomes, ces méthodes sont particulièrement efficaces pour les structures simples, comme les petites molécules organiques. En outre la méthode de Patterson : une représentation mathématique de la distribution des vecteurs interatomiques dans la

structure. L'analyse de cette fonction permet de déduire les positions des atomes lourds, facilitant la résolution de structures plus complexes.

Le programme SHELXS permet aussi de calculer la densité électronique dans la maille par synthèse de Fourier ainsi que les distances de liaison et les angles de valence entre les pics définis par leurs densités électroniques. En combinant ces approches, le programme nous aidera à définir les positions atomiques sur la carte de Fourier en attribuant des numéros anonymes aux atomes.

La résolution structurale de la molécule par le programme *SHELXS-97*, nécessite deux fichiers d'instruction : le fichier « *fichier.hkl* » et le fichier « *fichier.ins* ».

➤ *Préparation du fichier « fichier.hkl »*

Le fichier des réflexions, nommé « *fichier.hkl* », est un élément fondamental dans le processus de résolution cristallographique. Ce fichier doit contenir toutes les réflexions mesurées écrites sous le format [h, k, l, Fobs², σ (Fobs²)]. Chaque ligne du fichier représente une réflexion unique et doit inclure les indices de Miller (h, k, l), l'intensité observée au carré Fobs², et l'incertitude associée σ(Fobs²). La lecture de ce fichier par le programme de résolution structurale s'effectue via l'instruction HKLF, qui doit être placée à la fin du fichier d'instructions « *fichier.ins* ». Il est impératif que le fichier des réflexions se termine par une ligne signalant la fin des données, formatée comme suit : h = k = l = 0, Fobs² = 0, σ(Fobs²) = 0. Le fichier « *fichier.hkl* » doit inclure toutes les réflexions mesurées, sans exclure les absences systématiques ou les réflexions équivalentes. Cela garantit que toutes les données expérimentales sont disponibles pour le processus de résolution, augmentant ainsi la précision et la fiabilité des résultats obtenus.

➤ *Préparation du fichier « fichier.ins »*

Le fichier « *fichier.ins* » contient toutes les informations nécessaires et les directives spécifiques sur la manière dont le programme doit traiter les données de diffraction pour déterminer la structure atomique d'un cristal. Le fichier « *fichier.ins* » est structuré de manière à inclure plusieurs sections importantes :

- Entête : Cette section contient le nom du fichier et les paramètres initiaux de la cellule unitaire.
- Instructions : Toutes les instructions commencent généralement par un mot de quatre caractères (ou moins) et peuvent être écrites en majuscule ou en minuscule. Les chiffres et autres informations suivent un format libre, offrant une flexibilité dans la saisie des données.

Chapitre III : Synthèse et caractérisation de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S

- Commentaires : Tout texte après un « ! » ou « = » dans une ligne est ignoré par le programme, permettant ainsi d'ajouter des commentaires explicatifs ou des notes sans affecter le traitement des instructions.
- Données numériques : elles sont incluses sans alignement strict, ce qui permet une certaine liberté dans la saisie de l'information.
- Positions atomiques initiales : contient des listes des positions atomiques initiales, qui peuvent être obtenues à partir de solutions partielles de la structure ou de modélisations antérieures. Ces positions fournissent un point de départ pour le programme de résolution de structure.

Parmi les fonctions principales du fichier « *fichier.ins* » :

- Définir les paramètres de la cellule unitaire comme les dimensions de la cellule unitaire et les angles entre ses axes pour que le programme puisse construire le modèle de base de la structure cristalline.
- Définir le type de réseau afin d'orienter le programme sur la symétrie et la périodicité de la structure.
- Spécifier les facteurs de diffusion des atomes dans le but de calculer les intensités des réflexions dans les données de diffraction.
- Configurer les paramètres et méthodes de résolution, comme les méthodes directes ou la méthode de Patterson pour orienter le programme sur la manière de résoudre la structure.
- Fournir les positions atomiques initiales : les positions approximatives des atomes sont données pour lancer le processus de résolution et trouver la position la plus probable des atomes.

Les instructions contenues dans le fichier « *fichier.ins* » doivent être données dans l'ordre qui suit :

- TITL : Titre attribué à la structure étudiée C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S (titre de 76 caractères maximum).
- CELL : Longueur d'onde (λ) et les paramètres de la maille élémentaire (a, b, c ; α , β , γ).
- ZERR : Nombre de molécules dans la maille et les erreurs affectées à chaque paramètre.
- LATT : Type du réseau (Centro-symétrie (+), non Centro-symétrie (-))
- SYMM : Carte de symétrie engendrée par les différents éléments de symétrie du groupe considéré.

- SFAC : Type d'atomes contenus dans la maille. L'ordre de leur introduction est important, le premier atome portera le numéro 1 et le second le numéro 2 et ainsi de suite.
- UNIT : Nombre d'atomes dans la maille ; il faut respecter l'ordre précisé précédemment.
- TREF : utilisé pour les méthodes directes, elle peut être remplacé par l'instruction PATT (pour l'interprétation de Patterson) ou TEXP (pour l'expansion partielle de la structure).
- HKLF : Lire les paramètres h, k, l, Fo, σ (Fo) avec σ (Fo) est l'erreur commise sur Fo.
- END : Indiquer la fin du fichier d'instructions.

La **figure III. 7** ci-dessous représentent un modèle de fichier « *fichier.ins* » avec lequel nous avons réalisé l'exécution du programme SHELXS.

```
TITL  pr P2(1)/c
CELL  0.71073  13.7804  7.8727  20.4217  90.000  104.974  90.000
ZERR   4.00  0.0021  0.0011  0.0030  0.000  0.004  0.000
LATT   1
SYMM  - X, 1/2 + Y, 1/2 - Z
SFAC  C  H  N  O  F  S
UNIT  96  60  12  12  8  4
TREF  5000
HKLF   4
END
```

Figure III. 7. Modèle du « *fichier.ins* » utilisé pour l'exécution du programme SHELXS

Lors de l'exécution du programme SHELXS, le fichier « *fichier.ins* » est lu pour configurer le processus de résolution. Le fichier peut être modifié manuellement pour ajuster les paramètres ou les instructions en fonction des résultats intermédiaires obtenus durant l'analyse. Les résultats de cette analyse sont ensuite écrits dans des fichiers de sortie, tels que « *fichier.res* » et « *fichier.lst* », qui contiennent les positions atomiques affinées et les détails de la structure résolue. La **figure III. 8** illustre le schéma d'exécution du programme SHELXS, ainsi que les fichiers d'entrée et de sortie associés.

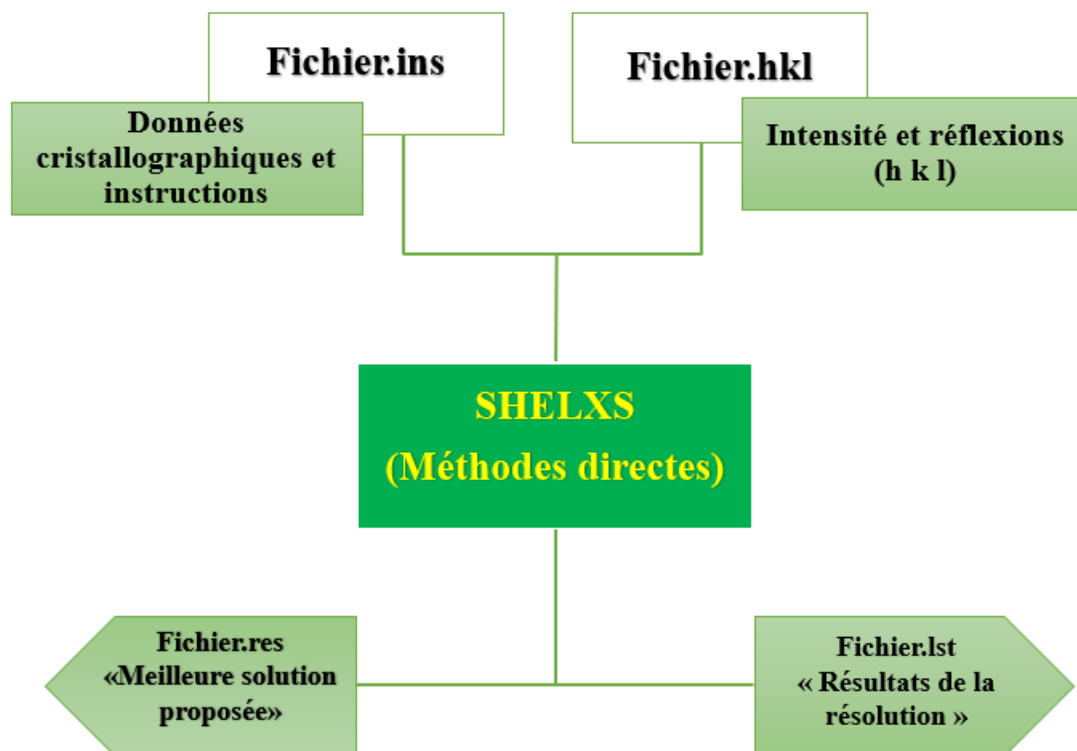


Figure III. 8. Schéma d'exécution du programme SHELXS.

Au début du processus de résolution, les positions des atomes de carbone, d'oxygène, d'azote et de fluor ont été déterminées. En raison de sa nature relativement lourde et son nombre d'électrons importants le soufre a été identifié dès le départ par rapport aux autres atomes. La représentation graphique du squelette moléculaire obtenu grâce au programme Mercury est présentée dans la figure ci-dessous (**figure III. 9**) [14].

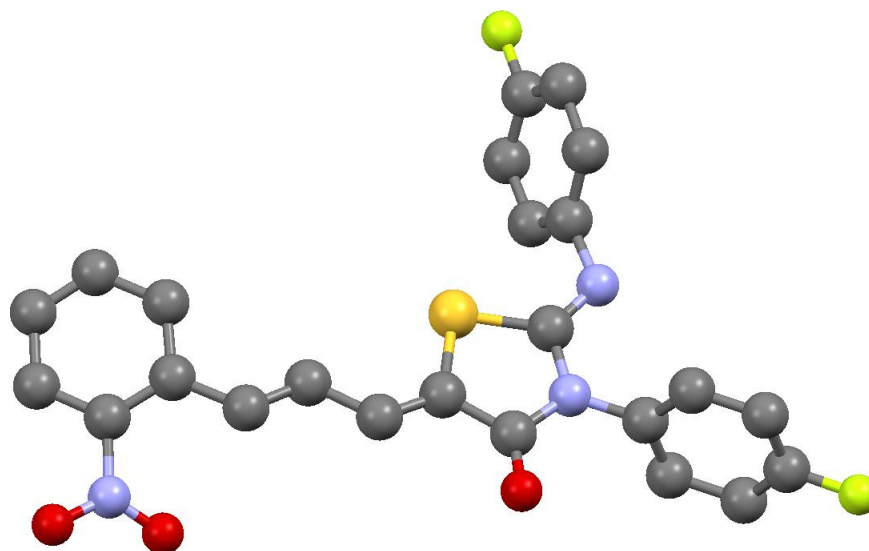


Figure III. 9. Structure de la molécule F2NTh obtenu après résolution.

VI.2. Affinement de la structure C₂₄H₁₅F₂N₃O₃S par Le programme SHELXL

Une fois la résolution de la structure est accomplie, les paramètres structuraux ont été affinés par la méthode des moindres carrés en utilisant le programme *SHELXL-97*.

VI.2.1. Programme SHELXL

Le programme SHELXL constitue l'étape suivante après la résolution, visant à obtenir une description plus précise de la disposition spatiale des atomes dans la molécule. Il permet de minimiser les écarts entre les intensités mesurées et calculées, contribuant ainsi à une représentation plus rigoureuse de la structure cristalline. La **figure III. 10** représente le schéma d'exécution du programme SHELXL.

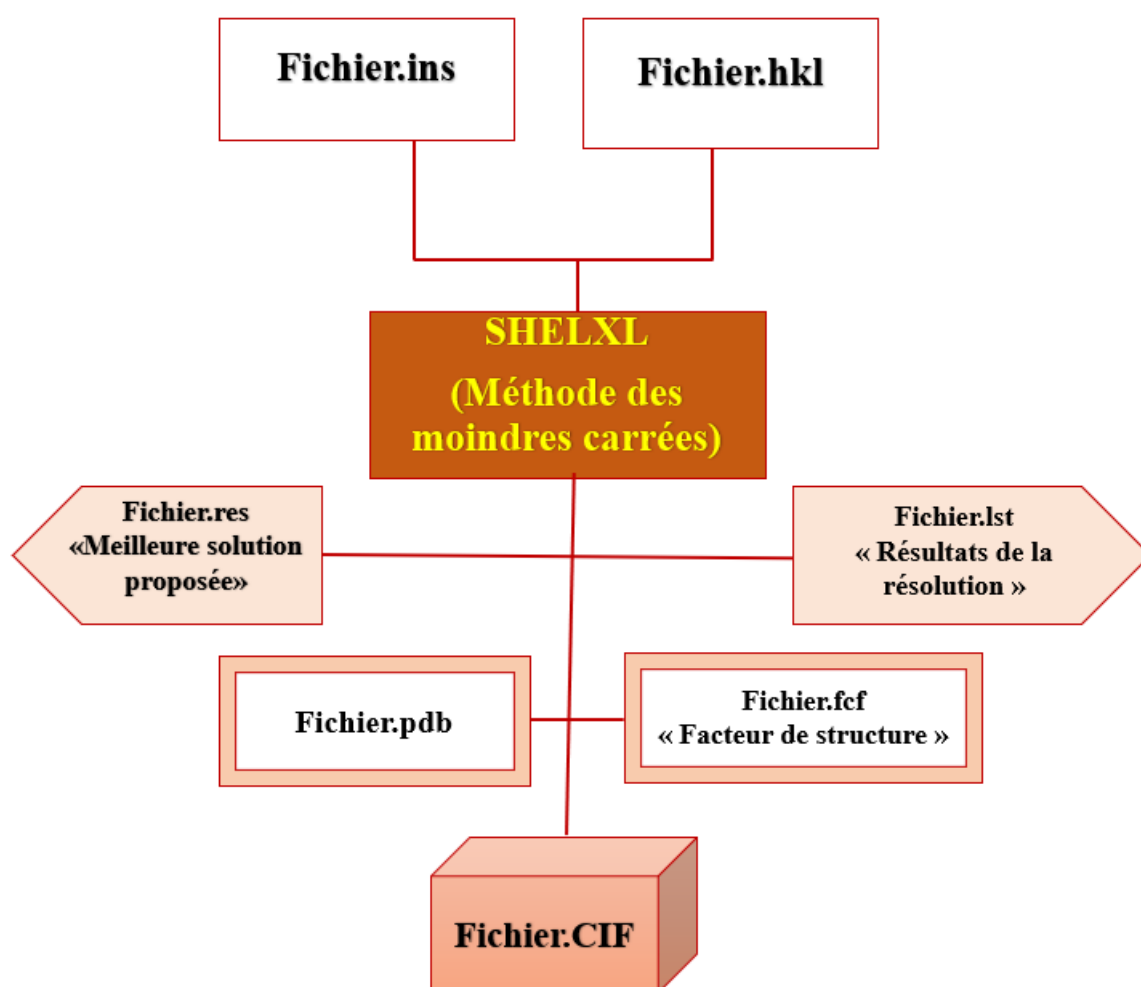


Figure III. 10. Schéma d'exécution du programme SHELXL.

Le fichier « *fichier.ins* » de SHELXL partage des similitudes avec celui de SHELXS, mais il inclut également d'autres instructions indispensables pour l'obtention de la structure finale, telles que :

- L.S : Pour spécifier le nombre de cycles d'affinement.
- BOND : Pour effectuer le calcul des distances entre les atomes et des angles de liaison.

- FMAP 2 : Pour générer la synthèse de densité électronique différence.
- PLAN n : Pour mettre en évidence les n premiers pics intenses de la synthèse de Fourier différence.
- OMIT : Permet d'exclure les réflexions de faible intensité.
- ACTA : Pour générer les fichiers « *fichier.fcf* » et « *fichier.cif* ».

Les atomes autres que les hydrogènes ont été affinés de manière anisotrope, tandis que les atomes d'hydrogène ont été placés aux positions idéales calculées, avec des paramètres d'agitation thermique isotrope. Cette étape a permis de déterminer approximativement les coordonnées de tous les atomes de la molécule dans la maille élémentaire. L'objectif de l'affinement de la structure est d'optimiser les positions des atomes, fournissant ainsi les coordonnées fractionnaires, les distances atomiques, les angles de liaison et les angles de torsion. Le processus d'ajustement des paramètres du modèle à affiner repose sur la méthode des moindres carrés, où l'objectif est de minimiser la quantité donnée par l'équation suivante :

$$\sum \omega | |F_{oi}| - |F_{ci}| |^2 \quad (\text{éq III. 3})$$

Où F_o est le facteur de structure observé dans cette équation, F_c est le facteur de structure calculé et w est la pondération. Ce dernier paramètre permet de mettre en évidence les réflexions les plus significatives. Cet affinement est réalisé en utilisant 4050 réflexions observées. La formule donnant l'expression du facteur de structure est :

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

Cette équation se compose de 9N variables, chacun des N atomes possédant 9 paramètres. Résoudre ce problème requiert donc l'utilisation de 9N équations. Il est nécessaire d'affiner de manière successive et individuelle le facteur d'échelle, les positions atomiques et les paramètres d'agitation thermique.

L'évolution de l'affinement est suivie par le facteur de reliabilité (R), donnée par l'équation qui suit :

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N \omega_i | |F_{oi}| - k|F_{ci}| |}{\sum_{i=1}^N \omega_i |F_{oi}|} \quad (\text{éq III. 5})$$

Les premiers cycles d'affinement se concentrent sur le facteur d'échelle, visant à harmoniser les facteurs de structure observés et calculés à la même échelle. Les positions atomiques sont fixées grâce à l'instruction « AFIX ». Suite à cet affinement initial, la valeur de R obtenue se situe autour de 11,4%. Ensuite, nous avons poursuivi avec un affinement des positions atomiques (x_j , y_j , z_j) des atomes constituant la molécule étudiée. Ce processus a conduit à un ensemble de 99 variables (3N, avec N représentant le nombre d'atomes dans la molécule, soit

33 dans notre cas : 24 atomes de carbone, 3 atomes d'oxygène, 3 atomes d'azote, 2 atomes de fluor et 1 atome de soufre). Au fur et à mesure de cet affinement, les positions atomiques se sont précisées, accompagnées d'une diminution du facteur de fiabilité R, qui est passé à 7%.

L'affinement des paramètres d'agitation thermique, isotropes et anisotropes, combiné au positionnement des atomes d'hydrogène par des séries de Fourier, a conduit à l'obtention d'une valeur finale du facteur de fiabilité de 5%. Cependant, en raison de la difficulté pratique à positionner expérimentalement les atomes d'hydrogène, ces derniers ont été théoriquement placés à l'aide de l'instruction « HFIX », en raison de leur faible densité électronique. Par ailleurs, la réduction significative du facteur de fiabilité (R), et la stabilité observée des divers paramètres variables tout au long des cycles d'affinement, témoigne de la validité de la structure finale obtenue.

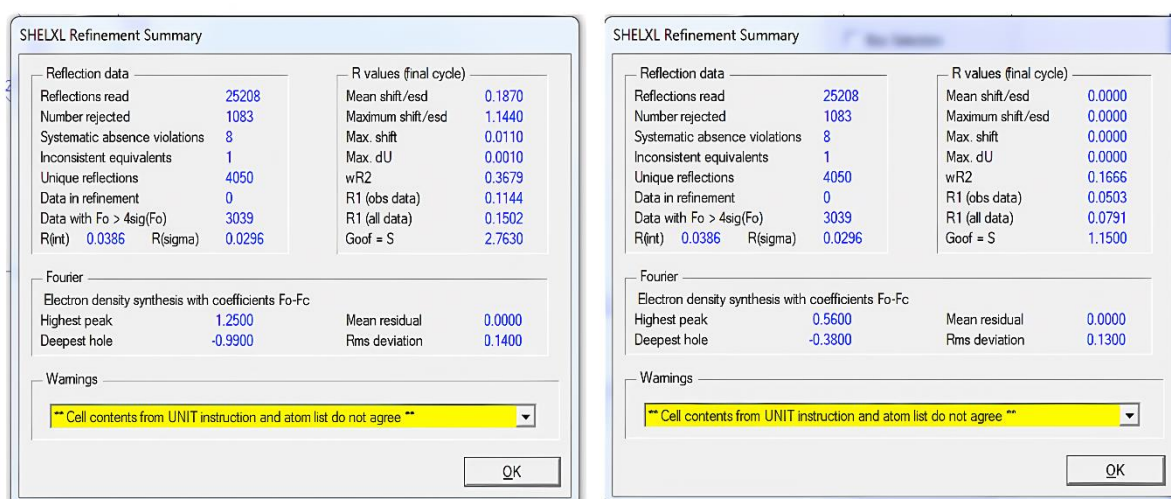


Figure III. 11. Figures montrant la diminution de la valeur du facteur de fiabilité R en fonction des instructions ajoutées dans les étapes d'affinement.

VI.2.2 Programmes de visualisation de la structure

Les programmes Avogadro [15], Ortep-3 [16], Mercury 3.3.1 [17], Vesta [18] ont permis la visualisation détaillée des structures moléculaires et cristallines des composés étudiés, ainsi que l'analyse des différentes interactions qui s'y sont produites. Aussi, ils ont facilité la comparaison des données expérimentales avec les prédictions théoriques, facilitant ainsi l'interprétation des résultats obtenus. Après la résolution et l'affinement, la structure finale du composé étudié est représentée dans la **figure III. 12** avec les atomes d'hydrogène.

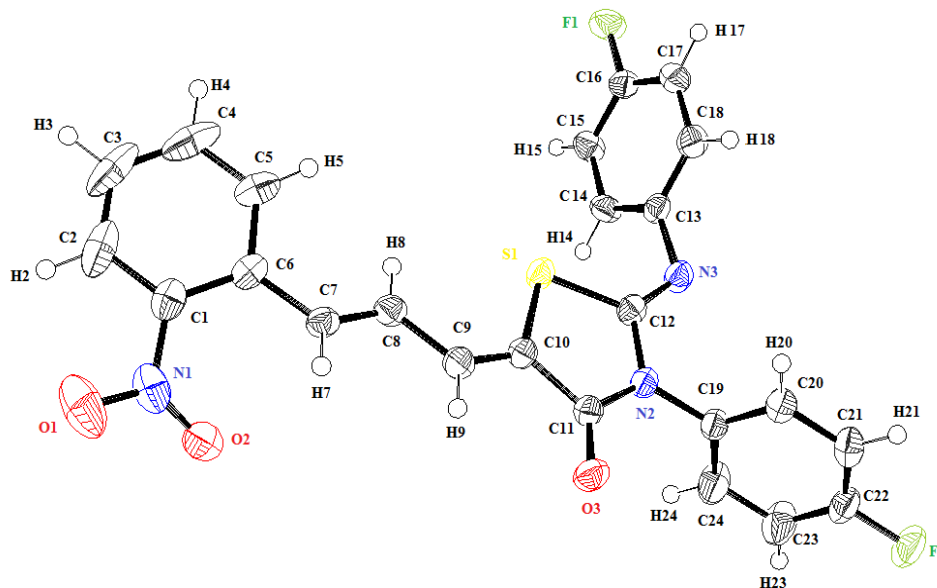


Figure III. 12. Structure 3D de la molécule F2NTh obtenue par DRX.

La structure obtenue a fait l'objet d'une déposition légale au Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) sous le code CCDC 2287992. La structure obtenue par DRX confirme la géométrie Z autour de la liaison C7=C8 et C10=N3 et confirme les résultats d'analyse obtenus par spectroscopies IR et RMN du proton et du carbone 13. Les résultats de l'affinement (positions atomiques et paramètres d'agitation thermique) sont présentés dans les **tableaux III. 2 et III. 3** successivement (voir annexes) :

VII. Conclusion

Dans cette étude, le composé ((2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allylidene) thiazolidin-4-one (F2NTh) a été synthétisé et caractérisé par les différentes méthodes spectroscopiques comme la spectroscopie IR, UV-visible et la RMN. La structure cristalline du composé F2NTh a été déterminée à l'aide de la diffraction des rayons X sur monocristal. L'analyse cristallographique, a révélé que le composé de formule chimique C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S cristallise dans le système monoclinique avec un groupe d'espace P2₁/c. Les paramètres de maille obtenus sont les suivants : a = 13,780 Å, b = 7,872 Å, c = 20,422 Å et le nombre de motifs moléculaire Z = 4. L'affinement de la structure réalisé à l'aide du programme SHELXL, a permis de déterminer la géométrie tridimensionnelle de la molécule, avec un facteur de fiabilité R = 5%. Par ailleurs, les résultats de la DRX ont confirmé que la molécule F2NTh adopte une configuration Z autour des doubles liaisons C=C et C=N. En conclusion, l'intégration des données expérimentales ont permis de caractériser de manière exhaustive la structure et la stabilité du composé étudié.

Références

- [1] <https://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software/wingx/>
- [2] L.-M. Zhao, C. Pannecouque, E. De Clercq, S. Wang, F.-E. Chen, Structure-based design of novel heterocycle-substituted ATDP analogs as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with improved selectivity and solubility, *Acta Pharm. Sin. B* 13 (2023) 4906–4917. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.07.008>.
- [3] S. Nirwan, V. Chahal, R. Kakkar, Thiazolidinones: Synthesis, Reactivity, and Their Biological Applications, *J. Heterocycl. Chem.* 56 (2019) 1239–1253. <https://doi.org/10.1002/jhet.3514>.
- [4] B.M. Trost, S. Mallart, Double diastereodifferentiation in the hydroxylative Knoevenagel condensation, *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 8025–8028. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61441-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61441-7).
- [5] M. Azayez, S. Chetioui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djedouani, A.R. Guerroudj, N. Meddah Araibi, A. Chouaih, Experimental and theoretical spectroscopic characterization, Hirshfield 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>.
- [6] A. Djafri, F. Perveen, N. Benhalima, N. Khelloul, R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, Experimental spectral characterization, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT calculations and docking studies of (2Z,5Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(2-methoxyphenyl)-2-N'(2-methoxyphenylimino) thiazolidin-4-one, *Heliyon* 6 (2020) e05754. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05754>.
- [7] M.M. Ismail, G.M. Morsy, H.M. Mohamed, M.A.M. El-Mansy, M.M.A. Abd-Alrazk, FT-IR spectroscopic analyses of 4-hydroxy-1-methyl-3-[2-nitro-2-oxoacetyl-2(1H) quinolinone (HMNOQ) *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 113 (2013) 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.04.117>.
- [8] R. M. Silverstein, et al. *Spectrometric Ident. Org. Compd.* 8th Edition, Wiley, 2014.
- [9] W. S. Stiles, G. Wyszecki, *Color Science: Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae*, 2nd Edition, Wiley, 2000.
- F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Adv. Org. Chem: Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Springer, 2007.
- [10] <https://ressources.univ-lemans.fr/AccesLibre/UM/Pedago/physique/02/mncristallo.html>

Chapitre III : Synthèse et caractérisation de la molécule C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S

- [11] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* 64 (2008) 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [12] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [13] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* 64 (2008) 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [14] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 39 (2006) 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- [15] <https://avogadro.cc/>
- [16] <https://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software/ortep/index.html>
- [17] 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. Cryst.* 39 (2006) 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- [18] <https://jp-minerals.org/vesta/en/>

Chapitre IV :
Analyse structurale et étude
spectroscopique : Approche combinée
DRX et DFT

I. Introduction

La modélisation moléculaire est un outil essentiel en chimie théorique pour prédire et analyser les propriétés structurales et spectroscopiques des molécules. Dans ce chapitre, nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour modéliser la structure moléculaire de notre composé cible (F2NTh). Les paramètres structuraux tels que les longueurs de liaisons, les angles de liaisons, et les angles dièdres ont été calculés en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G (d,p). Ces paramètres ont été comparés avec ceux obtenus par diffraction des rayons X (DRX) afin d'évaluer la précision de nos calculs. Les résultats montrent que les paramètres structuraux obtenus avec la CAM-B3LYP sont légèrement plus proches des données DRX comparés à ceux obtenus avec la B3LYP. Pour une meilleure compréhension de cette comparaison, des graphes de corrélation ont été réalisés, confirmant la supériorité de la fonctionnelle CAM-B3LYP dans la reproduction des données expérimentales. En plus de l'analyse structurale, une étude spectroscopique a été menée théoriquement par DFT utilisant les deux fonctionnelles mentionnées. Nous avons aussi réalisé des prédictions des spectres UV-visible, FT-IR, ainsi que des spectres RMN du proton et du carbone 13. Les résultats théoriques de cette étude spectroscopique ont ensuite été comparés aux résultats expérimentaux en superposant les spectres. Cette comparaison a permis de valider la précision des calculs théoriques. De plus, nous avons examiné les liaisons hydrogène les plus importantes dans la structure moléculaire. Ces liaisons hydrogène contribuent dans la stabilité de la structure globale du composé étudié, influençant les interactions intra et intermoléculaires. En outre, l'empilement moléculaire du composé a été étudié, ce dernier décrit la disposition des molécules dans un cristal, affectant directement les propriétés physiques et chimiques du matériau. Nos calculs ont révélé des détails importants sur l'organisation spatiale des molécules, mettant en évidence les interactions qui favorisent l'empilement optimal et les dispositifs électroniques. L'ensemble de ses analyses a démontré que les deux fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP sont efficaces pour modéliser les propriétés structurelles et spectroscopiques.

II. Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire a profondément transformé notre perception et notre compréhension dans l'exploitation et l'étude des interactions et les propriétés des molécules. Grâce à sa capacité à représenter et analyser les structures moléculaires à l'échelle atomique, en simulant les dynamiques moléculaires, cette technologie permet de prédire des processus critiques comme le repliement des protéines [1], le développement de nouveaux agents

thérapeutiques [2], et l'optimisation des propriétés des matériaux [3]. L'impact de ces méthodes computationnelles est vaste, couvrant des domaines clés tels que la chimie environnementale, la science des matériaux [4], et la recherche pharmaceutique [5], démontrant ainsi leur rôle dans l'innovation scientifique et industrielle. Cette approche permet de déterminer avec précision la structure moléculaire optimale, où chaque atome est positionné de manière à minimiser l'énergie totale de la molécule, dans notre cas nous avons obtenu une structure optimisée avec des énergies totales respectives de -1911,675884 unités atomiques (u.a.) pour la fonctionnelle B3LYP et -1910,961729 u.a. pour la CAM-B3LYP. Ces configurations sont considérées comme les plus stables par rapport à d'autres arrangements possibles des atomes. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel GAUSSIAN 09 [6], et les visualisations ont été produites à l'aide de l'interface graphique GAUSS VIEW version 5.0.8 [7]. Afin d'illustrer les résultats de nos calculs, les structures optimisées du composé F2NTh sont présentées dans les figures suivantes. La première figure (**figure IV. 1.A**) montre la configuration obtenue via la fonctionnelle B3LYP, tandis que la deuxième figure (**figure IV. 1.B**) présente celle obtenue via la CAM-B3LYP. Ces représentations visualisent la configuration atomique et l'énergie potentielle minimale correspondante, validant ainsi la stabilité des configurations théoriques par rapport aux données expérimentales.

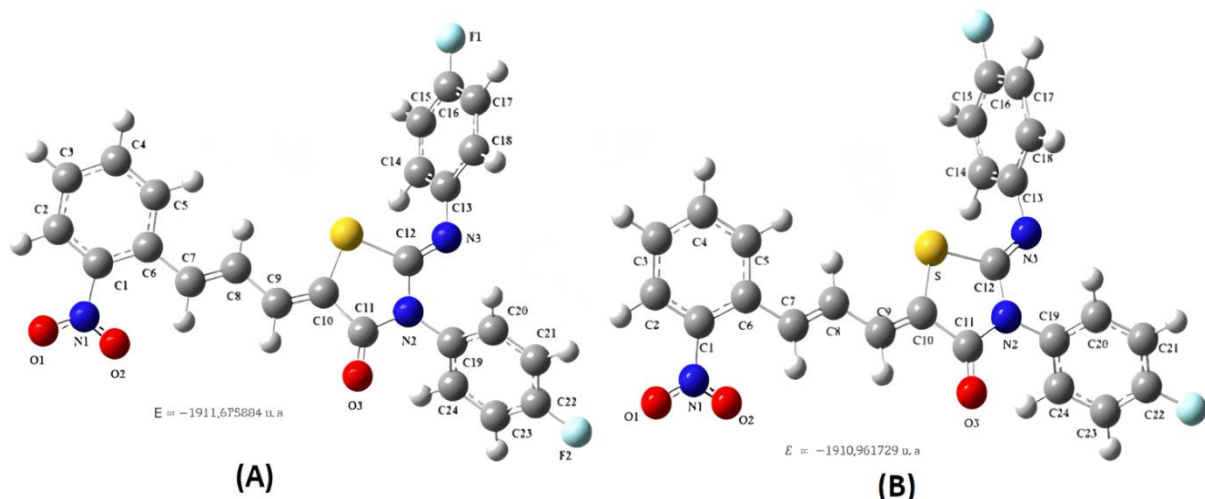


Figure IV. 1. Structure 3D de la F2NTh calculée en utilisant les fonctionnelles B3LYP (A) et CAM-B3LYP(B) avec la base de calcul 6-311 G (d,p).

III. Analyse structurale du composé $C_{24}H_{15}O_3N_3F_2S$

Cette partie se concentre sur l'analyse des propriétés géométriques du composé (2Z,5Z) -3-(4-fluorophényl) -2-(4-fluorophénylimino) -5-((E)-3-(2-nitrophényl) allyliden) thiazolidin-4-one (F2NTh). L'analyse met en avant la détermination expérimentale et

théorique des longueurs de liaisons, des angles de liaisons, et des angles de torsions, ces derniers ont été déterminés pour tous les atomes de la molécule titre (F2NTh) expérimentalement par diffraction des rayons X et théoriquement par les fonctionnelles de calcul B3LYP et CAM-B3LYP avec la même base 6-311G (d,p). Les résultats obtenus sont énumérés dans les trois **tableaux IV. 1, IV. 2 et IV. 3 (voir annexe)**.

III.1. Discussions des résultats

a- Distances interatomiques

Les distances entre les atomes au sein des molécules organiques sont dynamiques, pouvant varier en fonction de divers facteurs tels que la nature des atomes, les modifications structurales et les vibrations moléculaires [8,9]. Ces variations sont influencées par la taille des atomes, les changements dans la structure de la molécule, ainsi que par les mouvements vibratoires constants au niveau moléculaire [10]. Comme indiqué dans le **tableau IV. 1**, où sont répertoriées toutes les longueurs de liaisons pour les atomes autres que l'hydrogène, nous constatons que les résultats expérimentaux et théoriques sont généralement cohérents. Il est à noter que les deux fonctionnelles, B3LYP et CAM-B3LYP, fournissent des valeurs proches aux résultats expérimentaux obtenus par diffraction des rayons X. Par exemple, les valeurs expérimentales et théoriques pour la liaison S–C sont très similaires et concordent avec les données de la littérature [11]. À titre d'illustration, la longueur de la liaison S1–C10 [1,750 (3) Å (rayons X), 1,766 Å (B3LYP), et 1,760 Å (CAM-B3LYP)]. La conjugaison dans une molécule influence les longueurs de liaison en permettant une délocalisation des électrons [12]. En conséquence, la double liaison C=N, en raison de sa structure impliquant à la fois des liaisons σ et π , est plus courte que la simple liaison C–N avec une valeur de [1,258(4) Å (rayons X), 1,262 Å (B3LYP), et 1,255 Å (CAM-B3LYP)]. Une valeur moyenne de 1,42 Å pour C–N, a été obtenue à la fois pour les rayons X et les deux fonctionnelles, ce qui correspond bien à la valeur de référence [13]. La longueur de la liaison O3=C11 est de 1,21 Å d'après la diffraction des rayons X et de 1,20 Å d'après les méthodes de calcul théorique (B3LYP et CAM-B3LYP). Ce résultat est en accord avec la valeur rapportée dans la littérature (1,22 Å) [14]. La longueur de la liaison C–C dans les fluoro-phényles est comprise entre [1,37 à 1,39 Å], ce qui est légèrement inférieur à la valeur donnée dans les travaux précédents [15]. Nous avons constaté, à partir de la longueur de la liaison C–C des noyaux aromatiques précédents (para-fluoro-phényles), que ces derniers ne sont pas des hexagones parfaits, la présence d'un substituant tel que le fluor introduit des perturbations dans l'anneau, causant une légère distorsion. Des travaux similaires ont supposé que la substitution du fluor, en position

para, affecte la distribution électronique de l'anneau aromatique et peut-être à l'origine de ce phénomène [16]. Aussi l'effet inductif négatif du fluor qui influe sur la densité électronique du cycle aromatique, peut entraîner une contraction des liaisons [17]. Dans notre cas, nous pouvons confirmer cette assertion par le fait que les deux atomes de fluor de la molécule titre participent à des interactions intermoléculaires avec les atomes d'hydrogène ($C24-H24...F1 = 2,60 \text{ \AA}$ et $C17-H17...F2 = 2,63 \text{ \AA}$). Ces interactions ont un effet direct sur les longueurs des liaisons C-C adjacentes appartenant aux cycles phényles par répulsion et effet de gêne stérique. Pour la longueur des liaisons C-F, la valeur couramment citée dans la littérature est de $1,36 \text{ \AA}$ [18]. Cette valeur est supérieure aux valeurs théoriques pour C16-F1 et C22-F2 ($1,352 \text{ \AA}$ et $1,349 \text{ \AA}$, selon B3LYP) et ($1,346 \text{ \AA}$ et $1,342 \text{ \AA}$ par CAM-B3LYP). D'autre part, les valeurs expérimentales correspondantes pour les deux liaisons précédentes sont de $1,347(2) \text{ \AA}$ et $1,332(2) \text{ \AA}$ respectivement. Cette légère différence entre les longueurs de liaison observées dans la littérature et celles calculées par la DRX et par la DFT pourrait être attribuée à l'influence des liaisons hydrogène formées par les atomes de fluor ($C24-H24...F1$ et $C17-H17...F2$). Ces interactions peuvent modifier la polarisation de la liaison C-F et perturber le nuage électronique ce qui entraîne des variations dans les distances interatomiques.

b- Angles de liaisons

Les angles de liaisons dans une molécule ne sont pas fixes et peuvent être perturbés par des changements dans les distances entre les atomes liés et par l'influence d'atomes voisins. Ces perturbations sont dues à des interactions de répulsion ou d'attraction qui cherchent à minimiser l'énergie globale de la molécule [19]. La flexibilité des angles de valence est essentielle pour la dynamique et la réactivité des molécules organiques [20]. Dans la molécule étudiée (F2NTh), les angles de liaisons C-C-C dans les cycles aromatiques ont été déterminés expérimentalement et théoriquement. Les mesures montrent que ces angles varient de $[120^\circ$ (diffraction des rayons X) à 119° et 120° (calculs effectués avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP successivement)]. Ces résultats sont en accord avec les valeurs généralement rapportées dans la littérature, qui indiquent un angle idéal de 120° pour les cycles aromatiques [21]. Cette cohérence confirme la validité de nos méthodes de modélisation et de mesure pour la description des propriétés géométriques de la molécule. Un écart par rapport à l'angle d'hybridation sp^2 standard a été observé pour les angles de liaison C-N-C dans notre molécule. Cet écart est probablement dû à la présence du doublet non liant de l'azote, qui occupe plus d'espace que les doublets liants, ce qui entraîne une réduction de

l'angle sp^2 typique [22]. Les valeurs mesurées pour l'angle C–N–C sont [$119,51^\circ$ (15) mesuré par diffraction des rayons X, $119,02^\circ$ calculé avec B3LYP, et $119,57^\circ$ calculé avec CAM-B3LYP]. L'angle de liaison N2–C12–S1 dans le cycle thiazolidinone est mesuré à environ $110,4^\circ$ (2) par diffraction des rayons X, et les calculs théoriques indiquent des valeurs de $110,06^\circ$ et $110,48^\circ$ avec B3LYP et CAM-B3LYP respectivement. Ces valeurs sont légèrement différentes de l'angle typique de $109,5^\circ$ attendu pour une hybridation sp^3 [23], ce qui suggère une certaine rigidité de la structure due à la conjugaison et à la délocalisation électronique au sein de la molécule.

c- Angles dièdres

Les angles de torsion dans la molécule étudiée révèlent des variations significatives entre ses différents segments, influençant ainsi sa géométrie et sa stabilité. Par exemple, l'angle dièdre pour C8–C9–C10–S1 montre une légère torsion de $6,1^\circ$, tandis que celui pour C5–C6–C7–C8 indique une torsion plus marquée de $-29,4^\circ$ montrant que les plans du cycle nitro-phényle et l'anneau thiazolique s'écartent considérablement l'un par rapport à l'autre. Cependant, le fragment allylidène reste le plus proche du plan du cycle thiazolique. Les angles C12–N3–C13–C14 ($-68,6^\circ$), et C12–N2–C19–C20 ($78,4^\circ$) montrent que les fluorophényles sont presque perpendiculaires au cycle thiazolique, minimisant la gêne stérique. Ces observations soulignent l'importance fondamentale des angles de torsion pour comprendre la conformation moléculaire et ses implications sur les propriétés physico-chimiques.

III.2. Analyse de la corrélation des résultats expérimentaux et théoriques

L'analyse de la corrélation des résultats consiste à comparer et évaluer la concordance entre les données expérimentales et théoriques. Elle inclut la confrontation des valeurs mesurées expérimentalement obtenues par diffraction des rayons X, avec les résultats calculés par la méthode DFT. Cette comparaison permet d'identifier les écarts entre la théorie et l'expérience, d'examiner les facteurs influençant ces divergences (tels que les limitations des modèles théoriques ou les effets de l'environnement), et d'évaluer l'impact de cette corrélation sur la compréhension des propriétés moléculaires et de leur réactivité.

En effet, les coefficients de corrélation R^2 obtenus avec les deux fonctionnelles de calcul pour les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles dièdres sont respectivement 0,988, 0,971 et 0,997 pour la B3LYP, et 0,985 ; 0,980 et 0,999 pour la CAM-B3LYP. Ces résultats, comme illustré dans la **figure IV. 2**, confirment une bonne concordance entre les valeurs calculées et expérimentales. Notamment, les paramètres géométriques prédits par la fonctionnelle CAM-B3LYP se rapprochent légèrement plus des valeurs expérimentales que

ceux obtenus avec la B3LYP. En conclusion, nos résultats sont cohérents et comparables à ceux d'études antérieures publiées [24].

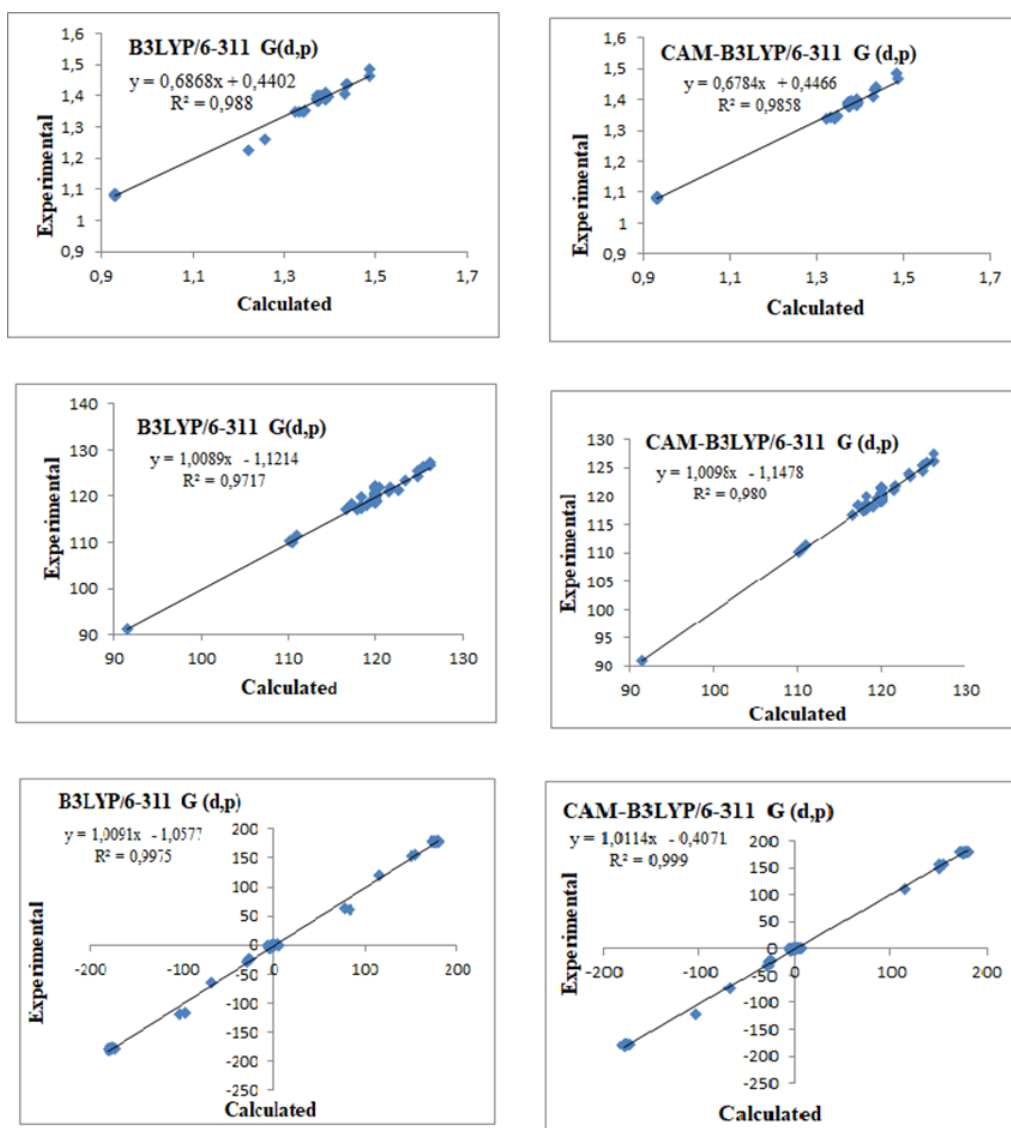


Figure IV. 2. Graphe de corrélation des paramètres géométriques expérimentaux et calculés pour la molécule F2NTh.

La comparaison entre les calculs théoriques et les résultats de la diffraction des rayons X (DRX) est mieux illustrée par les figures de superposition entre les structures obtenues par DRX et celles obtenues avec les deux fonctionnelles utilisées. La superposition confirme que la structure optimisée par CAM-B3LYP se rapproche davantage de celle déterminée par DRX, démontrant ainsi que CAM-B3LYP fournit des résultats plus précis pour les paramètres géométriques de la structure. Des études similaires portant sur les thiazolidinones [25] ont obtenu des résultats concordants dans l'évaluation des paramètres géométriques. Ces

recherches montrent de manière cohérente que les méthodes de calcul théoriques, telles que CAM-B3LYP, permettent de prédire avec précision les structures géométriques optimisées des thiazolidinones. Ces résultats confirment l'efficacité de ces méthodes dans la modélisation des propriétés structurales de ces composés.

Ci-dessous (**figure IV. 3**), les images montrent la superposition entre la structure expérimentale obtenue par diffraction des rayons X (DRX) et les structures optimisées par les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, utilisant la base 6-311G (d,p).

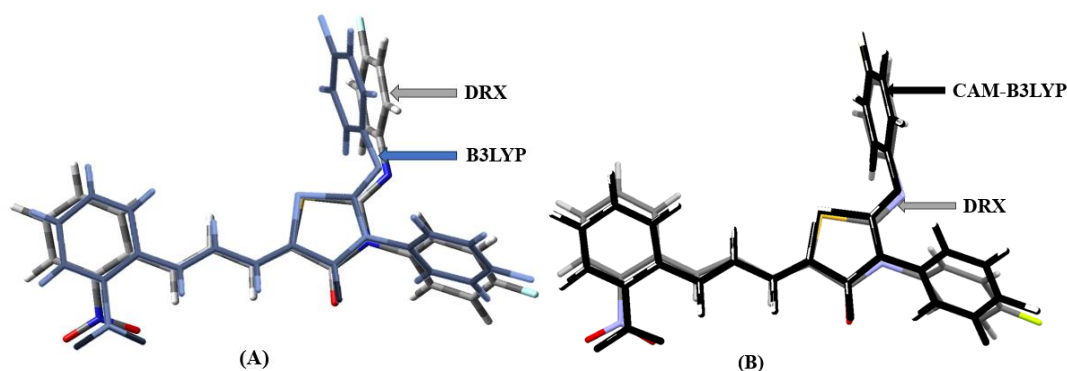


Figure IV. 3. Superposition des deux structures obtenues par DRX et optimisée par la méthode DFT/B3LYP(A) et DFT/CAM-B3LYP (B)

IV. Liaison hydrogène et empilement moléculaire

Au cours des dernières décennies, l'intérêt pour l'étude des systèmes, incluant les liaisons hydrogène, s'est accru [26]. Ces liaisons se produisent entre un atome d'hydrogène et un atome électronégatif, tel que l'oxygène, le fluor ou l'azote. La compréhension de la liaison hydrogène permet aux chercheurs d'analyser la structure, la stabilité et la réactivité des molécules, ainsi que leurs propriétés physiques et chimiques. Les propriétés optiques non linéaires des matériaux peuvent également être affectées par la liaison hydrogène, en améliorant la capacité du matériau à présenter une non-linéarité optique, ce qui le rend utile dans diverses applications telles que les commutateurs optiques et les convertisseurs de fréquence [27]. La liaison hydrogène peut modifier la polarisation électronique et la distribution de charges dans la molécule conduisant à des changements dans la réponse du matériau à la lumière [28,29]. De nombreuses liaisons hydrogène sont présentes dans la molécule titre, comme la liaison C–F qui est reconnue pour sa capacité de former des liaisons hydrogène vu l'électronégativité significative de l'atome de fluor [30]. Les liaisons hydrogène les plus importantes, présentes dans le composé F2NTH, sont C24–H24...F1, C4–H4...O3 et C17–H17...F1 avec une longueur de liaison égale à 2,60Å ; 2,22 Å et 2,60 Å, respectivement, et un angle de D–H...A (°) dans l'ordre 160,7 ° ; 152,4° et 141,0 °dans lesquelles l'atome de

carbone (C) agit comme donneur tandis que l'oxygène (O) et le fluor (F) agissent comme des accepteurs. Les valeurs des angles D–H...A (°) indiquent que la liaison C24–H24...F1 se distingue par sa forte intensité, ce qui est attesté par son angle de 160,7°, proche de l'angle idéal d'une liaison hydrogène linéaire, qui est de 180°. Cette proximité indique une interaction plus directe et moins déviée, caractéristique des liaisons hydrogène plus fortes [31]. Nous avons également constaté que la liaison C4–H4...O3 est la plus courte (2,22 Å) que la liaison C24–H24...F1 avec un angle moins important (152,4°), ce qui suggère une interaction plus faible ou peut-être une contrainte géométrique affectant l'angle.

Le tableau révèle aussi que les atomes C4, C5, C7, C9, C14, C17, C20, C21 et C24 jouent le rôle d'atomes donneurs d'hydrogène, alors que les atomes d'azote, d'oxygène et de fluor (N3, O1, O2, O3, F1 et F2) servent d'accepteurs dans les interactions de liaison hydrogène. La stabilité de la structure moléculaire dans la cellule unitaire est soutenue par ces interactions intermoléculaires. Les liaisons hydrogène présentes dans le composé titre sont regroupés dans le **tableau IV. 4** et illustrées dans la **figure IV. 4**.

Tableau IV. 4. Liaisons hydrogène du composé C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S obtenues par DRX.

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)	Symétrie
C24–H24...F1	0,93	2,60	3,492 (2)	160,7	-x+1, y-1/2, -z+1/2
C14–H14...N3	0,93	2,86	3,521 (3)	129,1	-x+1, y-1/2, -z+1/2
C17–H17...F1	0,93	2,60	3,372 (3)	141,0	-x+1, -y+1, -z
C17–H17...F2	0,93	2,63	3,442 (3)	146,3	x, -y+3/2, z-1/2
C7–H7...O3	0,93	2,78	3,489 (4)	133,6	-x, y-1/2, -z+1/2
C9–H9...O1	0,93	2,65	3,516 (4)	154,6	-x, y+1/2, -z+1/2
C20–H20...O1	0,93	2,78	3,474 (3)	132,6	x, y+1, z
C21–H21...O3	0,93	2,89	3,740 (3)	153,0	x, y+1, z
C21–H21...O2	0,93	2,65	3,043 (3)	105,8	-x, y+3/2
C20–H20...O2	0,93	2,77	3,103 (3)	102,3	-x, y+3/2
C24–H24...F1	0,93	2,97	3,623 (3)	128,5	x, -y+1/2, z+1/2
C4–H4...O3	0,93	2,22	3,078 (3)	152,4	x, -y-1/2
C5–H5...F2	0,93	2,78	3,517 (3)	136,8	x, -y+1/2, -1/2

D–H...A : La liaison hydrogène établie dans la molécule.

D–H : Longueur de liaison covalente entre le donneur d'hydrogène et l'atome d'hydrogène.

H...A : L'interaction entre l'atome d'hydrogène et l'accepteur dans une liaison hydrogène. Les points de suspension (...) indiquent que ce n'est pas une liaison covalente, mais une interaction faible.

D...A : Distance entre le donneur et l'accepteur de la liaison hydrogène.

D–H...A : L'angle formé par les atomes donneur, hydrogène et accepteur.

La symétrie dans le tableau des liaisons hydrogène établi par la DRX indique qu'il existe une opération de symétrie identique qui peut être appliquée à chaque liaison hydrogène spécifique dans la structure cristalline.

La **figure IV. 4** illustre l'empilement moléculaire dans la maille de notre molécule. Cette représentation montre qu'il y a quatre molécules par maille ce qui confirme que notre groupe d'espace est bien $P2_1/c$.

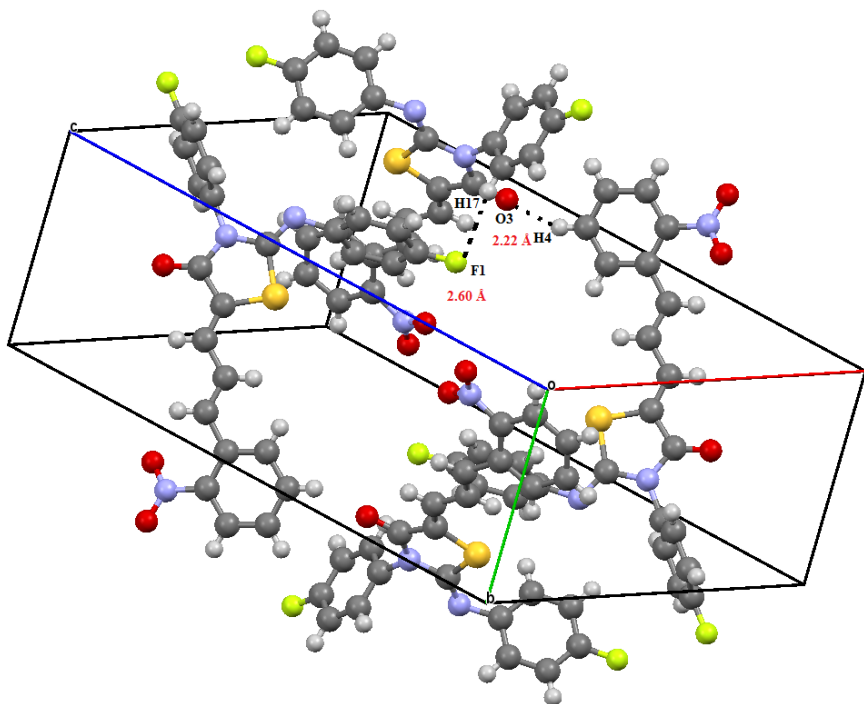


Figure IV. 4. Empilement cristallin de F2NTh dans la cellule unitaire.

V. Analyse spectroscopique :

V.1. Spectroscopie infra rouge :

La spectroscopie infrarouge est une analyse efficace pour la détermination des groupements fonctionnels dans les molécules organiques. La molécule titre (F2NTh) a été caractérisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) et les fréquences vibratoires théoriques ont été estimées. La molécule possède 104 modes de vibration. Les attributions vibrationnelles calculées des modes standard ont été effectuées sur la base de la distribution d'énergie potentielle (PED) et sont présentées dans le **tableau IV. 5 (voir annexe)**. Les valeurs de fréquences théoriques sont considérablement plus élevées que les valeurs expérimentales. Dans ce contexte, les erreurs ont été réduites par le facteur d'échelle de l'ordre de 0,967 pour le niveau de théorie B3LYP/6-311 G (d,p). Les spectres FT-IR théoriques et expérimentaux obtenus ont été superposés pour une meilleure comparaison et

sont présentés dans la **figure IV. 5**. La fonctionnelle B3LYP semble avoir donné des résultats légèrement plus proches du spectre expérimental que ceux établis par la CAM-B3LYP [32]. Pour cette raison, nous avons exclusivement présenté les résultats théoriques obtenus au niveau de la B3LYP. La meilleure concordance des résultats de calcul théorique de spectroscopie infrarouge (FT-IR) obtenus avec la fonctionnelle B3LYP par rapport au spectre expérimental, en comparaison avec ceux obtenus avec la CAM-B3LYP, s'explique par plusieurs facteurs. Ces facteurs incluent principalement la nature distincte des deux fonctionnelles et leur adéquation spécifique à différents types de calculs et de systèmes moléculaires. Plusieurs études ont déjà exploré cette comparaison. Nous présenterons quelques exemples pour illustrer et contextualiser nos résultats. La nature des fonctionnels hybrides contribue à leur performance. La B3LYP est réputée pour sa capacité à traiter une vaste gamme de molécules et de propriétés, y compris les fréquences de vibration, grâce à un bon équilibre entre l'énergie d'échange et de corrélation. À l'opposé, la CAM-B3LYP est optimisée pour les propriétés électroniques, notamment dans les cas nécessitant une description fine de l'échange à longue portée, comme les spectres électroniques [33]. La fonctionnelle B3LYP est souvent très performante pour les systèmes de petite à moyenne taille, où les effets de transfert de charge à longue portée sont négligeables. Dans ces cas, elle produit des résultats fiables pour les vibrations moléculaires. En revanche, la CAM-B3LYP, bien qu'excellente pour les systèmes nécessitant une description précise de l'échange à longue portée, peut parfois introduire des imprécisions dans les fréquences de vibration en raison de sa complexité accrue [34]. La B3LYP a été largement calibrée et paramétrée pour reproduire des données expérimentales de spectroscopie FT-IR, ce qui en fait une fonctionnelle de choix pour ces types de calculs. En revanche, la CAM-B3LYP, conçue principalement pour la description des états électroniques excités, peut-être moins adaptée aux calculs de fréquences vibratoires, ce qui peut entraîner des résultats moins précis dans certains cas [35].

V.1.1. Vibrations des noyaux aromatiques

La littérature a montré que l'absorption du mode d'étirement C–H aromatique est généralement prévue dans la région de 3100–3000 cm^{-1} [36, 37], ce qui correspond à peu près à nos résultats, qui se situent autour de 2840 cm^{-1} expérimentalement et de 3085 cm^{-1} théoriquement. Les vibrations d'étirement carbone-carbone ont été déterminées expérimentalement et par les calculs théoriques par la B3LYP/6-311 G (d, p). Les vibrations d'étirement C–C observées dans le spectre FT-IR sont apparues à 1121, 1295, 1571 et 1633 cm^{-1} , tandis que les valeurs calculées étaient de 1088, 1262, 1554 et 1589 cm^{-1} . Les bandes de

flexion dans le plan CCC ont été observées dans le spectre IR à 646 et 695 cm^{-1} , ce qui correspondait étroitement aux valeurs calculées de 632 et 678 cm^{-1} avec des intensités de 30 % et 22 %, respectivement. Ces résultats sont en parfaite cohérence avec les recherches précédemment publiées [38].

V.1.2. Vibrations du groupement nitro (NO_2)

Les vibrations d'étirement asymétriques du nitrobenzène substitué se produisent dans la plage de 1560–1380 cm^{-1} [39]. Dans les spectres FT-IR du composé titre, on observe un pic distinct à 1343 cm^{-1} , qui est attribué aux vibrations d'étirement asymétriques du groupement NO_2 . Cette valeur correspond étroitement au résultat du calcul au niveau de la B3LYP/6-311 G (d,p) de valeur 1311 cm^{-1} . En outre, la vibration d'étirement N–C entre l'azote du groupement nitro et le carbone de l'anneau aromatique 1 a été prédite à 1092 cm^{-1} par calcul théorique (B3LYP), et elle a été trouvée à 1063 cm^{-1} dans le spectre FT-IR.

V.1.3. Vibrations carbone–oxygène

Selon le type de stéréoisomérisation de la molécule, les fréquences d'étirement (C=O) sont généralement observées dans le domaine de 1800–1600 cm^{-1} [40]. Une bande forte a été identifiée à 1721 cm^{-1} dans le spectre expérimental comme étant une vibration d'étirement du carbonyle (C=O), correspondant à la valeur calculée de la vibration d'étirement du carbonyle (C=O) dans le spectre théorique.

V.1.4. Vibrations carbone–soufre

La vibration d'étirement C–S à liaison unique de l'anneau thiazole est signalée dans la littérature [41] dans la région de 700–500 cm^{-1} . Cela correspond bien au pic obtenu dans le spectre FT-IR à 506 cm^{-1} , ainsi qu'à la valeur calculée par la fonctionnelle B3LYP/6-311 G (d, p) à 477 cm^{-1} . D'autres modes de vibration ont été trouvés, correspondant à la flexion hors plan, qui ont des valeurs de 436 et 469 cm^{-1} . Ils ont été attribués à la flexion hors plan asymétrique et symétrique, calculée théoriquement par la B3LYP. Cependant, les valeurs observées dans le spectre FT-IR sont 427 et 466 cm^{-1} .

V.1.5. Vibrations carbone–azote

Habituellement, les modes de vibration dans la région de 1690–1640 cm^{-1} sont attribués aux bandes de vibration d'étirement du groupe imine (C=N) [42]. Dans la présente section, les vibrations d'étirement C=N (liées à l'anneau thiazole) ont été identifiées dans la région centrale du spectre FT-IR à 1681 cm^{-1} et rapportées à 1639 cm^{-1} par la B3LYP. Il ressort également de nos résultats expérimentaux qu'une bande de vibration d'étirement asymétrique de C–N appartenant à l'anneau thiazole est obtenue à une valeur de 1370 cm^{-1} et rapportée

théoriquement à 1325 cm^{-1} . Les vibrations hors plan et en mode torsion du C–N attaché à l'anneau thiazole ont été notées à 581 et 599 cm^{-1} en tant que vibrations asymétriques optimisés par B3LYP et dans le spectre FT-IR, respectivement.

V.1.6. Vibrations carbone-fluor

Les vibrations aromatiques d'étirement C–F devraient se situer dans la région de $1400\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ [43]. D'après les calculs effectués au niveau de la B3LYP, la vibration d'étirement de C–F a une valeur correspondant à 1220 cm^{-1} avec un pourcentage PED de 46 %, cette valeur correspond à 1214 cm^{-1} dans le spectre FT-IR et correspond bien à l'intervalle mentionné ci-dessus.

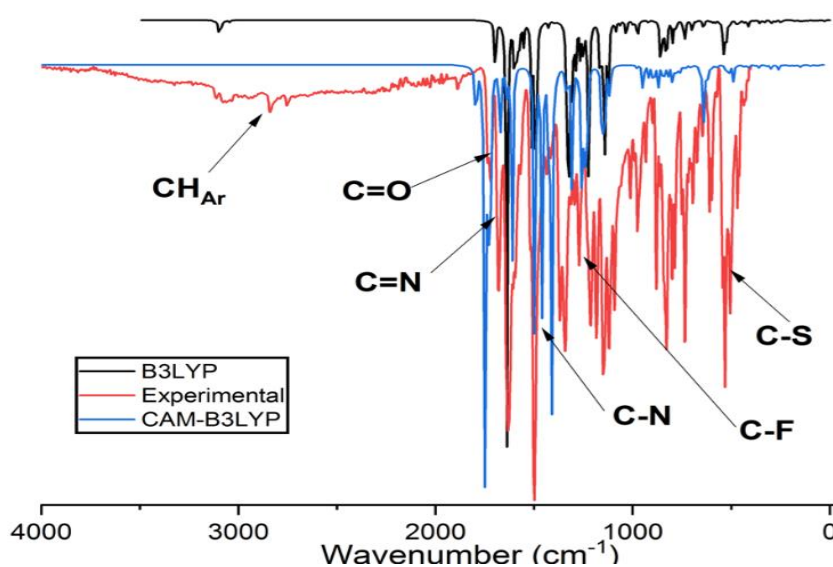


Figure IV. 5. Spectres FT-IR expérimentaux et théoriques de F2NTh.

V.2. Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

On sait que la cristallographie RMN combine à la fois la théorie et l'expérience pour obtenir des informations auparavant inaccessibles sur la structure et le comportement des molécules organiques. Cette combinaison de déplacements chimiques expérimentaux et calculés pour un modèle structural est utilisée pour confirmer la structure cristalline [44]. Les déplacements chimiques de la RMN ^{13}C et ^1H du composé titre ont été prédits en utilisant l'Orbital atomique inclusif de la jauge (GIAO) [45] en utilisant les fonctionnelle B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311 G (d,p). Le **tableau IV. 6** présente les déplacements chimiques calculés et les résultats expérimentaux en considérant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence, avec un blindage chimique à $32,50\text{ ppm}$ (^1H) et $184,48\text{ ppm}$ (^{13}C) pour B3LYP et de $32,02\text{ ppm}$ (^1H) et $188,19\text{ ppm}$ (^{13}C) pour CAM-B3LYP /6-311 G (d,p). Comme prévu, les déplacements chimiques de la RMN du ^{13}C varient entre 122 et 173 ppm . Pour les

premiers carbones de l'anneau benzénique (anneau 1), les carbones C2, C3 et C5 ont des déplacements chimiques proches, compris entre 130,02 et 131,27 ppm pour le spectre expérimental et entre 132,66 et 135,61 ppm pour les calculs théoriques pour la fonctionnelle B3LYP/ 6.-311 G (d,p) et entre 134,73 à 137,49 ppm CAM-B3LYP/ 6.-311 G (d,p). Cela pourrait probablement être dû à leur environnement moléculaire similaire. En revanche, le déplacement chimique du C1 lié directement au groupe NO₂ attirant les électrons avec un effet à la fois inductif et mésomère, avec une valeur expérimentale de 158,44 ppm et une valeur théorique par B3LYP de 156,82 ppm et de 156,93 ppm pour la CAM-B3LYP. Le carbone C4 du même anneau présente un déplacement chimique du spectre expérimental de 143,89 ppm correspondant à une valeur théorique de 140,83 ppm pour la B3LYP et 143,88 ppm pour la CAM-B3LYP. Cette valeur élevée par rapport au reste des carbones constituant le cycle 1 peut s'expliquer par la liaison hydrogène formée entre C4–H4 et l'oxygène O3 (C4–H4...O3), augmentant ainsi la polarité de cette liaison et faisant varier la polarisation du carbone C4. En ce qui concerne les résultats RMN du cycle thiazole, les deux carbones C11 et C12 du cycle ont des valeurs de déplacement chimique élevées en raison de leur proximité des hétéroatomes du cycle (azote et oxygène), avec un déplacement chimique pour C11 dans la gamme de 170,58, 170,71 ppm et 173,39 pour les spectres expérimentaux et théoriques (B3LYP et CAM-B3LYP successivement). Pour C12, les déplacements expérimental et théorique (B3LYP et CAM-B3LYP) sont respectivement de 161,56 ppm, 157,27 ppm et 160,81 ppm. Il faut noter que les déplacements expérimentaux et théoriques de C11 sont largement supérieurs à ceux de C12 car l'atome d'oxygène O3 lié à C11 agit comme un nucléophile et participe fortement aux interactions intermoléculaires de la molécule titre, polarisant ainsi la liaison et augmentant le déplacement du carbone C11. Cette affirmation sera par la suite confirmée dans les sections d'analyse MEP, de charges atomiques et de fonctions de Fukui, où nous étudierons plus précisément le comportement nucléophile et électrophile des atomes de F2NTh et serons en mesure de les relier aux résultats RMN. Nous pouvons également expliquer la raison pour laquelle les valeurs théoriques sont légèrement différentes des valeurs expérimentales par le fait que la molécule est dans son état isolé en phase gazeuse. Pour les trois carbones (C7, C8 et C9) du pont allylidène, nous avons trouvé des valeurs de déplacement chimique dans les normes de la littérature [37], sauf pour le carbone C7 ($\delta = 147,34$ ppm pour le déplacement expérimental, $\delta = 148,00$ ppm pour le déplacement théorique par B3LYP et $\delta = 150,84$ ppm), qui a un déplacement plus élevé que les autres en raison de sa position proche de l'anneau nitrophényle. Dans les deux anneaux

fluoro-phényles restants (anneau 2 et anneau 3), nous avons trouvé le même comportement et les mêmes déplacements chimiques des carbones constituant ces deux anneaux en raison de leur structure similaire, à l'exception des deux atomes de carbone liés aux atomes de fluor : C16 ($\delta = 169,71$ ppm pour le déplacement expérimental, $\delta = 169,57$ ppm pour le déplacement selon la B3LYP et $\delta = 170,79$ ppm) et C22. Le **tableau IV. 4** montre que le C22 présente les déplacements chimiques expérimentaux et théoriques les plus élevés ($\delta_{\text{exp}} = 171,32$ ppm, $\delta_{\text{B3LYP}} = 172,33$ ppm et $\delta_{\text{CAM-B3LYP}} = 173,61$ ppm). Ces valeurs significatives sont dues à la connexion directe de l'atome considéré avec l'atome F1, qui est plus actif dans la molécule que l'atome F2. Cette réactivité est due à l'implication de l'atome F1 dans les interactions intermoléculaires par rapport à l'atome F2.

En ce qui concerne les résultats de la RMN du ^1H , les déplacements chimiques des protons du cycle aromatique sont en bon accord avec ceux publiés précédemment [13, 37], où les valeurs observées dans le spectre expérimental allaient de 6,64 à 9,80 ppm et celles établies par B3LYP/6 311 G (d, p) allaient de 7,31 à 8,70 ppm et entre 6,95 à 8,03 ppm par CAM-B3LYP/6 311 G (d, p).

En conclusion, l'analyse RMN a montré que nos résultats expérimentaux sont conformes à ceux de la littérature. Les résultats théoriques obtenus par les calculs utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP sont en bon accord avec les données expérimentales. Il est à noter que les résultats obtenus avec la fonctionnelle B3LYP sont légèrement plus proches de ceux obtenus avec la fonctionnelle CAM-B3LYP. Cette différence pourrait être attribuée à la nature des fonctionnelles utilisées ou à d'autres facteurs tels que les effets de solvation ou les interactions intermoléculaires spécifiques.

Tableau IV. 6. Déplacements chimiques isotropes (ppm) expérimentaux et calculés en RMN ^1H et ^{13}C en utilisant B3LYP et la CAM-B3LYP en utilisant la base 6-311G (d,p) pour F2NTh.

Atomes ^{13}C	Déplacements chimiques			Atomes ^1H	Déplacements chimiques		
	Expérimental	B3LYP	CAM-B3LYP		Expérimental	B3LYP	CAM-B3LYP
C1	158,44	156,82	156,93	H2	9,80	8,70	8,58
C2	130,02	132,66	134,73	H3	7,95	7,98	7,82
C3	131,27	135,51	137,49	H4	8,02	8,18	8,03
C4	143,89	140,89	143,88	H5	8,03	8,22	7,95
C5	131,16	134,80	137,2	H7	8,01	8,10	7,83
C6	143,86	140,33	142,32	H8	7,28	7,40	6,95

Suite tableau IV. 6

C7	147,34	148,00	150,84	H9	7,90	7,94	7,77
C8	130,44	133,39	133,94	H14	6,64	7,31	7,03
C9	135,47	137,53	140,73	H15	7,40	7,49	7,31
C10	132,64	135,61	134,05	H17	7,71	7,60	7,43
C11	170,58	170,71	173,39	H18	7,03	7,51	7,33
C12	161,66	157,25	160,81	H20	7,98	8,04	7,92
C13	155,55	152,11	154,27	H21	7,80	7,66	7,45
C14	127,49	126,00	129,06	H23	8,75	7,66	7,46
C15	122,44	121,21	123,68	H24	7,85	7,87	7,74
C16	169,71	169,57	170,79				
C17	122,56	121,95	124,19				
C18	129,95	129,69	131,07				
C19	136,46	139,01	139,38				
C20	133,85	137,44	140,25				
C21	122,25	121,02	122,76				
C22	171,32	172,33	173,61				
C23	122,35	121,13	122,88				
C24	133,32	136,79	139,42				

Les spectres RMN expérimentaux du proton ^1H et du carbone13 (^{13}C) sont représentés ci-dessous (**figures IV. 6 et 7**) respectivement. Les spectres théoriques de la RMN proton ^1H et ^{13}C , calculés avec la méthode B3LYP/6-311G (d,p), sont présentés dans les figures suivantes (**figures IV. 8 et 9**). Enfin, les spectres établis avec la méthode CAM-B3LYP/6-311G (d,p) sont aussi présentés (**figures IV. 10 et 11**).

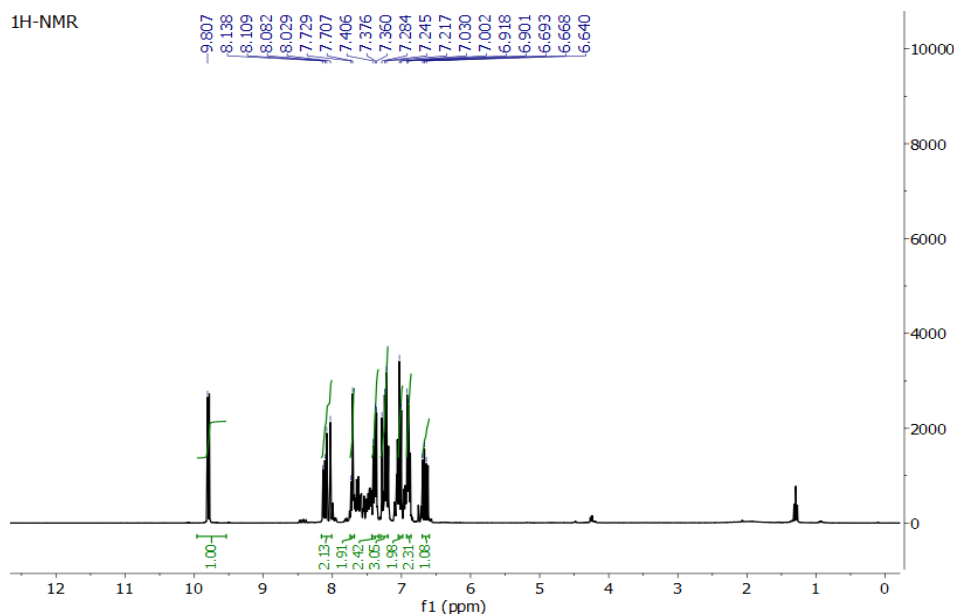


Figure IV. 6. Spectre RMN expérimentale du proton (^1H) de la molécule F2NTh.

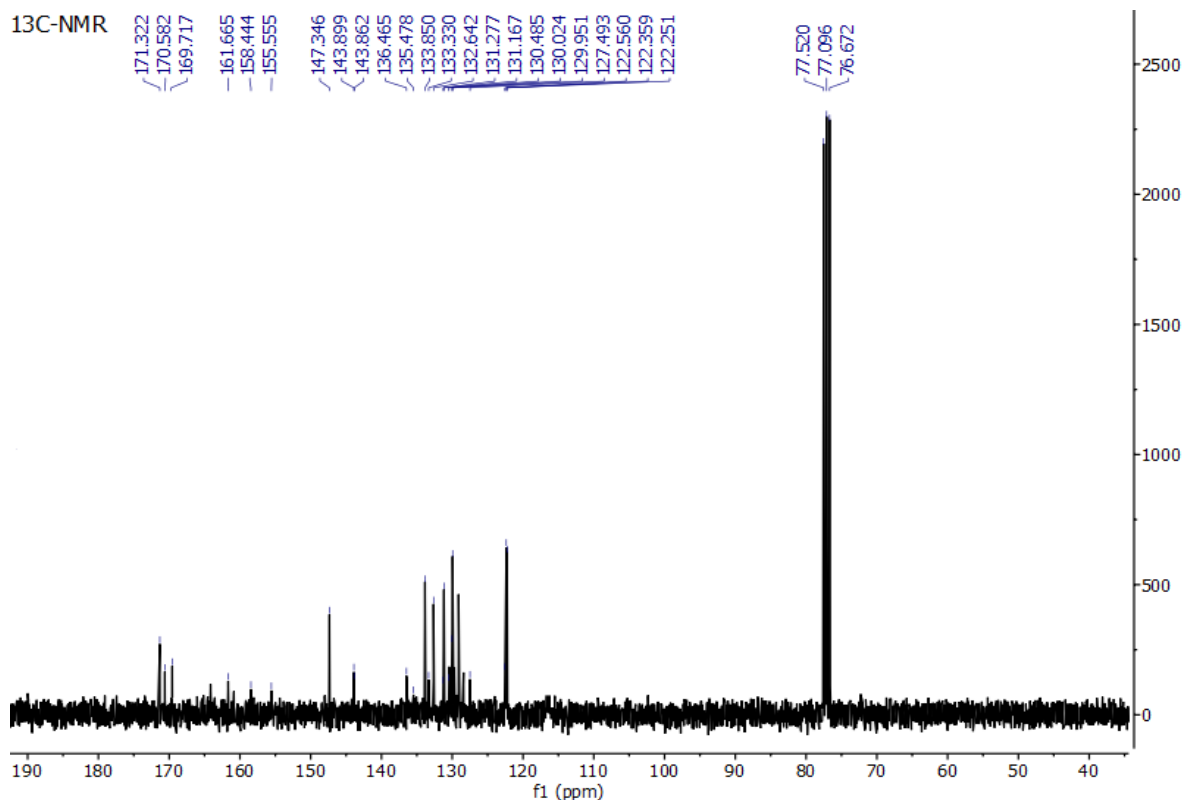


Figure IV. 7. Spectre RMN expérimentale du carbone 13 (^{13}C) de la molécule F2NTh.

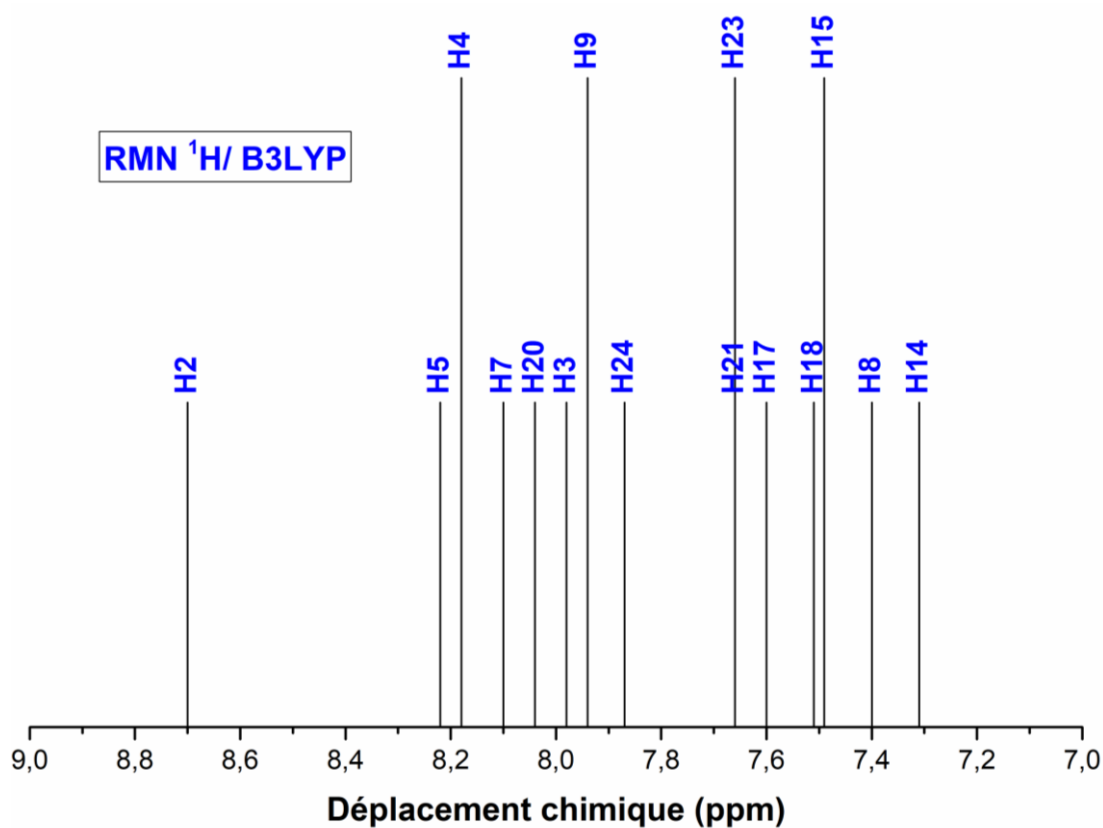


Figure IV. 8. Spectre RMN théorique du proton (^1H) de la molécule F2NTh calculé par la B3LYP/6-311 G (d,p).

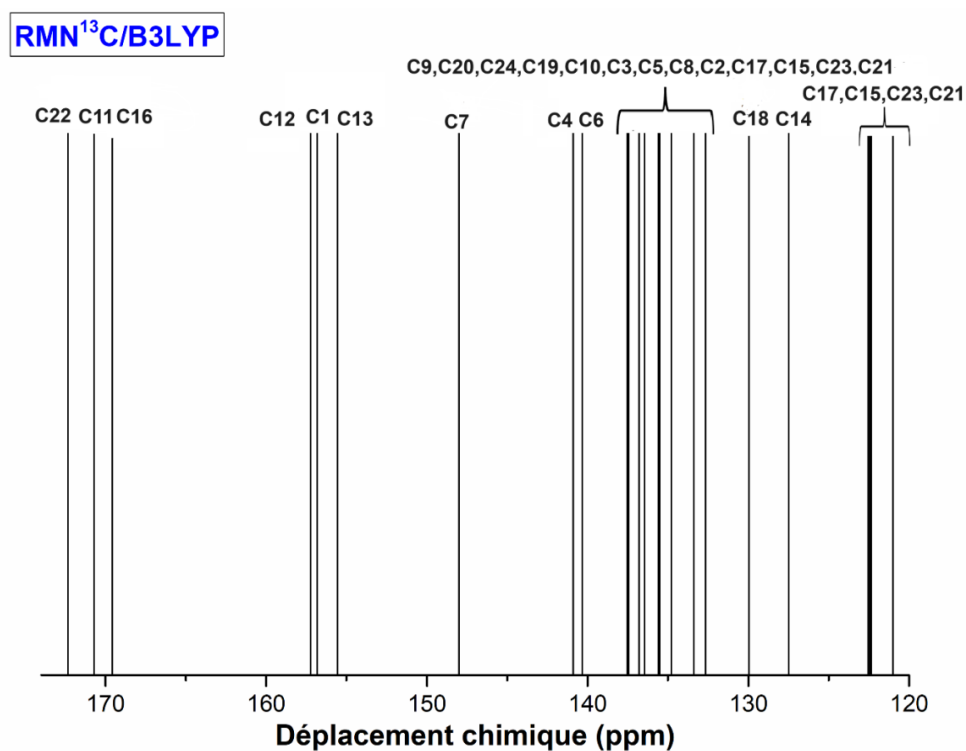


Figure IV. 9. Spectre RMN théorique du carbone 13 (¹³C) de la molécule F2NTh calculé par la B3LYP/6-311 G (d,p).

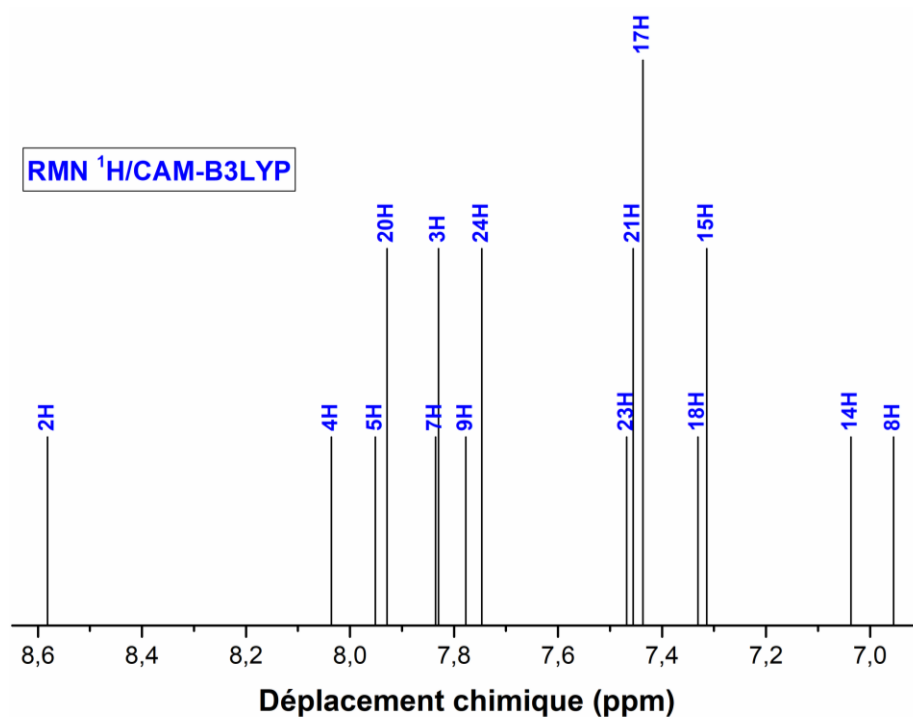


Figure IV. 10. Spectre RMN théorique du proton (¹H) de la molécule F2NTh calculé par la CAM-B3LYP/6-311 G (d,p).

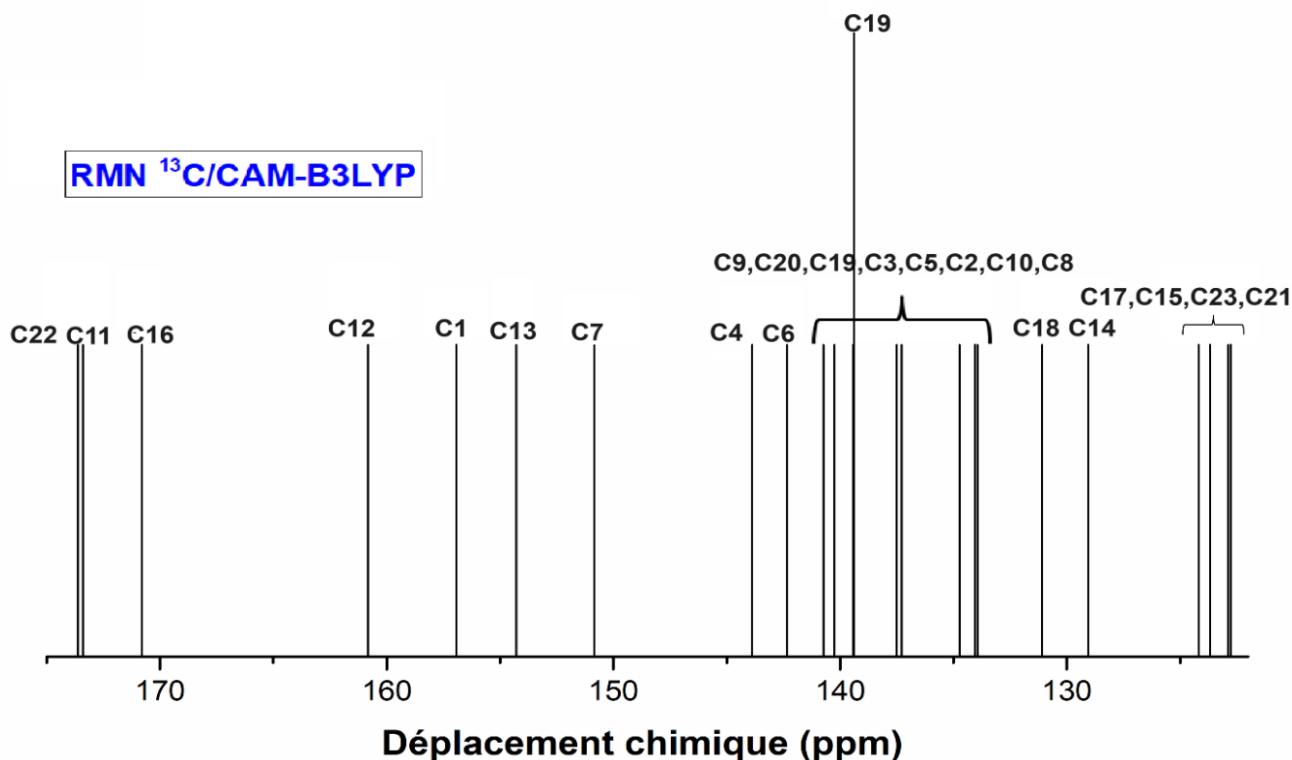


Figure IV. 11. Spectre RMN théorique du carbone 13 (^{13}C) de la molécule F2NTh calculé par la CAM-B3LYP/6-311 G (d,p).

V.3. Spectroscopie UV-visible

L'absorption ou l'émission de rayonnement par les molécules organiques est la clé de l'interprétation des phénomènes de transfert de charge au sein de la molécule. En utilisant la méthode TD-DFT avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, certaines propriétés des états excités se produisant dans la molécule F2NTh ont été déterminées. Le spectre UV expérimental du composé titre a été mesuré dans la région de 200 à 600 nm en utilisant le chloroforme comme solvant. Selon la littérature, la fonction de calcul CAM-B3LYP serait une correction de B3LYP pour un résultat plus fiable et pour l'étude de certains paramètres et pourrait conduire à des spectres théoriques qui sont plus alignés avec les spectres expérimentaux [46]. Parmi ces paramètres figure l'analyse UV-visible, qui peut être clairement observée dans la figure 14 qui représente la superposition des trois spectres UV : B3LYP, CAM-B3LYP, et le spectre mesuré expérimentalement. La **figure IV. 12** montre que le spectre expérimental présente deux pics ultraviolets à 270 et 365 nm ; il y a également deux pics pour CAM-B3LYP qui sont légèrement proches des pics expérimentaux à 289 et 346 nm. En revanche, pour B3LYP, les deux pics apparaissent à 369 et 450 nm, également dans le domaine ultraviolet et assez proches du domaine visible. Les bandes expérimentales mesurées

à 270 et 365 nm ont été attribuées aux transitions $n-\pi^*$ et $\pi-\pi^*$. Enfin, pour l'analyse UV, on peut affirmer que les résultats expérimentaux et ceux du calcul CAM-B3LYP sont en bon accord [47]. De plus, l'énergie d'excitation verticale qui est l'énergie nécessaire pour exciter une molécule de son état fondamental à un état excité. La force d'oscillation (f) grandeur indiquant l'intensité de la transition électronique, la longueur d'onde de transition (λ) et les contributions des orbitales atomiques impliquées dans les transitions électroniques ont été déterminées par TD-DFT en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP et sont rassemblées dans le **tableau IV. 7**. Les résultats obtenus par calculs pour l'intensité du facteur d'oscillation (f) et les contributions des orbitales atomiques pour les niveaux B3LYP et CAM-B3LYP 6-311 G (d, p) étaient les suivants : $\lambda = 369$ nm, $f = 0,594$ correspondant à HOMO-1 \rightarrow LUMO (14 %) et HOMO-2 \rightarrow LUMO +1 (83 %), de même $\lambda = 450$ nm, $f = 0,511$ correspondant à HOMO \rightarrow LUMO (97 %) pour B3LYP. Cependant, pour CAM-B3LYP, les résultats rapportés étaient $\lambda = 289$ nm, $f = 1,189$, correspondant à HOMO \rightarrow LUMO+1 (67 %) et $\lambda = 346$ nm, $f = 0,097$, correspondant à HOMO \rightarrow LUMO (83 %).

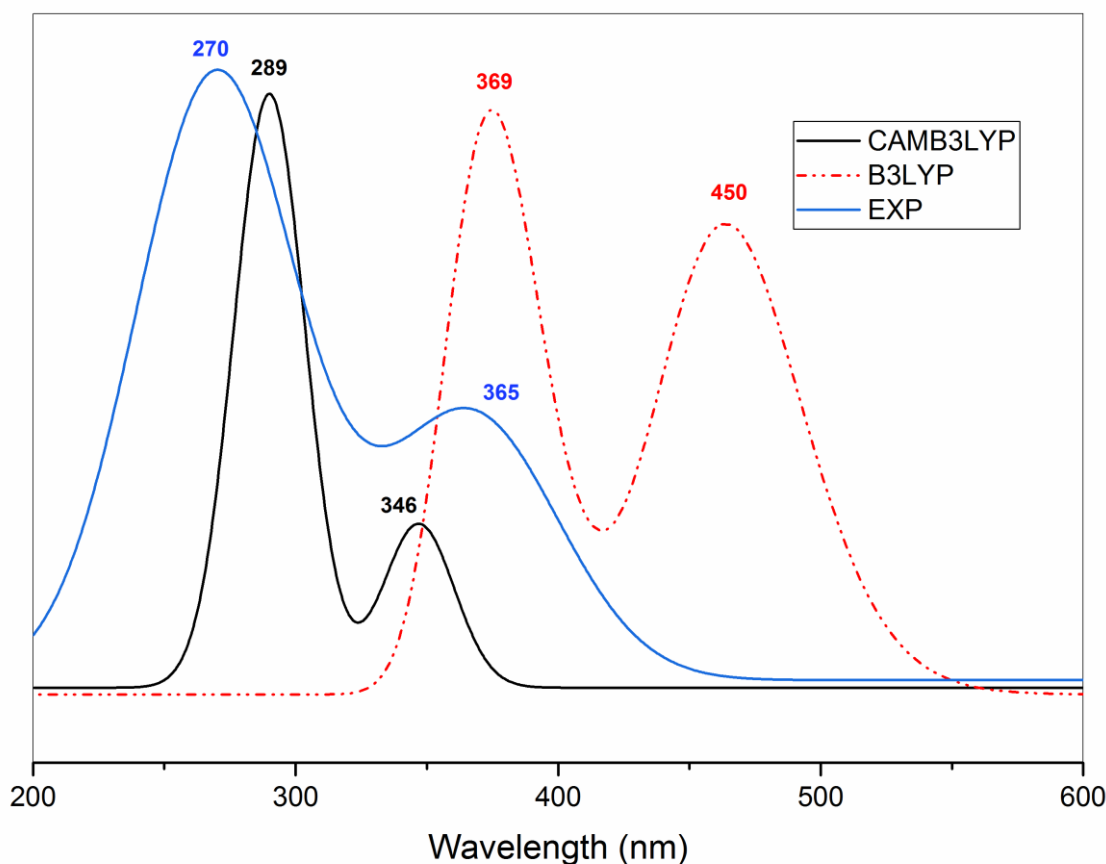


Figure IV. 12. Spectres UV-Vis expérimentaux et théoriques pour F2NTh.

Tableau IV. 7. Transitions électroniques calculées par la méthode TD-DFT (contribution OM $\geq 10\%$).

Transition électronique	B3LYP				CAM-B3LYP			
	λ (nm)	Energie (eV)	Facteur d'oscillation (<i>f</i>)	Contributions des OM	λ (nm)	Energie (eV)	Facteur d'oscillation (<i>f</i>)	Contributions des OM
S0→S1	450,12	2,221	0,511	H→L (97%)	345,89	3,584	0,097	H→L (83%)
S0→S2	399,99	2,500	0,034	H-1→L (84%) H→L+1 (14%)	305,78	4,054	0,016	H-11→L (17%) H-11→L+1(17%) H-9→L (16%) H-9→L+1 (13%) H-6→L (13%) H→L+1 (67%)
S0→S3	368,71	2,712	0,594	H-1→L (14%) H-2→L+1 (83%)	288,76	4,293	1,189	H→L+1 (67%)
S0→S4	346,27	2,887	0,021	H-2→L (94%)	277,61	4,466	0,075	H-1→L (44%) H-1→L+1 (21%)
S0→S5	334,86	2,986	0,089	H-1→L+1 (87%)	270,78	4,578	0,002	H-13→L (24%) H-13→L+1(21%) H-11→L+1(10%)
S0→S6	325,91	3,068	0,029	H-9→L (25%) H-6→L (29%)	255,40	4,854	0,053	H-8→L (11%) H-7→L (10%) H-2→L (28%)
S0→S7	306,87	3,258	0,062	H-5→L (18%) H-4→L (12%) H-3→L (47%)	254,46	4,872	0,069	H-8→L (16%) H-2→L (32%) H-2→L+1(10%)
S0→S8	302,93	3,301	0,017	H-8→L (12%) H-7→L (10%) H-5→L (42%) H-4→L (13%)	249,07	4,978	0,086	H-6→L (51%)
S0→S9	298,94	3,345	0,001	H-4→L (40%) H-3→L (43%)	242,97	5,102	0,070	H-5→L (33%) H-3→L (13%)
S0→S10	296,45	3,373	0,008	H-2→L+1 (91%)	241,47	5,134	0,032	H-1→L+5 (17%) H→L+4 (15%)

VI. Conclusion

La comparaison des résultats de la modélisation moléculaire utilisant la DFT avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, et la base 6-311G (d,p), a révélé que les paramètres géométriques théoriques, y compris les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles dièdres, calculés par ces méthodes, sont largement cohérents avec les données expérimentales obtenues par diffraction des rayons X (DRX). En particulier, l'analyse corrélative entre les données théoriques et expérimentales confirme la fiabilité des méthodes employées. L'évaluation des liaisons hydrogène et de l'empilement moléculaire a mis en évidence les interactions clés stabilisantes, visualisées à travers le paramètre *Z* de la maille cristalline, démontrant la pertinence des liaisons hydrogène dans la stabilisation de la structure. Cette modélisation a permis une meilleure compréhension des forces intermoléculaires dans le réseau cristallin. Par ailleurs, l'étude des propriétés vibrationnelles a montré que les spectres

théoriques calculés avec B3LYP offrent une meilleure correspondance avec les données expérimentales FT-IR et RMN, en comparaison avec ceux obtenus par CAM-B3LYP, suggérant ainsi une plus grande fiabilité de B3LYP pour la modélisation des propriétés spectroscopiques et vibrationnelles. Cependant, pour les transitions électroniques, les résultats obtenus par CAM-B3LYP se sont avérés plus proches des spectres UV-visible expérimentaux, indiquant une supériorité de cette fonctionnelle pour l'analyse des transitions électroniques. Cette divergence souligne l'importance de la sélection et du choix de la fonctionnelle selon des propriétés moléculaires d'intérêt.

En conclusion, cette étude démontre que la DFT avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP est une approche valable pour prédire les structures et les propriétés des molécules, avec une précision notable pour B3LYP dans l'aspect vibrationnel, et pour CAM-B3LYP dans les paramètres géométriques les transitions électroniques. Les résultats obtenus confirment la capacité des calculs théoriques à fournir des prédictions fiables et cohérentes avec les observations expérimentales, renforçant leur rôle indispensable dans la modélisation et la caractérisation des structures moléculaires complexes.

Références

- [1] G. Caringella, L. Bandiera, F. Menolascina, Recent advances, opportunities and challenges in cybergenetic identification and control of biomolecular networks, *Curr. Opin. Biotechnol.* 80 (2023) 102893. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2023.102893>
- [2] E. Lionta, G. Spyrou, D.K. Vassilatis, Z. Cournia, Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances, *Curr. Top. Med. Chem.* 14 (2014) 1923–1938.
- [3] J. Hu, S. Stefanov, Y. Song, S.S. Omeo, S.-Y. Louis, E.M.D. Siriwardane, Y. Zhao, L. Wei, MaterialsAtlas.org: a materials informatics web app platform for materials discovery and survey of state-of-the-art, *npj Comput. Mater.* 8 (2022) 65. <https://doi.org/10.1038/s41524-022-00750-6>.
- [4] B.B. De Souza, J. Meegoda, Insights into PFAS environmental fate through computational chemistry: A review, *Sci. Total Environ.* 926 (2024) 171738. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171738>.
- [5] S. Kim, S. Ga, H. Bae, R. Sluyter, K. Konstantinov, L.K. Shrestha, Y.H. Kim, J.H. Kim, K. Ariga, Multidisciplinary approaches for enzyme biocatalysis in pharmaceuticals: protein engineering, computational biology, and nanoarchitectonics, *Eur. J. Chem.* 2 (2024) 14–48. <https://doi.org/10.1039/D3EY00239J>.
- [6] M.J. Frisch, et al., *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- [7] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *GaussView, Version 5.*, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [8] S. Svanberg, *Atomic and Molecular Spectroscopy: Basic Aspects and Practical Applications* (Graduate Texts in Physics), 5th ed., Springer, 2022.
- [9] J.G. Horstmann, H. Böckmann, F. Kurtz, G. Storeck, C. Ropers, Structural dynamics in atomic indium wires on silicon: From ultrafast probing to coherent vibrational control, *Prog. Surf. Sci.* 99 (2024) 100743. <https://doi.org/10.1016/j.progsurf.2024.100743>.
- [10] D. D. Ebbing, S. D. Gammon, *General Chemistry*, 11th ed., Cengage Learning, 2016.
- [11] A.M. Al-Majid, S.M. Soliman, H.A. Ghabbour, M. Ali, M.S. Islam, M.R. Shaik, A. Barakat, Synthesis and X-ray crystal structure of unexpected novel thiazolidinone/1,3,4-thiadiazole heterocycle via S-alkylation and Smiles rearrangement dual approaches, *J. Mol. Struct.* 1234 (2021) 130156. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130156>.
- [12] R.S. Mulliken, Bond lengths and bond energies in conjugation and hyperconjugation, *Tetrahedron* 6 (1959) 68–87. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(59\)80037-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(59)80037-5).

- [13] 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>.
- [14] E. Bravanjalin Subi, D. Arul Dhas, S. Balachandran, I. Hubert Joe, Crystal growth, structural, vibrational, effects of hydrogen bonding (C-H...O and C-H...N), chemical reactivity, antimicrobial activity, inhibitory effects and molecular dynamic simulation of 4-methoxy-N-(Nitrobenzylidene)-aniline, *Polycycl. Aromat. Compd.* 1–55 (2022). <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2052116>.
- [15] N. Benhalima, S. Yahiaoui, N. Boubegra, M. Boulakoud, Y. Megrouss, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Quantum chemical investigation of spectroscopic, electronic and NLO properties of (1E, 4E)-1-(3-nitrophenyl)-5-phenylpenta-1, 4-dien-3-one, *Int. J. Adv. Chem.* 6 (2018) 121–131. <https://doi.org/10.14419/ijac.v6i1.11795>.
- [16] M.H.M. Belhachemi, A. Benmohammed, H. Saiah, N. Boukabcha, M. Saidj, N. Dege, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, structural determination, molecular docking and biological activity of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione, *J. Mol. Struct.* 1265 (2022) 133342. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133342>.
- [17] P. Wojciechowski, K. Helios, D. Michalska, Theoretical anharmonic Raman and infrared spectra with vibrational assignments for monofluoroaniline isomers, *Vibrational Spectrosc.* 57 (2011) 126–134. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2011.06.001>.
- [18] M. Yaman, E. Aydemir, N. Dege, E. Agar, T.S. Iskenderov, Synthesis, crystallographic analysis and Hirshfeld surface analysis of 4-bromo-2-[[2-(5-bromo-2-nitro-phen-yl)hydrazin-1-yl-idene]meth-yl]-5-fluoro-phenol, *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun.* 74 (2018) 1628–1632. <https://doi.org/10.1107/S2056989018014627>.
- [19] K.L. Geisinger, G.V. Gibbs, A. Navrotsky, A molecular orbital study of bond length and angle variations in framework structures, *Phys. Chem. Miner.* 11 (1985) 266–283. <https://doi.org/10.1007/BF00307405>.
- [20] J.C. Slater, Directed Valence in Polyatomic Molecules, *Phys. Rev.* 37 (1931) 481–489. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.37.481>.
- [21] E.G. COX, Crystal structure of benzene, *J. Rev. Mod. Phys.* 30 (1958) 159–162. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.30.159>.

- [22] 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 acetate, *J. Polycycl. Aromat. Compd.* 43(3) (2023) 2152–2176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [23] A.T. Sheardy, P.K. Olshin, M.A. Zhukovskiy, A.S. Mukasyan, Magic angle and STEM-EELS mapping of the sp²/sp³ Hybridization in Heterogeneous Carbonaceous Materials, *Carbon* 119394, (2024). <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2024.119394>.
- [24] R. Srivastava, F.A.M. Al-Omary, A.A. El-Emam, S.K. Pathak, M. Karabacak, V. Narayan, S. Chand, O. Prasad, L. Sinha, A combined experimental and theoretical DFT (B3LYP, CAM-B3LYP and M06-2X) study on electronic structure, hydrogen bonding, solvent effects and spectral features of methyl 1H-indol-5-carboxylate, *J. Mol. Struct.* 1137 (2017) 725–741. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.084>.
- [25] N. Öztürk, Y.B. Alpaslan, G. Alpaslan, C. Alaşalvar, H. Gökce, Structural, Spectroscopic (FT-IR, Raman and NMR), Non-linear Optical (NLO), HOMO-LUMO and Theoretical (DFT/CAM-B3LYP) Analyses of N-Benzyloxycarbonyloxy-5-Norbornene-2,3-Dicarboximide Molecule, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 22 (2018) 107–120. <https://doi.org/10.19113/sdufbed.01322>.
- [26] S. J. Grabowski, *Hydrogen Bonding - New Insights*, Springer, Netherlands, 2006, <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-4853-1>.
- [27] M. Jini Pramila, D. Arul Dhas, I. Hubert Joe, S. Balachandran, G. Vinitha, Structural insights, spectral, fluorescence, Z-scan, C-H...O/N-H...O hydrogen bonding and AIM, RDG, ELF, LOL, FUKUI analysis, NLO activity of N-2(Methoxy phenyl) acetamide, *J. Mol. Struct.* 1272 (2023) 134140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134140>.
- [28] T.-C. Lin, J.M. Cole, A.P. Higginbotham, A.J. Edwards, R.O. Piltz, J. Pérez-Moreno, J.-Y. Seo, S.-C. Lee, K. Clays, O.-P. Kwon, Molecular Origins of the High-Performance Nonlinear Optical Susceptibility in a Phenolic Polyene Chromophore: Electron Density Distributions, Hydrogen Bonding, and ab Initio Calculations, *J. Phys. Chem. C* 117 (2013) 9416–9430. <https://doi.org/10.1021/jp400648q>.
- [29] Q. Yang, X. Tong, Z. Wang, Progress in manipulating spin polarization for solar hydrogen production, *Mater. Rep.* 4 (2024) 100253. <https://doi.org/10.1016/j.matre.2024.100253>.

- [30] N.G. Garrison, S.A. Harry, M.A. Siegler, G. Cariello, R.A. Cormanich, T. Lectka, The CF \cdots HCF $_2$ interaction: a combination of hydrogen bonding and n \rightarrow σ^* stabilization, *J. Fluor. Chem.* 272 (2023) 110191. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2023.110191>.
- [31] H.A. Kurtz, J.J.P. Stewart, K.M. Dieter, Calculation of the nonlinear optical properties of molecules, *J. Comput. Chem.* 11 (1990) 82–87. <https://doi.org/10.1002/jcc.540110110>.
- [32] J. B. Lambert, H. F. Shurvell, L. R. Verbit, R. G. Cooks, G. H. Stout, *Organic Structural Analysis*, Macmillan Publishing Company, 1976.
- [33] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 11683–11700. <https://doi.org/10.1021/jp073974n>.
- [34] D. Avcı, H.E. Cömert, F. Sönmez, N. Dege, Ö. Tamer, Y. Atalay, Comparative assessment of structure–property relationships of new Cu (II) complex in selected density functionals, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 305 (2024) 123489. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123489>.
- [35] R. Srivastava, F.A.M. Al-Omary, A.A. El-Emam, S.K. Pathak, M. Karabacak, V. Narayan, S. Chand, O. Prasad, L. Sinha, A combined experimental and theoretical DFT (B3LYP, CAM-B3LYP and M06-2X) study on electronic structure, hydrogen bonding, solvent effects and spectral features of methyl 1H-indol-5-carboxylate, *J. Mol. Struct.* 1137 (2017) 725–741. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.084>.
- [36] M. Azayez, S. Chetoui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djedouani, A. R. Guerroudj, N. Meddah Araibi, A. Chouaih, Experimental and theoretical spectroscopic characterization, Hirshfield 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>.
- [37] A. Djafri, F. Perveen, N. Benhalima, N. Khelloul, R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, Experimental spectral characterization, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT calculations and docking studies of (2Z,5Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(2-methoxyphenyl)-2-N'(2-methoxyphenylimino) thiazolidin-4-one, *Heliyon* 6 (2020) e05754. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05754>.
- [38] M.M. Ismail, G.M. Morsy, H.M. Mohamed, M.A.M. El-Mansy, M.M.A. Abd-Alrazk, FT-IR spectroscopic analyses of 4-hydroxy-1-methyl-3-[2-nitro-2-oxoacetyl-2(1H)quinolinone (HMNOQ), *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 113 (2013) 191–195, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.04.117>.
- [39] G. Liu, Q. Fang, W. Xu, H. Chen, C. Wang, Vibration assignment of carbon–sulfur bond

in 2-thione-1,3-dithiole-4,5-dithiolate derivatives, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 60 (2004) 541–550, [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(03\)00260-9](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(03)00260-9).

[40] B.A. Trofimov, L.M. Sinegovskaya, N.K. Gusarova, Vibrations of the S–S bond in elemental sulfur and organic polysulfides: a structural guide, *J. Sulphur Chem.* 30 (2009) 518–554, <https://doi.org/10.1080/17415990902998579>.

[41] 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>.

[42] 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) pp. 1–22, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2158882>.

[43] P. Chawla, R. Singh, S.K. Saraf, Effect of chloro and fluoro groups on the antimicrobial activity of 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones: a comparative study, *J. Med. Chem. Res.* 21 (2012) 3263–3271, <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9864-1>.

[44] C.M. Widdifield, S.O.N. Lill, A. Broo, M. Lindkvist, A. Pettersen, A.S. Ankarberg, P. Aldred, S. Schantz, L. Emsley, Does Z' equal 1 or 2? Enhanced powder NMR crystallography verification of a disordered room temperature crystal structure of a p38 inhibitor for chronic obstructive pulmonary disease, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 16650–16661, <https://doi.org/10.1039/C7CP02349A>.

[45] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251–8260. <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>.

[46] Komjáti, B., Urai, Á., Hosztafi, S., Kökösi, J., Kováts, B., Nagy, J., Horváth, P., Systematic study on the TD-DFT calculated electronic circular dichroism spectra of chiral aromatic nitro compounds: A comparison of B3LYP and CAM-B3LYP, *Spectrochim. Acta Part A* 155 (2016) 95–102, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.11.002>.

[47] S. Yahiaoui, A. Moliterni, N. Corriero, C. Cuocci, K. Toubal, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, 2-thioxo-3N-(2-methoxyphenyl)-5[4'-methyl-3'N-(2'-methoxyphenyl) thiazol-2'(3'H)-ylidene] thiazolidin-4-one: synthesis, characterization, X-ray single crystal structure investigation and quantum chemical calculations, *J. Mol. Struct.* 1177 (2019) 186–192, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.052>.

Chapitre V :
**Propriétés Physico-chimiques,
structurales et électroniques de la
molécule C₂₄H₁₅O₃N₃F₂S**

I. Introduction :

Cette partie se concentre sur une analyse intégrale des propriétés moléculaires du composé C₂₄H₁₅N₃O₃F₂. Ou nous avons réalisé le calcul des charges atomiques, le potentiel électrostatique, les orbitales moléculaires frontières (HOMO-LUMO), les descripteurs chimiques globaux et locaux de réactivité, les orbitales naturelles de liaison (NBO), ainsi que l'étude Hirshfeld, l'empreinte 2D, et la NCI-RDG, qui permettront de mieux comprendre les interactions hydrogènes au sein de notre molécule. L'objectif principal de cette analyse est de décrire avec précision la distribution des charges à l'intérieur de la molécule, en identifiant les sites électrophiles et nucléophiles afin de mieux comprendre les transferts de charge à l'échelle moléculaire. En outre cette analyse nous permettra d'acquérir une compréhension approfondie du comportement électronique spécifique du composé C₂₄H₁₅N₃O₃F₂S, ouvrant ainsi la voie à de futures applications potentielles en optique non linéaire ou dans le domaine biologique.

II. Analyse des interactions intermoléculaires par la surface Hirshfeld :

La surface Hirshfeld est une représentation graphique utilisée en chimie computationnelle pour visualiser la distribution de la densité électronique autour d'une molécule. Développée dans les années 1970 par le physicien allemand Richard F. W. B. Hirshfeld [1], cette méthode met en lumière les interactions intermoléculaires, les sites d'interaction et les propriétés électrostatiques, offrant ainsi une nouvelle perspective sur la forme moléculaire dans un environnement cristallin. La surface est construite en traçant des contours autour d'une molécule, chaque point sur cette surface correspond à une valeur spécifique de la densité électronique calculée [2].

Dans le but de compléter les calculs DFT, nous avons établi la surface Hirshfeld pour interpréter les résultats en termes d'interactions spécifiques et leur impact sur la structure et la stabilité du cristal. Afin d'identifier les sites d'interaction au sein de la molécule, ce qui est crucial pour concevoir des molécules aux propriétés ciblées, notamment en chimie des matériaux et en pharmacochimie [3]. L'analyse Hirshfeld a été réalisée en utilisant le logiciel Crystal Explorer 17.5 [4] aussi utilisé pour confirmer la présence de liaisons hydrogène [5].

II.1. Calcul de la surface Hirshfeld :

L'analyse de la surface Hirshfeld (SH) fournit des caractéristiques communes à différents types d'interactions moléculaires [6]. Cet outil est particulièrement efficace pour évaluer la contribution de chaque interaction intermoléculaire [7]. Le calcul de la surface Hirshfeld est un processus qui implique plusieurs étapes et concepts clés, dont les principaux sont :

a. Calcul des densités électroniques atomiques

Les densités électroniques des atomes sont calculées et modélisées par une distribution sphérique centrée sur le noyau atomique. La densité électronique d'un atome (a) à une distance (r) de son noyau est généralement notée $\rho_a^{at}(r)$.

b. Élaboration de la pro-molécule

La pro-molécule est la somme des densités électroniques sphériques des atomes constituant la molécule. Si une molécule est constituée de N atomes, la densité électronique totale de la pro-molécule à un point (r) est donnée par l'équation :

$$\rho_{pro}^a(r) = \sum_{a=1}^N \rho_a(r) \quad (\text{éq V. 1})$$

c. Fonction de poids et contribution des atomes

La SH d'une molécule dans une structure cristalline est déterminée par la distribution de la densité électronique, calculée comme la somme des densités électroniques des atomes sphériques [8]. Une fonction de poids $W_a(r)$ décrit théoriquement chaque atome dans le cadre de l'analyse de la surface Hirshfeld. Cette fonction représente le rapport entre la somme des densités électroniques des atomes sphériques pour une molécule (la pro-molécule) et la même somme pour l'ensemble du cristal. L'équation qui la décrit est la suivante :

$$w_a(r) = \frac{\sum_{i \text{ molecule}} \rho_a^{at}}{\sum_{i \text{ cristal}} \rho_a^{at}(r)} \quad (\text{éq V. 2})$$

Où $\rho_a^{at}(r)$ représente la densité électronique sphérique moyenne des atomes considérés [9].

II.2. Propriétés de surface

II.2.1. Calcul des distances d_e et d_i

Pour chaque point sur la surface Hirshfeld, deux distances sont considérées : d_e , qui est la distance entre la surface Hirshfeld et le noyau atomique le plus proche situé à l'extérieur de cette surface, et d_i , qui est la distance entre la surface Hirshfeld et le noyau atomique le plus proche situé à l'intérieur de la surface. Ces distances sont utilisées pour créer des empreintes 2D, permettant de visualiser et d'analyser les interactions intermoléculaires [10]. La **figure V. 1** illustre un exemple typique des distances d_e et d_i sur la surface Hirshfeld. Un gradient de couleur, allant du bleu et blanc au rouge, est utilisé pour illustrer la relation entre les atomes des molécules situées à l'extérieur de cette surface.

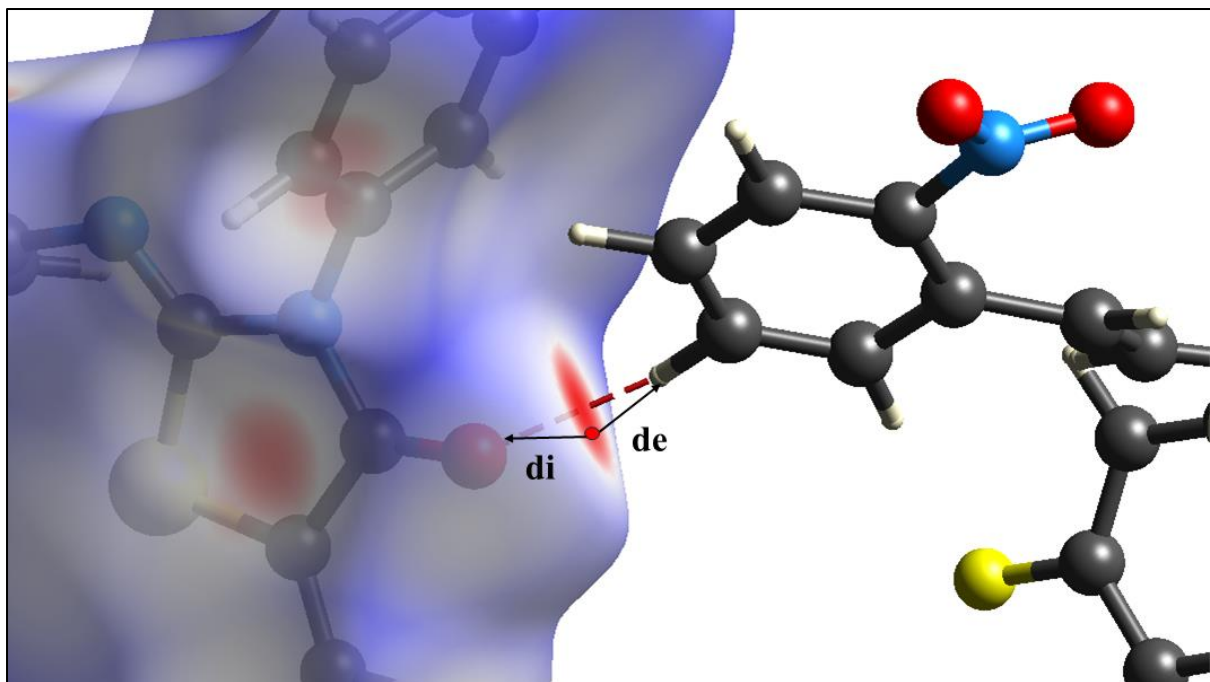


Figure V. 1. Illustration des distances d_e et d_i .

II.2.2. Caractéristiques des surfaces d_{norm}

Nous pouvons également représenter les surfaces Hirshfeld en créant une illustration fondée sur des distances de contact normalisées, en tenant compte des rayons de Van der Waals des atomes impliqués dans l'analyse. Cette approche, désignée sous le nom de d_{norm} [11], est obtenue en sommant les contributions normalisées des distances d_e et d_i par rapport aux rayons de Van der Waals des atomes. L'équation suivante décrit la distance de contact normalisée (d_{norm}), calculée à partir de d_e , d_i et des rayons de Van der Waals intérieurs et extérieurs des atomes (r_i^{vdw} et r_e^{vdw}) [12] :

$$d_{norm} = d_i + d_e = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (\text{éq V. 3})$$

De manière plus précise, cette analyse nous permet de visualiser graphiquement la disposition relative des atomes voisins dans des molécules en interaction. Pour quantifier les interactions entre les atomes dans le cristal étudié, un gradient de couleur, est utilisé comme illustré dans la **figure V. 2**. Ce gradient varie du bleu au rouge, en passant par le blanc. Trois zones colorées sont distinguées pour les interactions intermoléculaires : les zones bleutées indiquent que la distance entre les atomes voisins est supérieure aux rayons de van der Waals ; les zones blanches montrent que cette distance est étroitement proche des rayons de Van der Waals des atomes considérés ; et les zones rouges représentent les régions où la distance des atomes voisins est inférieure aux rayons de Van der Waals telle qu'elle le montre la **figure V. 2**.

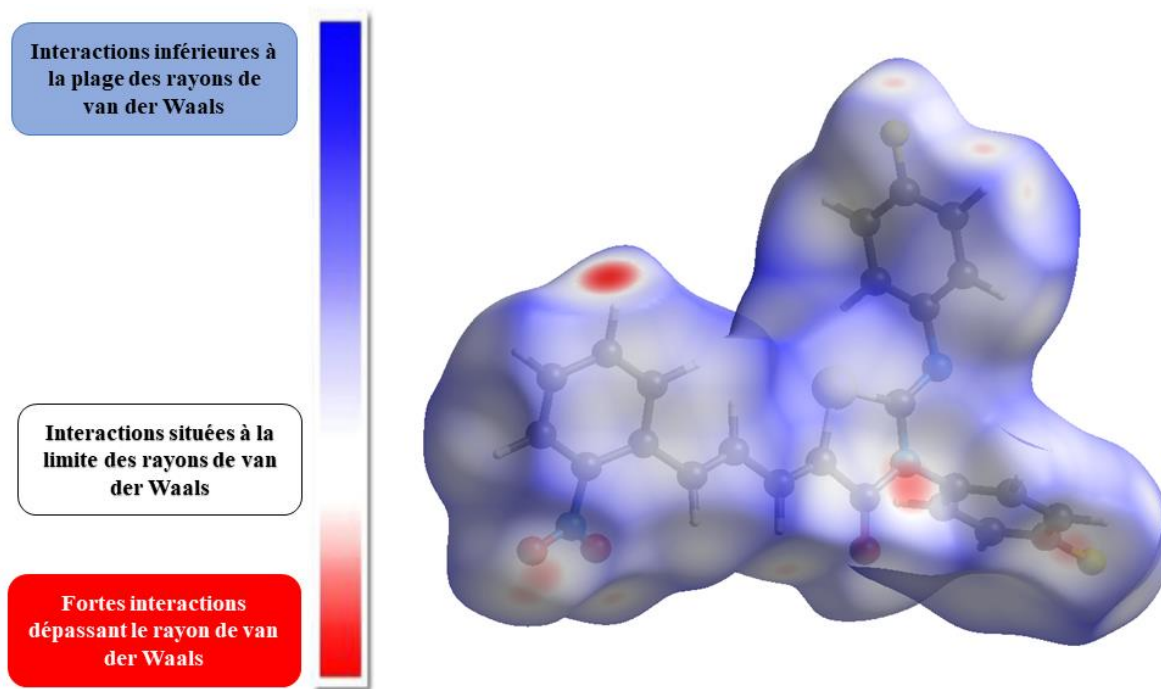


Figure V. 2. Représentation d_{norm} de la Surface Hirshfeld

II.2.3. La surface de courbure et l'indice de forme

La courbure et l'indice de forme (Figure V. 3) sont des notions employées dans l'analyse de surface de Hirshfeld pour décrire la géométrie et la courbure de la surface autour d'un point précis. La courbure révèle comment la densité électronique fluctue à proximité d'un atome, offrant ainsi des indices sur la nature des interactions et la disposition des atomes au sein d'une molécule ou d'un cristal [13]. Les deux mesures conventionnelles de la courbure, la courbure moyenne H et la courbure gaussienne K , ne fournissent pas beaucoup d'informations physiques. Koenderink [14] a introduit deux mesures plus utiles de la courbure de la surface, la courbure C et l'indice de forme S , comme suit :

$$C = \sqrt{\frac{k_1^2 + k_2^2}{2}} \quad (\text{éq V. 4})$$

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{k_2 + k_1}{k_2 - k_1}\right) \quad (\text{éq V. 5})$$

Avec $K_2 \geq K_1$

La courbure d'une surface Hirshfeld indique comment cette surface change de forme. Les parties plates ont une faible courbure, tandis que les parties très courbées ont une courbure élevée. Les zones avec une forte courbure montrent où la surface est divisée en régions de contact avec les molécules voisines. Ainsi, on peut utiliser la courbure de la surface Hirshfeld pour déterminer combien de molécules sont en contact les unes avec les autres dans un cristal [15].

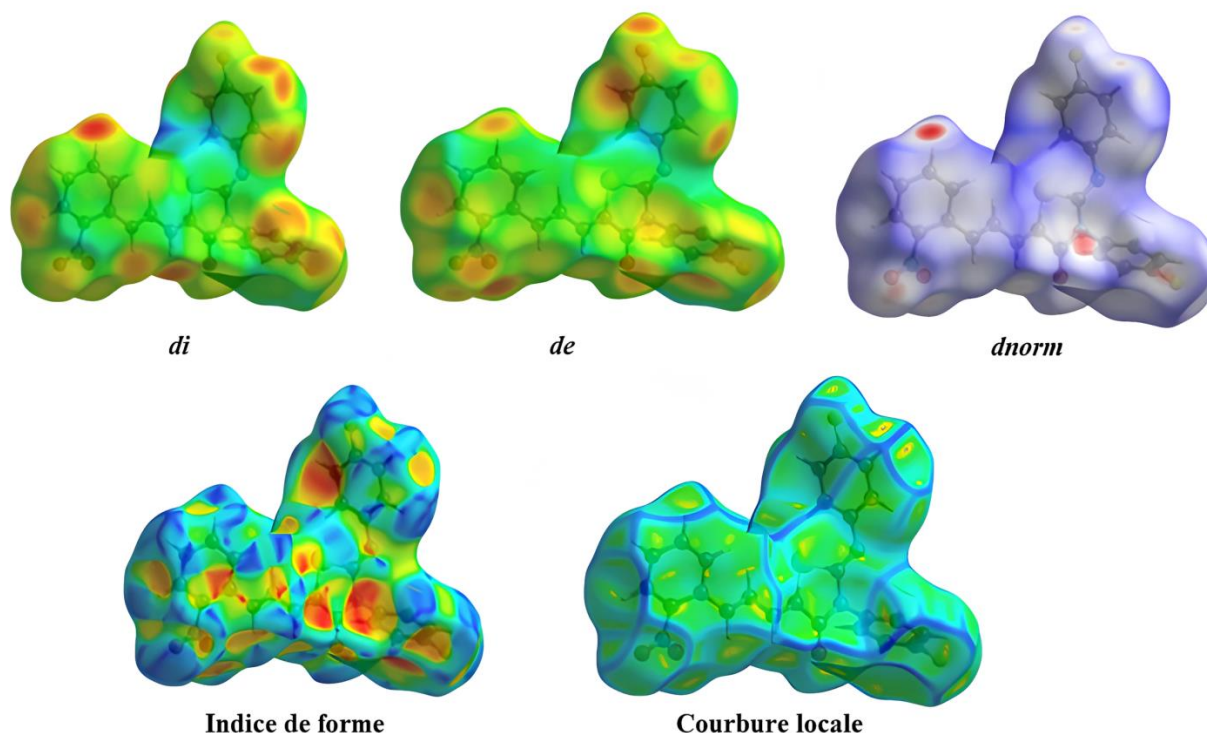


Figure V. 3. Surfaces d_{norm} , courbure et indice de forme pour F2NTh.

II.3. Description de l'empreinte 2D de la surface Hirshfeld

La cartographie bidimensionnelle résume quantitativement la nature et le type d'interactions intermoléculaires auxquelles la molécule est soumise dans la structure cristalline. Elle repose sur la triangulation des surfaces d'Hirshfeld et représente la fraction de points à la surface en fonction des distances les plus proches entre ces points et les noyaux situés à l'intérieur et à l'extérieur de la surface [16]. Ainsi, tous les types d'interactions (telles que les liaisons hydrogène, les contacts de van der Waals proches et distants, les interactions C-H... π , et l'empilement π - π) sont facilement identifiables, ce qui facilite la classification des cristaux moléculaires selon la nature de leurs interactions [17]. Les valeurs de d_i et d_e sont calculées pour chaque point de la surface. Chaque point du graphique en 2D (**Figure V.5**) représente une case de 0,2 Å de largeur pour ces deux distances. La couleur de chaque point est déterminée par la fraction de points de surface dans cette case, allant du bleu au rouge, avec une teinte verte représentant une fraction modérée. Ce graphique est présenté sous la forme d'une grille de points colorés, généralement dans l'intervalle de 1,0 à 2,8 Å pour chacune des valeurs des distances d_i et d_e affichées sur les axes du graphique. L'analyse des formes et des couleurs dans la cartographie bidimensionnelle peut être interprétée selon les différentes régions de l'empreinte comme suit : dans la **région inférieure gauche** des pics pointus suggèrent des interactions à des distances courtes. Le bleu clair dans cette région

indique une densité élevée de points, confirmant la fréquence élevée de ces interactions. Ces pics sont typiques des liaisons hydrogène. Par contre la **région intermédiaire de l’empreinte 2D** possède une forme de distribution large et plus diffuse des points indique des interactions plus variées et moins spécifiques comme ceux de la liaison covalente C–C. Le gradient de bleu plus clair à plus foncé montre des variations dans la fréquence des contacts de van der Waals, avec certaines zones plus fréquentes que d’autres. En outre dans la **région supérieure droite** nous remarquons que les points sont plus dispersés, montrant des interactions moins fréquentes à des distances plus longues. La couleur plus foncée indique une densité de points plus faible, ce qui est typique pour des interactions plus faibles ou éloignées, comme les contacts de van der Waals éloignés.

II.4. Discussion des résultats de la surface Hirshfeld et la cartographie bidimensionnelle

Les interactions dipolaires, notamment à travers les liaisons hydrogène, jouent un rôle essentiel dans la stabilisation des structures moléculaires. En fonction de ces liaisons, la représentation 2D de l’isosurface de Hirshfeld révèle deux distances pour chaque point : d_e , et d_i , précédemment définies [18]. L’analyse de la surface Hirshfeld (SH), associée aux tracés en 2D des empreintes, permet d’étudier les liaisons hydrogène dans les molécules de thiazolidinone. Cette approche offre une visualisation et une quantification des différentes interactions intermoléculaires présentes à la surface de la molécule, facilitant ainsi une meilleure compréhension de sa stabilité, de sa structure et des implications énergétiques qui en découlent [19]. La **figure V. 3** illustre la surface d_{norm} plus des cartes d’indice de forme et de courbure, où d_{norm} a été cartographié dans l’intervalle 0,398 (bleu) et 1,569 (rouge), avec un volume total de 525,81 Å³ et une surface de 472,64 Å². Le SH tridimensionnel dérivé de la structure du composé en question est représenté à la **figure V. 4**, cette figure révèle les régions exposées aux fortes et faibles interactions. On peut remarquer sur la **figure V. 4** des points rouges intenses représentant des interactions à des distances plus courtes que les rayons de Van der Waals. Le point le plus intense, de taille significative a été identifié comme étant l’interaction hydrogène C4–H4...O3 à une distance de 2,22 Å. Les résultats de la surface de Hirshfeld ont donc confirmé la présence des liaisons hydrogène établies par DRX, ainsi que le pourcentage de contribution de ces interactions. La représentation de l’indice de forme est utilisée pour détecter les interactions d’empilement π – π . Ces interactions se manifestent par la présence de triangles adjacents concaves rouges et convexes bleus [20]. Les triangles bleus représentent les groupements donneurs d’hydrogène, tandis que les triangles rouges symbolisent les groupements accepteurs d’hydrogène confirmant ainsi les liaisons hydrogène établis par la molécule. L’absence de triangles rouges et bleus indique l’absence d’interactions

π - π . Ces interactions apparaissent sous forme de zones bleu-vert sur les empreintes digitales. Aussi la couleur verte sur la surface de l'indice de forme indique des régions planes sur la surface de Hirshfeld. De manière similaire, la carte de courbure du composé F₂Nth montre de grandes zones vertes correspondant à une surface relativement plate qui sont planaires dans la structure de la molécule, tandis que les régions bleues représentent des zones de courbure. Les interactions d'empilement π - π se manifestent également par des zones plates autour des cycles sur la surface de Hirshfeld, tracée en fonction de la courbure. Cette observation est confirmée par les triangles rouges et bleus adjacents sur la surface de l'indice de forme. Les triangles bleus correspondent à des régions convexes dues aux atomes de carbone des anneaux aromatiques à l'intérieur de la surface, tandis que les triangles rouges correspondent à des régions concaves. Grâce à la corrélation entre les deux surfaces indice de forme et la courbure, la présence des liaisons π - π dans les cycles aromatiques a été identifiée.

Les cartes d'empreintes bidimensionnelles sont présentées à la **figure V. 5**. Ces cartes peuvent être utilisées pour définir la nature des contacts intermoléculaires entre les atomes à l'intérieur et à l'extérieur de la molécule. Ils fournissent également le pourcentage de contribution de chaque type de contact au HS total [21]. Pour la molécule en question, le tracé bidimensionnel de l'empreinte digitale indique que H...H établit le plus grand nombre de contacts, formant 23,6 % de la SH, cette dernière se manifestant dans la carte 2D sous forme d'un pic central observé à $d_e = d_i \sim 1,3$ Å. Les contributeurs majeurs après le contact H...H sont O...H/H...O (17,8 %) et F...H/H...F (14 %) où leurs distances est $d_i + d_e \approx 2,45$ Å et 2,22 Å, respectivement ; qui sont plus courts que les rayons de van der Waals (2,67 Å). Ces deux contacts sont illustrés dans le tracé de l'empreinte digitale 2D par deux aiguilles symétriques indiquant des interactions de contact étroits, liés principalement aux liaisons hydrogène de C-H...O et C-H...F issus de la contribution des atomes O₃ et F₁ dans les deux interactions H₄...O₃/O₃...H₄ et H₂₄...F₁/F₁...H₂₄, qui sont de l'ordre de 2,23 Å et 2,60 Å, respectivement (**figure V. 5**).

Le reste de la carte d'empreintes digitales est constitué de zones de C...C (4,2 %) représenté par un triangle bleu clair au milieu de la carte 2D, O...C/C...O et N...H/H...N avec le même pourcentage de contribution 3,6 % chacun, et S...C/C...S (2,8 %).

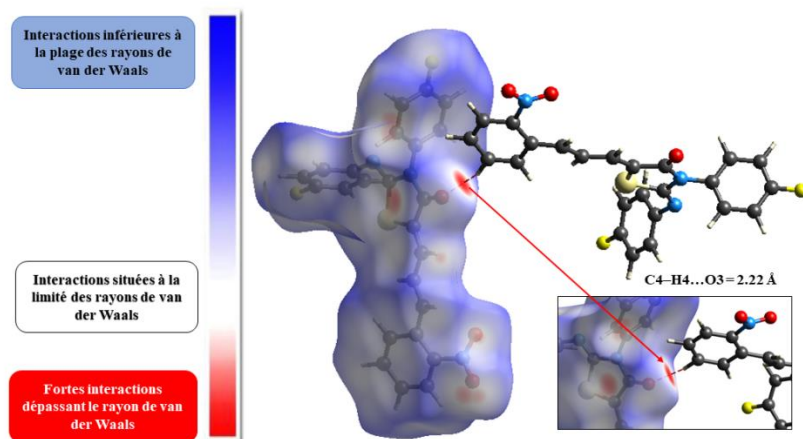


Figure V. 4. Carte SH moléculaire montrant les interactions intermoléculaires de F2NTh.

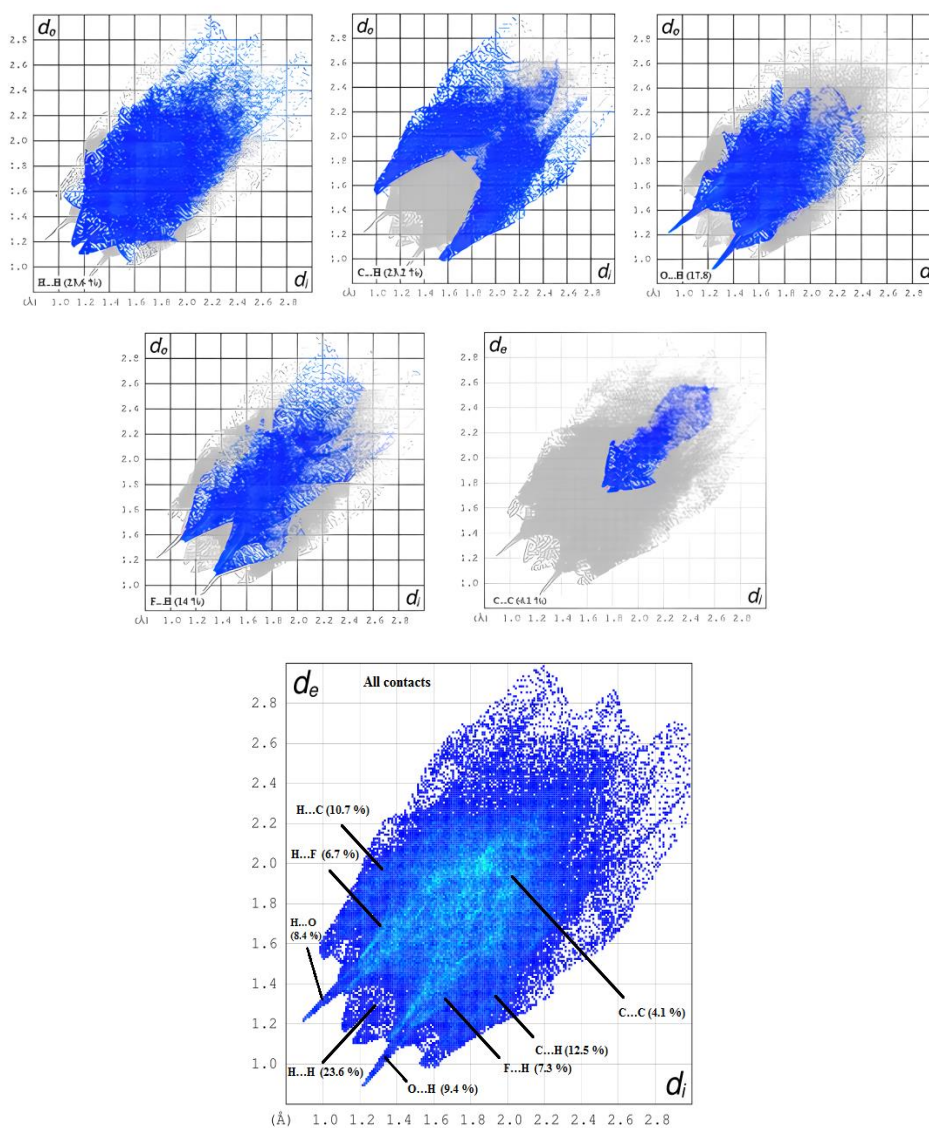


Figure V. 5. Tracés de l'empreinte 2D pour F2NTh révélant la contribution de chaque interaction à la SH total.

III. Analyse du gradient de densité réduite NCI-RDG

La méthode des interactions non covalentes (NCI) basée sur le gradient de densité réduit (RDG), et sur la densité électronique, vise à révéler la nature des interactions non covalentes, y compris les effets stériques, les liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals [22]. Ces interactions faibles sont fondamentales pour la compréhension de l'exploration de nombreux systèmes biologiques et représentent un outil essentiel pour comprendre comment les molécules interagissent entre elles [23]. En réalisant l'étude RDG, nous serons en mesure de visualiser les régions dans lesquelles les interactions électroniques sont les plus fortes, ce qui peut être essentiel pour comprendre les sites d'interaction préférés. En outre, la force de ces interactions peut être quantifiée, ce qui nous aide à évaluer leur importance relative par rapport à d'autres forces intermoléculaires. Ces interactions précédentes et leur représentation graphique sont obtenues à partir de l'équation établie par Johnson et al, indiquée ainsi [24] :

$$RDG(r) = \frac{1|\nabla\rho(r)|}{2(3\pi r^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}(r)} \quad (\text{éq V. 6})$$

Où $\rho(r)$ et $\nabla\rho(r)$ sont respectivement la densité électronique et le gradient de $\rho(r)$ au point r . Les diagrammes de dispersion colorés de la RDG et les isosurfaces 3D ont été générés en utilisant les logiciels Multiwfn [25] et VMD [26], respectivement. Les analyses NCI ont été réalisées avec une valeur d'isosurface fixée à 0,5, tandis que la plage de l'isosurface RDG s'étend de -0,035 à 0,02 a.u. La **figure V. 6** présente les diagrammes 2D du gradient de densité réduite ainsi que les isosurfaces 3D, montrant clairement les diverses interactions se produisant dans la molécule F₂NTh. Les différentes formes d'interaction et leurs forces ont été identifiées à l'aide de la valeur λ_2 . La représentation graphique de $\rho(r)$ en fonction du signe (λ_2) ρ nous renseigne utilement sur la force et la nature des interactions. Les interactions non liantes sont indiquées par les grandes valeurs positives du signe (λ_2) ρ . D'autre part, la présence d'interactions d'attraction est indiquée par le signe négatif de (λ_2) ρ comme la liaison dipôle-dipôle ou la liaison hydrogène. Les interactions de van der Waals (interactions faibles) apparaissent lorsque la valeur de (λ_2) ρ est proche de zéro [27]. Le diagramme de dispersion 2D a été obtenu en générant le graphique du RDG en fonction du signe (λ_2) ρ . Notamment, une valeur supérieure à zéro indique une formation de liaison, tandis qu'une valeur inférieure à zéro indique une absence de formation de liaison [28]. Comme on peut le voir sur la **figure V. 6**, la valeur seuil de la plage des courbes de dispersion RDG est fixée de -0,05 à 0,05. On peut également observer dans la **figure V. 6** que la zone

rouge indique les fortes interactions répulsives qui sont couramment observées dans le barycentre des noyaux aromatiques, dans notre cas les cycles nitrophényle, fluorophényle, et thiazole. La zone brun-vert indique la présence d'interactions intermédiaires de van der Waals, des interactions faibles qui sont principalement dues à des contacts H...H ; enfin, l'attraction forte est marquée par la zone bleue. Les diagrammes de dispersion RDG indiquent que la région bleue s'étend entre 0,80 et 1,20 u.a., tandis que les régions rouge et verte s'étendent de -0,035 à +0,020 u.a. Cette observation peut s'expliquer par le fait que les fortes liaisons hydrogène sont presque inexistantes dans F2NTh et peuvent être confirmées par les distances des liaisons hydrogène établies à l'aide des données de la DRX. Par exemple, la liaison hydrogène la plus significative en termes de distance que nous avons observée est C4-H4...O3, avec une distance mesurée de 2,22 Å. Ceci peut également être confirmé en se référant au diagramme de dispersion 2D, où l'on peut voir que les taches bleues symbolisant la présence de fortes liaisons hydrogène sont également presque inexistantes.

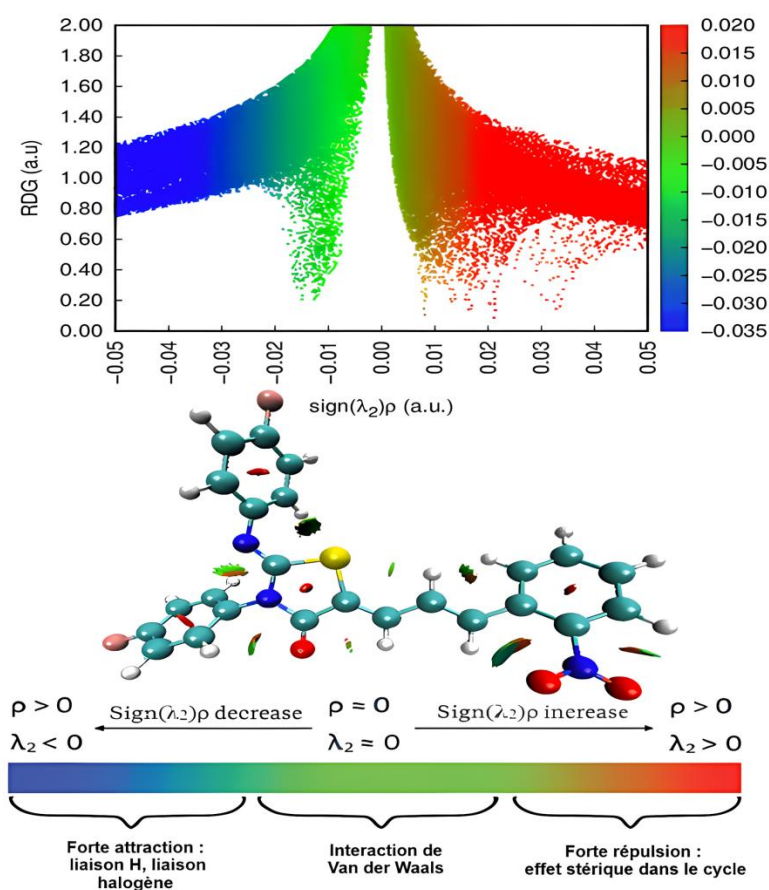


Figure V 6. Densité de dispersion et tracés d'isosurface 2D montrant les interactions faibles et fortes de F2NTh.

IV. Réseaux énergétiques tridimensionnels et énergie d'interaction

Dans cette section, nous avons mené une étude détaillée en utilisant le logiciel Crystal Explorer 17.5 et la méthode CE-B3LYP/6-31G (d,p) [29] afin de décrypter les énergies d'interaction moléculaire au sein de la structure cristalline et explorer les réseaux énergétiques tridimensionnels. Les approches computationnelles déployées ont permis non seulement de calculer ces énergies, mais aussi de cartographier les réseaux énergétiques, offrant une visualisation tridimensionnelle des interactions présentes dans le cristal. Ces interactions jouent un rôle déterminant dans la formation et la stabilité des réseaux cristallins [30], nous permettant de mieux comprendre les forces sous-jacentes qui régissent ces structures complexes. Lors de la formation de composés ioniques solides, les métaux électropositifs réagissent avec les non-métaux électronégatifs. La formation et la dissolution de ces composés font appel au concept d'énergie de réseau, un type d'énergie potentielle exprimée en unités de kJ/mol ou kcal/mol [31].

L'énergie du réseau est l'énergie libérée lorsque les ions, initialement sous forme gazeuse et isolée, se combinent pour former un cristal solide. Plus précisément, c'est l'énergie nécessaire pour dissocier complètement le cristal en ions séparés dans le gaz. Cette énergie est un indicateur de la stabilité du cristal : plus la valeur de l'énergie du réseau est grande, plus le cristal est stable. Par ailleurs, l'énergie de liaison dans les molécules organiques correspond à la quantité d'énergie nécessaire pour rompre une liaison chimique dans la molécule. Cette énergie dépend de la nature des atomes impliqués, de la longueur de la liaison et de l'environnement chimique [32]. La stabilité d'une molécule au sein d'un cristal est influencée par diverses interactions intermoléculaires, telles que les interactions de Coulomb (forces électrostatiques), les forces de dispersion (forces de Van der Waals/London), les forces de polarisation (Forces de Debye), et les forces de répulsion (principe d'exclusion de Pauli). La nature chimique des molécules, leur géométrie, ainsi que l'environnement cristallin global déterminent comment ces interactions se manifestent, influençant ainsi la stabilité du réseau [33]. Le processus de calcul des réseaux d'énergie d'interaction totale implique l'évaluation de différents types d'énergies d'interaction moléculaire, définies comme suit :

➤ **L'énergie de coulomb (E_{Coul})**

C'est l'énergie associée aux interactions électrostatiques entre charges électriques. Elle est déterminée par la loi de Coulomb, qui exprime la force entre deux charges ponctuelles. Dans le vide l'énergie de Coulomb est exprimée par la relation suivante [29] :

$$E_{Coul} = \frac{K \cdot q_1 \cdot q_2}{r} \quad (\text{éq V. 7})$$

Où :

- ❖ K : La constante de Coulomb ($8,987 \times 10^9 \text{ N.m}^2.\text{C}^{-2}$ dans le vide)
- ❖ q_1 et q_2 : Les charges des particules (C)
- ❖ r : Distance entre les charges (m)

➤ **L'énergie de polarisation (E_{Pol})**

C'est l'énergie associée à la déformation du nuage électronique d'une molécule sous l'influence d'un champ électrique externe, généralement créé par la présence d'autres charges ou dipôles à proximité. Lorsqu'une molécule interagit avec une autre, elle peut induire un dipôle en perturbant la distribution des électrons de l'autre molécule, ce qui génère une force attractive supplémentaire. Cette énergie est importante dans les interactions moléculaires, notamment dans les cas où les molécules présentent des moments dipolaires permanents ou lorsque des molécules polarisables sont impliquées. L'énergie de polarisation peut être approximée par l'expression suivante [34] :

$$E_{Pol} = \frac{1}{2} \alpha E^2 \quad (\text{éq V. 8})$$

Où :

- ❖ α : La polarisabilité de la molécule ($\text{C.m}^2.\text{V}^{-1}$)
- ❖ E : Intensité du champ électrique (V/m)

➤ **L'énergie dispersive (E_{Disp})**

L'énergie dispersive, souvent appelée "force de dispersion" ou "forces de Van der Waals", fait référence aux forces attractives faibles entre molécules ou atomes qui résultent de fluctuations temporaires dans la distribution des électrons. Ces fluctuations créent des dipôles temporaires, qui induisent à leur tour des dipôles dans les molécules voisines, générant ainsi une attraction entre elles [35]. Une des méthodes simplifiées pour l'estimation de l'énergie dispersive est l'équation de Lennard-Jones [36]. Cette équation est largement utilisée pour modéliser les interactions entre atomes ou molécules non liés.

$$E_{LJ}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (\text{eq V. 9})$$

Où :

- ❖ E_{LJ} : Energie d'interaction de Lennard-Jones entre deux particules séparées par une distance r.
- ❖ ϵ : La force de l'interaction attractive maximale.
- ❖ σ : La distance à laquelle le potentiel est nul, représentant la taille effective des particules.

➤ *L'énergie répulsive (E_{Rep})*

C'est l'énergie associée aux forces qui repoussent les molécules ou atomes lorsqu'ils se trouvent à une distance trop rapprochée les uns des autres empêchant deux molécules d'occuper le même espace. Ces forces sont principalement dues aux interactions électrostatiques entre les électrons des atomes, qui augmentent fortement à courte distance et empêchent les particules de se superposer [37]. Le modèle de Lennard-Jones [36] propose aussi le calcul de l'énergie répulsive représenté par le terme de la formule suivante :

$$E_{Rep} = A \left(\frac{1}{r}\right)^n \quad (\text{éq V. 10})$$

Où :

- ❖ A : Une constante qui dépend des propriétés des particules impliquées.
- ❖ n : Un exposant qui détermine la rapidité avec laquelle l'énergie répulsive augmente à mesure que les particules se rapprochent, généralement égal à 12 dans le modèle de Lennard-Jones.

La somme de toutes ces contributions énergétiques (E_{Coul}, E_{Disp}, E_{Pol} et E_{Rep}) constitue l'énergie d'interaction totale (E_{Tot}) de la molécule étudiée F2NTh, comme le montre la formule suivante :

$$E_{Tot} = K_{Coul}E_{Coul} + K_{Pol}E_{Pol} + K_{Disp}E_{Disp} + K_{Rep}E_{Rep} \quad (\text{éq V. 11})$$











Dans cette équation les K représentent les facteurs d'échelle utilisés pour le calcul de l'énergie totale [38], Les valeurs standard de ces facteurs sont fournies dans le **tableau V. 1** selon la méthode CE-B3LYP/6-31G (d,p).

Tableau V. 1. Les valeurs standards des facteurs d'échelle déterminés par la méthode CE-B3LYP/6-31G (d,p) et les contributions à l'énergie totale du réseau pour la molécule F2NTh.

Composé	Fonctionnelle/base	K _{Coul}	K _{Pol}	K _{Disp}	K _{Rep}
F2NTh	CE-B3LYP/6-31G	1,013	0,651	0,901	0,811
	(d,p)	E _{Coul}	E _{Pol}	E _{Disp}	E _{Rep}
		-73,5	-18,5	-237,9	165,3

Dans le tableau suivant (**Tableau V. 2**), toutes les opérations de symétrie cristallographique ainsi que les énergies d'interaction moléculaire correspondantes sont regroupées. Dans ce tableau, R représente la distance entre les centroïdes moléculaires (c'est-à-dire les positions moyennes des atomes, en Å), tandis que N indique le nombre de molécules à cette distance spécifique. Les valeurs énergétiques sont exprimées en kJ.mol⁻¹

Tableau V. 2. Énergies d'interaction (kJ/mol) associés aux opérations de symétrie et codage couleur de la cartographie des interactions cristallines.

	N	Symétrie	Distance entre les centroïdes moléculaires (Å)	Densité électronique	E _{Coul}	E _{Pol}	E _{Disp}	E _{Rep}	E _{Tot}
	2	x, -y+1/2, z+1/2	10,92		-17,4	-4,1	-19,0	27,9	-20,8
	1	-x, -y, -z	12,75		-1,9	-0,8	-31,7	16	-20,2
	2	x, y, z	7,87		-10,0	-3,8	-61,1	40,1	-41,9
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	8,40		-10,6	-3,0	-18,5	9,2	-23,9
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	13,95	B3LYP/ 6-31	-5,0	-1,6	-10,3	10,8	-8,7
	2	x, -y+1/2, z+1/2	10,97	G (d,p)	-5,4	-1,5	-21,6	9,8	-19,6
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	7,59		-13,6	-2,5	-54,5	40,0	-38,9
	1	-x, -y, -z	14,98		-5,1	-0,7	-8,8	7,8	-8,7
	2	x, -y+1/2, z+1/2	15,66		-2,6	-0,3	-5,0	3,1	-5,4
	1	-x, -y, -z	13,94		-1,9	-0,2	-7,4	0,6	-8,2

Les résultats regroupés dans le **tableau V. 2** peuvent être interpréter comme suit : Deux molécules sont liées par une opération de symétrie (x, -y+1/2, z+1/2x) avec une distance de 10,92 Å entre leurs centroïdes. L'énergie totale d'interaction est de -20,8 kcal/mol, ce qui signifie que ces molécules interagissent de manière globalement attractive, dominée par des interactions de dispersion et coulombiennes confirmée par la couleur rouge du codage couleur de la cartographie des interactions cristallines. Une seule paire moléculaire avec une symétrie inverse complète (-x, -y, -z) à une distance de 12,75 Å. L'énergie totale est de -20,2 kcal/mol, indiquant une interaction globalement attractive, principalement due à une forte composante de dispersion (couleur orange). Deux molécules identiques (pas de transformation symétrique) à une distance de 7,87 Å. L'énergie totale est de -41,9 kcal/mol, la plus forte interaction attractive, dominée par une grande énergie de dispersion, compensée en partie par une énergie répulsive élevée (couleur jaune). Deux molécules sont liées par une opération de symétrie (-x, y+1/2, -z+1/2) à une distance de 8,40 Å. L'énergie totale est de -23,9 kcal/mol, suggérant une interaction attractive notable avec une dispersion modérée (couleur vert pistache). Deux molécules avec une symétrie (-x, y+1/2, -z+1/2) à une distance de 13,95 Å. Interaction faible mais toujours attractive avec une énergie totale de -8,7 kcal/mol (couleur verte). Deux molécules liées par une symétrie à une distance de 10,97 Å. L'énergie totale est de -19,6 kcal/mol, indiquant une interaction modérément attractive (couleur bleu turquoise).

Deux molécules à une courte distance de 7,59 Å avec une symétrie $(-x, y+1/2, -z+1/2-x)$. L'interaction est forte et attractive avec une énergie totale de -38,9 kcal/mol, fortement influencée par l'énergie de dispersion (couleur bleu clair). Une paire moléculaire à une distance de 14,98 Å avec une symétrie $(-x, -y, -z)$. L'énergie totale est de -8,7 kcal/mol, indiquant une interaction faible (couleur bleu foncé). Deux molécules liées par une symétrie $(x, -y+1/2, z+1/2)$ à une distance de 15,66 Å. Interaction très faible, son énergie totale est de -5,4 kcal/mol (couleur violet). Une paire moléculaire à une distance de 13,94 Å avec une symétrie $(-x, -y, -z)$. Interaction modérément faible avec une valeur d'énergie de -8,2 kcal/mol (couleur rose). L'énergie d'interaction totale, de -164,82 kJ.mol⁻¹, a été calculée à partir **l'équation (eq V. 11)** en tenant compte des contributions Coulombiennes (-38,7 kJ.mol⁻¹), de polarisation (-10,2 kJ.mol⁻¹), de dispersion (-200 kJ.mol⁻¹) et de répulsion (196,3 kJ.mol⁻¹) avec leurs facteurs d'échelle correspondants présentés dans le **Tableau V. 1**.

La **figure V. 7** illustre les réseaux énergétiques, représentés par des cylindres de différentes couleurs, où chaque couleur correspond à un type de force : le rouge pour l'énergie Coulombienne (E_{Coul}), le vert pour l'énergie dispersive (E_{Disp}), et le bleu pour l'énergie d'interaction totale (E_{Tot}).

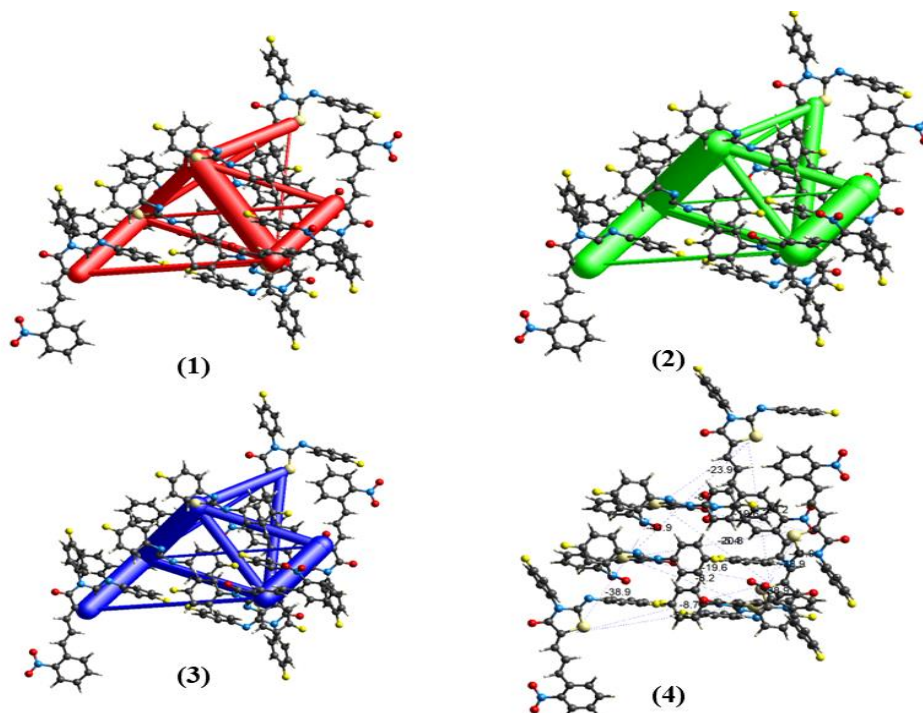


Figure V. 7. Réseaux énergétiques calculés pour la F2NTh : (1) énergie de Coulomb, (2) énergie de dispersion, (3) énergie totale, et (4) diagrammes d'énergie totale.

Par conséquent, il est possible de conclure que les calculs réalisés sur le réseau énergétique montrent une prédominance marquée de l'énergie de dispersion (-200 kJ.mol⁻¹) par rapport aux énergies Coulombienne (-38,7 kJ.mol⁻¹) et de polarisation (-10,2 kJ.mol⁻¹) dans l'environnement cristallin de la molécule F2NTh. En d'autres termes, les interactions attractives basées sur la dispersion des électrons jouent un rôle crucial comparé aux effets liés à la distribution des charges (forces électrostatiques) et aux interactions dipolaires induites (forces de polarisation). Cette observation souligne l'importance des forces de dispersion dans la stabilisation du réseau cristallin de la F2NTh, et dans l'interprétation de la structure et des propriétés de ce cristal.

V. Orbitales moléculaires frontières et analyse de la densité d'état :

Les orbitales moléculaires frontières (FMOs) jouent un rôle déterminant dans la compréhension des interactions électroniques au sein des molécules. Les FMOs incluent l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO). HOMO représente la capacité de céder un électron, tandis que LUMO représente la capacité de recevoir un électron. En chimie quantique, l'écart énergétique entre l'HOMO et la LUMO, est appelé "gap" énergétique, qui est un indicateur clé de la stabilité et de la réactivité d'une molécule [39]. Par ailleurs, les FMOs jouent un rôle essentiel dans l'étude des propriétés optiques des molécules, influençant notamment leur comportement dans le spectre UV-visible [40]. En outre, les (FMOs) nous renseignent sur la stabilité chimique et la réactivité des molécules organiques [41]. Les énergies HOMO et LUMO peuvent également nous permettre de caractériser la réactivité et la stabilité cinétique des molécules [42]. En effet, les propriétés de transfert de charge de la molécule sont déterminées par la différence d'énergie entre l'HOMO et la LUMO, connue sous le nom de gap énergétique [43]. Ce gap énergétique sert de référence clé pour comprendre les propriétés spectroscopiques et chimiques des molécules organiques. Un gap énergétique plus petit est généralement associé à une réactivité accrue et à une plus grande sensibilité aux interactions externes, tandis qu'un gap plus large indique une molécule plus stable et moins réactive [44].

L'amplitude de l'énergie séparant les orbitales HOMO et LUMO a été calculée en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-311 G (d, p), qui donne une valeur de 3,086 eV. Aussi en utilisant la fonctionnelle CAM-B3LYP, qui fournit une valeur de 5,830 eV. La différence notable entre ces deux valeurs montre la dépendance du gap énergétique au choix de la méthode théorique. Nous avons obtenu une valeur relativement faible du gap énergétique avec la B3LYP, par rapport à celle obtenue avec CAM-B3LYP et en comparaison avec d'autres molécules [45, 46], ce qui indique que la structure du composé étudié est suffisamment stable

favorisant son application en tant que matériau optique non linéaire. De plus, cet écart énergétique relativement réduit entre HOMO et LUMO indique une probabilité accrue d'interactions de transfert de charge au sein de la molécule, renforçant ainsi son potentiel pour des applications dans des dispositifs optoélectroniques avancés [47]. Il est courant que les molécules présentant un faible écart entre les orbitales frontières soient souvent caractérisées par une polarisation aisée, une réactivité chimique élevée, et sont généralement classées parmi les molécules dites « molles » [48]. De plus, de nombreuses études ont démontré que les orbitales HOMO, LUMO, ainsi que le gap énergétique, jouent un rôle crucial en tant que descripteurs quantiques. Ces descripteurs sont essentiels pour établir des corrélations dans une vaste gamme de systèmes chimiques et biochimiques [49].

La distribution des orbitales HOMO et LUMO ainsi que leurs énergies respectives sont illustrées dans la **figure V. 8**. Une observation clé de cette figure est que la distribution des deux orbitales suit le plan de conjugaison de la molécule F2NTh. L'orbitale HOMO est délocalisée à la fois sur le cycle thiazolique et sur le fragment fluorophényle (de C13 à C18), tandis que l'orbitale LUMO est principalement localisée sur les fragments nitrophényle et allylidène. Cette localisation distincte des orbitales suggère un transfert de charge du fragment aromatique fluorophényle vers le fragment nitrophényle. Ce comportement peut être attribué à la nature fortement attractive du groupement NO₂, qui exerce à la fois un effet inductif attracteur (-I) et mésomère attracteur (-M), tandis que l'atome de fluor, par ses doublets non liants, agit comme un donneur par effet mésomère (+M). Des résultats similaires de transfert de charge ont été observés dans des molécules de structure analogue, en utilisant la même fonctionnelle et la même base de calcul [50, 51].

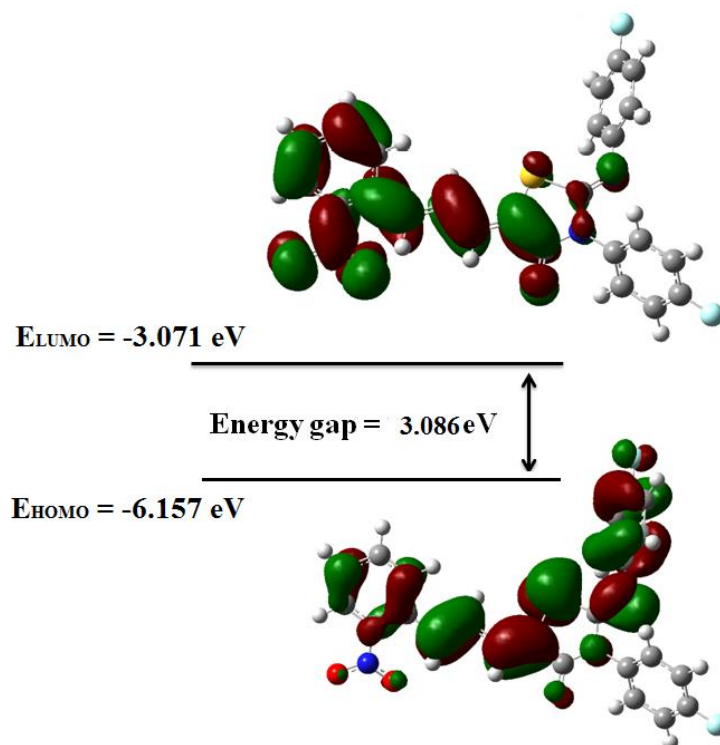


Figure V. 8. Diagramme HOMO et LUMO de F2NTh établi par la fonctionnelle B3LYP et la base de calcul 6-311 G (d,p).

La densité d'états (DOS : Density Of State) est largement utilisée pour décrire la distribution des états électroniques à différents niveaux d'énergie, ainsi que le comportement électronique des matériaux moléculaires [52]. La distribution des FMOs a été vérifiée par des spectres DOS partiels réalisés en utilisant la fonctionnelle et la base B3LYP/6-311 G (d, p) par le programme GaussSum [53]. La **figure V. 9** illustre le spectre DOS, dans lequel les lignes rouges et vertes indiquent la présence ou l'absence d'occupation des orbitales. Les lignes vertes, allant de -20 à -5 eV, correspondent aux orbitales occupées, aussi désignés comme donneurs d'électrons. D'autre part, les lignes rouge, qui se situent entre -5 et 0 eV, indiquent les orbitales inoccupées, ou accepteurs d'électrons. Les zones de haute intensité à certains niveaux d'énergie signalent la présence d'une grande quantité d'états occupés, alors que les zones d'intensité nulle montrent qu'il n'y a pas d'états électroniques à ces niveaux. Le diagramme DOS est généralement le résultat de l'effet combiné des groupements donneurs et accepteurs sur la délocalisation des électrons au sein du système moléculaire. Cette analyse fournit des informations précieuses sur la structure électronique et la stabilité du matériau, qui sont essentiels pour comprendre ses propriétés et ses applications potentielles.

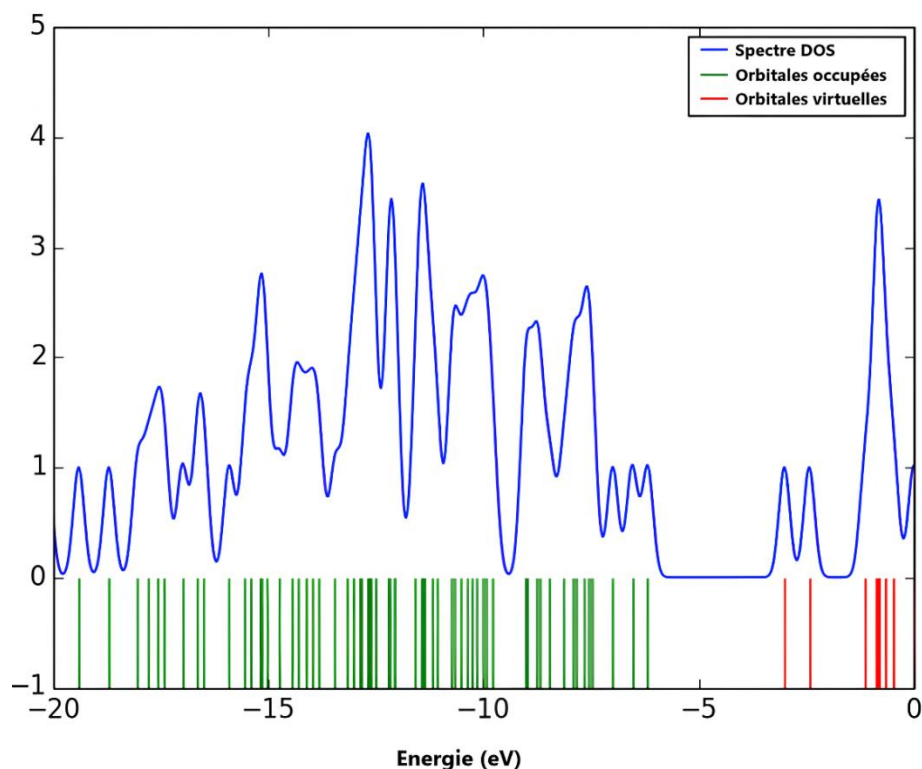


Figure V. 9. Diagramme DOS partiel de F2NTh utilisant la fonctionnelle/base B3LYP/6-311G (d, p).

VI. Descripteurs de réactivité chimique globaux et locaux :

VI.1. Descripteurs de réactivité chimique globaux :

La réactivité chimique d'une molécule est un aspect fondamental en chimie, car elle détermine la manière dont une molécule interagit avec son environnement et participe à des réactions chimiques. Cette réactivité est influencée par divers facteurs, notamment les propriétés électroniques et structurales de la molécule. Les descripteurs de réactivité chimique, globaux et locaux sont des outils essentiels pour analyser et prédire le comportement des molécules avant même qu'une réaction ne se produise [54]. Les descripteurs globaux de réactivité chimique, tels que le potentiel chimique (P), l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η), la mollesse chimique (S), indice d'électrophilicité (ω), indice de stabilité cinétique (I_{st}), hyperdureté (Γ), l'affinité électronique (E_A) et le potentiel d'ionisation (I_P), sont couramment utilisés pour caractériser la stabilité et la réactivité des molécules [55]. Les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) jouent un rôle central dans cette évaluation, car elles permettent de définir les niveaux d'énergie critiques qui régissent les interactions chimiques. Les indices ci-dessus ont été calculés en utilisant les valeurs d'énergie HOMO et LUMO et sont répertoriés dans le

tableau V. 3. Les équations utilisées pour le calcul des indices de réactivité sont fournies ci-après [56, 57] :

$$P = -\frac{(I+A)}{2} \quad (\text{éq V. 12})$$

$$\chi = \frac{(I+A)}{2} \quad (\text{éq V. 13})$$

$$\eta = \frac{(I - A)}{2} \quad (\text{éq V. 14})$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (\text{éq V. 15})$$

$$\omega = \frac{P^2}{2\eta} \quad (\text{éq V. 16})$$

$$I_{st} = \frac{1}{E_{LUMO} - E_{HOMO}} \quad (\text{éq V. 17})$$

$$\Gamma = E_{LUMO} - 2 E_{HOMO} + E_{HOMO-1} \quad (\text{éq V. 18})$$

$$E_A = - E_{HOMO} \quad (\text{éq V. 19})$$

$$I_p = -E_{HOMO}, A = - E_{LUMO} \quad (\text{éq V. 20})$$

Les résultats présentés dans le **tableau V. 3** montrent que la valeur de I_p qui correspond à $(-E_{HOMO})$ représente l'énergie nécessaire pour extraire un électron d'un atome ou d'une molécule. Cette valeur relativement faible (indiquée dans le **tableau V. 3**) suggère que les atomes ou les molécules ont une plus grande facilité à perdre des électrons, ce qui les rend plus réactifs [58]. L'affinité électronique (E_A), définie comme étant $(-E_{LUMO})$ représente l'énergie libérée lorsqu'une molécule ou un atome capte un électron. Les molécules ayant une affinité électronique faible ont moins tendance à capter des électrons et sont donc moins réactives que celles présentant une affinité électronique élevée [59].

L'indice global d'électrophilicité (ω) renseigne sur le comportement électrophile d'une molécule, en fournissant des informations sur le transfert d'électrons et la stabilité. Plus cet indice est élevé, plus la molécule est susceptible d'accepter des électrons, ce qui la rend d'avantage électrophile [60]. En utilisant la méthode B3LYP, une valeur relativement élevée de 7,88 eV a été obtenue, tandis que pour CAM-B3LYP, cette valeur est de 4,17 eV.

La dureté d'une molécule (η) reflète sa résistance au gain ou à la perte d'électrons. Une molécule "dure" présente un écart énergétique important entre ses niveaux d'énergie électronique [61]. La faible valeur de la dureté chimique obtenue avec la méthode B3LYP, soit 1,54 eV, et de 2,92 eV pour CAM-B3LYP, suggère qu'un transfert de charge a pu se produire au sein de la molécule.

L'indice de stabilité cinétique (I_{st}) est couramment utilisé pour relier la stabilité cinétique à l'écart HOMO-LUMO. Un faible écart d'énergie (petite valeur de l'indice) indique une

réactivité accrue de la molécule, suggérant une stabilité cinétique plus faible. Cela signifie que la molécule est plus susceptible de participer à des réactions chimiques, car une faible énergie est nécessaire pour exciter un électron de l'orbitale HOMO vers l'orbitale LUMO [62]. Dans notre cas, les indices sont relativement faibles pour les deux fonctionnelles, B3LYP et CAM-B3LYP, avec des valeurs similaires de l'ordre de -0,108 et -0,107 eV respectivement.

L'hyperdureté (Γ) est un concept dérivé de la dureté chimique, visant à quantifier la variation de cette dureté en réponse aux changements de la charge électronique d'une la molécule. Autrement dit, l'hyperdureté mesure la sensibilité de la dureté chimique face à une addition ou une soustraction de charge. Une valeur positive de l'hyperdureté indique une stabilité chimique accrue [63]. Dans cette étude, les valeurs d'hyperdureté ont été évaluées à +2,69 eV pour la méthode B3LYP et à +5,46 eV pour la méthode CAM-B3LYP, ce qui témoigne de la stabilité chimique du composé.

Tableau V. 3. Descripteurs de réactivité globaux calculés pour le composé F2NThcalculés par B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311G (d,p).

Paramètres (eV)	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE	I_P	E_A	χ	P	η	s	ω	Γ	I_{st}
B3LYP	-6,157	-3,071	3,086	6,16	3,07	4,61	-4,61	1,54	0,32	7,88	2,69	-0,108
CAM-B3LYP	-7,564	-1,734	5,830	7,56	1,73	4,65	-4,65	2,92	0,17	4,17	5,46	-0,107

VI.2. Les indices de Fukui :

Les paramètres de réactivité locale les plus couramment utilisés sont les fonctions de Fukui, qui servent principalement à caractériser la réactivité nucléophile et électrophile des entités chimiques. Ces fonctions permettent de décrire le comportement électronique d'un système moléculaire et jouent un rôle primordial dans l'étude de la stéréosélectivité moléculaire [64]. Elles sont définies comme la dérivée de la densité électronique par rapport à la charge, tout en maintenant les positions des noyaux constantes [65]. La fonction générale de Fukui est exprimée comme suit [66] :

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right) v(r) \quad (\text{éq V. 21})$$

Où $\rho(\vec{r})$ désigne la densité électronique, N le nombre d'électrons, et $v(r)$ le potentiel externe généré par le noyau. Afin d'évaluer la réactivité potentielle de chaque atome au sein de la molécule, en attribuant une valeur numérique qui reflète leur capacité à servir de sites réactifs, nous avons employé les fonctions de Fukui. Celles-ci ont été calculées selon les équations suivantes [67] :

$$fk^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (\text{éq V. 22})$$

$$fk^- = qk(N) - qk(N-1) \quad (\text{éq V. 23})$$

$$fk^0 = \frac{qk(N+1) - qk(N-1)}{2} \quad (\text{éq V. 24})$$

Dans ces équations, f_k^+ représente la fonction de Fukui pour une attaque nucléophile, f_k^- pour une attaque électrophile, et f_k^0 pour une attaque radicalaire. Le terme q_k correspond à la charge atomique du $k^{\text{ème}}$ site atomique dans les entités chimiques neutres (N), cationiques (N+1) et anioniques (N-1). À partir des charges orbitales des liaisons naturelles, il a été possible de déterminer les valeurs précises des fonctions de Fukui [68]. Pour approfondir l'étude des indices électrophiles locaux, les indices d'électrophilie globaux (ω) ont été combinés avec les indices de Fukui (f_k^+ , f_k^-) en utilisant les équations suivantes [69] :

$$\omega_k^+ = \omega f_k^+ \rightarrow \text{pour l'attaque nucléophile} \quad (\text{éq V. 25})$$

$$\omega_k^- = \omega f_k^- \rightarrow \text{pour l'attaque électrophile} \quad (\text{éq V. 26})$$

Les résultats des fonctions de Fukui pour les atomes de la molécule étudiée sont présentés dans le **tableau V. 4 (voir Annex)** Les atomes présentant une valeur élevée de la mollesse locale ΔS_k sont particulièrement sensibles aux attaques radicalaires [70]. Pour explorer cette sensibilité, nous avons calculé les valeurs de ce paramètre afin d'identifier les atomes potentiellement exposés à ce type d'interaction. Comme le montre le **tableau V. 4**, les faibles valeurs de la mollesse locale obtenues indiquent une faible possibilité de sites réactifs sensibles aux attaques radicalaires. Cette observation peut être attribuée à la conjugaison du système moléculaire, Ou l'effet mésomère, résultant de la délocalisation électronique, prédomine sur l'effet d'électronégativité, car la conjugaison stabilise les électrons et diminue la réactivité radicalaire. Les électrons sont délocalisés sur plusieurs atomes, rendant les sites moins susceptibles d'être attaqués par des radicaux libres, qui préfèrent attaquer des centres plus réactifs [71]. En conséquence, il est raisonnable de supposer que les atomes de la molécule F₂NTh, sont plus susceptibles d'être attaqués par des espèces électrophiles et nucléophiles. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons calculé des paramètres supplémentaires, essentiels pour confirmer la sensibilité aux attaques électrophiles et nucléophiles et pour prédire les sites réactifs significatifs de la molécule étudiée [72]. Parmi ces paramètres, on retrouve les descripteurs doubles (Δf_k) et multiphiles ($\Delta \omega_k$), qui ont été déterminés à partir des équations suivantes [55] :

$$\Delta f_k = [f_k^+(r) - f_k^-(r)] \quad (\text{éq V. 27})$$

$$\Delta \omega_k = \omega (f_k^+ - f_k^-) = \omega \Delta f_k \quad (\text{éq V. 28})$$

Les valeurs positives de (Δf) et ($\Delta \omega$) confirment le caractère électrophile des sites réactifs au sein de la molécule, ce qui suggère qu'ils sont propices aux attaques nucléophiles. En revanche, les valeurs négatives de ces paramètres indiquent un caractère nucléophile des sites réactifs, favorisant ainsi les attaques électrophiles. Sur la base de cette analyse, les résultats calculés présentés dans le **tableau V. 4** permettent d'identifier les atomes O1, O2, O3, N1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10, C11, C19, et C20 comme les principaux sites nucléophiles. Parallèlement, les atomes S1, F1, F2, N2, N3, C7, C9, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C21, C22, C23, et C24 sont identifiés comme les principaux sites électrophiles, ce qui les rend susceptibles d'être attaqués par des espèces nucléophiles.

VII. Analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire est défini comme l'interaction entre la distribution des charges au sein d'une molécule, comprenant à la fois les électrons et les noyaux, et une charge unitaire positive placée en tout point de l'espace environnant la molécule. Le potentiel électrostatique, qui peut être déterminé expérimentalement via la diffraction des rayons X ou par des méthodes de calcul théorique, constitue l'une des techniques les plus couramment utilisées pour prédire la réactivité des molécules [73]. Il permet de visualiser les régions de la molécule susceptibles de subir des interactions électrophiles ou nucléophiles, en fournissant une représentation claire des zones de densité électronique élevée ou faible. Les sites des réactions électrophiles indiquées par les régions négatives (rouge et jaune) et les réactions nucléophiles sont représentés par les régions positives (bleu). Mathématiquement, le (MEP) peut être exprimé par l'équation suivante [74] :

$$V(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' \quad (\text{éq V. 29})$$

Où Z_A est la charge du noyau situé au point \vec{R}_A , et $\rho(\vec{r}')$ est la densité électronique. Afin d'identifier les sites réactifs susceptibles de subir des attaques électrophiles ou nucléophiles de la molécule étudiée, la carte du potentiel électrostatique (MEP) de la molécule F2NTh est illustrée à la **figure V. 10**. Les valeurs du potentiel électrostatique s'étendent de $-5,342 \cdot 10^{-2}$ et $+5,34 \cdot 10^{-2}$ a.u., reflétant la distribution des charges à la surface de la molécule. Par conséquent, la carte (MEP) montre une gradation des potentiels de la manière suivante : Rouge < Orange < Jaune < Vert < Bleu [75]. Comme le montre la **figure V. 10**, les sites potentiels pour des attaques électrophiles sont localisés sur les atomes d'oxygène O1, O2 et O3, marqués par une couleur allant du rouge et l'orange. Cette coloration indique des régions de potentiel

électrostatique relativement négatif, propices à attirer des réactifs électrophiles. Les régions en bleu, qui correspondent à des zones de potentiel positif, sont principalement localisés sur les atomes d'hydrogène des anneaux phényles. Ces sites sont susceptibles de subir des attaques nucléophiles, étant donné leur déficit en densité électronique. De plus, on observe une couleur jaune qui recouvre les atomes de fluor F1 et F2, indiquant un potentiel électrostatique modérément négatif. Ce phénomène peut être attribué à la formation de liaisons hydrogène avec les atomes de fluor, conférant à ces sites un caractère électroattracteur. Les régions voisines proches de l'atome de soufre montrent un potentiel positif en raison de l'influence des atomes électropositifs environnants, créant ainsi des sites potentiellement réactifs. Ces observations permettent d'identifier les régions de la molécule susceptibles de participer à des interactions intermoléculaires, et fournissent des indices précieux concernant son activité biologique [76].

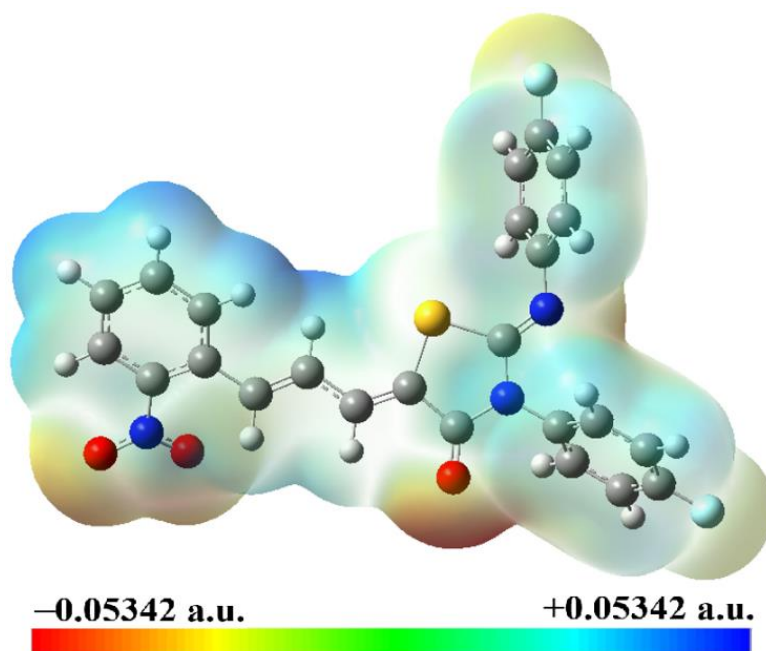


Figure V. 10. Carte MEP du composé F2NTh calculée à l'aide de la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311 G (d,p).

VIII. Analyse de la charge atomique de la population (MPA, NPA, MC5, ESP)

L'analyse des charges atomiques de population est essentielle pour déterminer la répartition de la densité électronique au sein d'une molécule. Cette étude fournit des informations indispensables sur la composition chimique et la structure électronique de la molécule. En calculant les charges atomiques, il est possible de déceler les zones de haute et de basse densité électronique, ce qui permet d'expliquer la réactivité et les propriétés de liaison de la molécule [77].

Le calcul des charges atomiques est fondamental pour l'application des méthodes de chimie quantique aux systèmes moléculaires. Ces charges influencent divers aspects tels que le moment dipolaire, la structure électronique, la polarisabilité moléculaire, ainsi que les propriétés optiques non linéaires et le comportement acido-basique [78]. Parmi les méthodes de calcul, la méthode de Mulliken [79], bien que l'une des plus anciennes et couramment utilisée, présente certaines limitations, notamment en raison de sa dépendance à la base de calcul [80]. En revanche, la méthode d'Analyse de la Population Naturelle (APN) est largement reconnue pour sa fiabilité et sa précision accrues. Cette méthode se distingue par sa capacité à intégrer l'impact de la densité électronique et l'effet de polarisation, offrant ainsi une représentation plus réaliste de la distribution des charges au sein de la molécule [81]. Contrairement à d'autres méthodes, l'APN surmonte les limitations liées à la dépendance à la base de calcul, fournissant des résultats plus cohérents et reproductibles [82]. L'adoption de l'APN dans les études de chimie quantique permet ainsi de mieux appréhender les interactions intermoléculaires et de prédire avec une plus grande précision le comportement des molécules dans divers environnements. L'approche de calcul des charges par la méthode Hirshfeld (MC5) présente un avantage significatif en éliminant le caractère aléatoire associé au choix de la promolécule et en fournissant une répartition des charges plus étendue. En se basant sur la densité électronique de la molécule, cette approche permet d'obtenir une distribution des charges plus précise et cohérente [83]. Cependant, la méthode Hirshfeld n'est pas sans inconvénient, notamment en raison de son coût computationnel élevé. En effet, pour les systèmes de grande taille, le temps de calcul nécessaire peut être considérablement plus prolongé, ce qui limite son application pratique dans certaines situations [84].

La méthode Merz-Kollman (ESP) repose sur le principe d'ajustement des charges atomiques pour reproduire le potentiel électrostatique autour de la molécule. Cette approche permet d'obtenir une correspondance optimale avec le potentiel électrostatique calculé, ainsi que des moments dipolaires précis, ce qui est particulièrement utile pour les études de propriétés électrostatiques et d'interactions intermoléculaires [85]. Cependant, cette méthode présente un inconvénient majeur : sa forte dépendance à l'orientation de la molécule. Cette dépendance peut introduire des variations dans les résultats, rendant parfois l'interprétation moins fiable et réduisant ainsi sa pertinence dans des contextes complexes [86].

En utilisant les descriptions de charges atomiques, nous avons procédé à l'analyse des charges en appliquant la fonctionnelle et base B3LYP/6-311 G (d, p) à des fins comparatives, dans le but de confirmer également le potentiel électrostatique de la molécule-titre, notamment les sites nucléophiles et électrophiles. Les résultats obtenus sont compilés dans le **tableau V. 5**

(Voir Annexe) et schématisés dans la **figure V. 11**. Comme prévu, la majorité des charges négatives se trouvaient sur les atomes d'oxygène (O), azote (N) et fluor (F) à l'exception de N1 du groupement nitro (NO₂), pour les quatre méthodes de calcul des charges atomiques employées. En outre, les régions électrophiles étaient localisées sur les atomes C6, C8, C10, C15, C17, C21 et C23. Les autres atomes de carbones de la molécule titre, ainsi que S1 et N1, présentent des charges positives. De plus, les charges atomiques confirment la présence de liaisons hydrogène significatives (C–H...O) et (C–H...F), telles que celles identifiées dans la section expérimentale, notamment les interactions avec les atomes d'oxygène et de fluor (C21–H21...O2, C21–H21...O3, C24–H24...F1 et C17–H17...F2). Les charges atomiques ont également confirmé les interactions d'empilement π – π se produisant au sein des anneaux aromatiques, telles que visualisées sur la surface MEP, montrent des résultats cohérents avec l'analyse des charges, particulièrement les méthodes MPA et APN, qui ont été ensuite vérifiés par les indices de Fukui. D'après la **figure V. 11**, nous avons remarqué que les modèles les modèles MPA, APN et ESP présentent une distribution atomique semblables, et fournissent des résultats cohérents. Cependant le modèle des charges MC5, a engendré un tracé différent. Ces différences entre les trois modèles de charges MPA, APN et ESP d'une part, et le modèle MC5 d'autre part, résultent des approches distinctes utilisées pour estimer les charges atomiques [87].

De cette étude, on peut conclure que la molécule titre présente un caractère électrophile significatif, comme le confirme également une valeur élevée de l'indice d'électrophilie (ω), estimée à 7,875 eV.

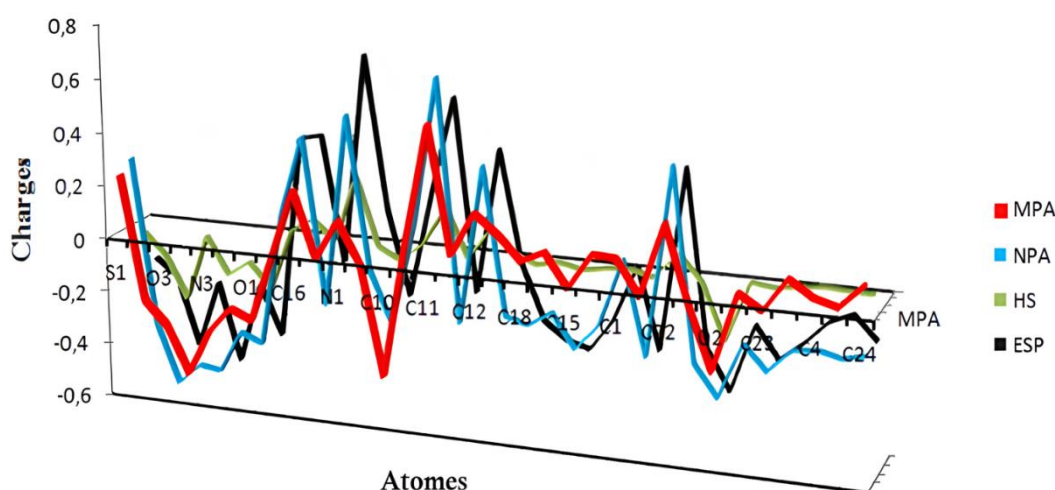


Figure V. 11. Représentation graphique en 3D de l'attribution des charges MPA, ANP, MC5 et ESP aux atomes de F2NTh.

IX. Orbitales naturels de liaison (NBO)

Les charges de population issues des orbitales naturelles de liaison (NBO : pour *Natural Bond Orbital* en anglais) sont un concept fondamental en chimie théorique et en modélisation moléculaire. Elles sont calculées à partir des fonctions d'onde moléculaires obtenues lors d'une analyse de chimie quantique, et permettent de décrire la répartition de la densité électronique au sein de chaque atome constituant une molécule. Ces charges NBO sont dérivées d'une analyse, qui permet de décomposer la densité électronique d'une molécule en termes d'orbitales de liaisons, en tenant compte des interactions intra- et intermoléculaires [88]. Contrairement aux charges atomiques traditionnelles, comme celles obtenues par la méthode de Mulliken, les charges NBO sont calculées en projetant la densité électronique totale d'une molécule sur des orbitales naturelles. Ces orbitales, localisées et représentatives des liaisons chimiques classiques, offrent une description plus fidèle des propriétés chimiques et physiques des molécules, incluant la polarité, les interactions intermoléculaires, et les réactivités chimiques. L'analyse des charges NBO offre également des informations précieuses sur les interactions non-liantes, comme les liaisons hydrogène, les effets de conjugaison et d'hyperconjugaison, ainsi que les transferts de charges électroniques entre les différentes parties d'une molécule [89].

L'analyse NBO a été réalisée à l'aide de NBO 3.1 [90] implémenté dans le programme Gaussian 09, en utilisant la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-311G (d,p) dans le but d'élucider la conjugaison, le transfert de charge, et la délocalisation de la densité électrique au sein de la molécule. Un autre objectif de l'analyse NBO, est de calculer les énergies de stabilisation $E(2)$, où une valeur élevée de $E(2)$ reflète une interaction intense entre les donneurs et les accepteurs d'électrons, ce qui indique une conjugaison plus étendue dans le système [91]. Cette énergie est déterminée à l'aide de l'équation suivante :

$$E(2) = \Delta E_{ij} = qi \frac{(F_{ij})^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad (\text{éq V. 30})$$

Le composé étudié, F₂NTh, inclus quatre cycles aromatiques dotés de liaisons doubles conjuguées. Cette conjugaison est corroborée par les interactions hyper-conjugatives observées entre les orbitales moléculaires des cycles. Ces interactions découlent du chevauchement entre les orbitales liantes $\pi(\text{C-C})$ et les orbitales anti liantes $\pi^*(\text{C-C})$, contribuent de manière significative à la stabilisation énergétique de la molécule. Les valeurs d'énergie de stabilisation allant de 6,23 à 429,95 Kcalmol⁻¹ comme indiqué dans le **tableau V. 6 (voir Annex)**, soulignent l'importance de ces réactions. Les orbitales liantes $\pi(\text{C-C})$

agissent comme donneurs d'électrons, tandis que les orbitales anti liantes $\pi^*(C-C)$ jouent le rôle d'accepteurs.

Les transitions $n \rightarrow \pi^*$ impliquent des doublets non liants situés sur les hétéroatomes, qui se déplacent vers des orbitales anti liantes π^* . Ces transitions sont fréquentes dans les composés contenant des hétéroatomes. Dans le cas de notre molécule F2NTh, la présence d'hétéroatomes, tels que l'azote (N), le soufre (S) et l'oxygène (O), qui possèdent des doublets non liants, engendre le type de transitions électroniques de type $n \rightarrow \pi^*$. Les énergies de stabilisation résultant des interactions entre ces doublets non liants (n) sur les atomes donneurs (N1, N2, N3 pour l'azote, S1 pour le soufre, et O1, O2, O3 pour l'oxygène) et les orbitales anti liantes accepteurs (N5–C19, C14–C20, O3–C16, N5–C19, N12–O36). Ces énergies de stabilisation sont généralement plus élevées que celles associées aux interactions de type $\pi \rightarrow \pi^*$, ce qui souligne l'importance des transitions $n \rightarrow \pi^*$ dans la stabilisation globale de la molécule. Selon les résultats présentés dans le **tableau V. 6**, l'interaction la plus significative est marquée par une très forte énergie de stabilisation de 429,95 kcal/mol. Cette interaction se produit entre l'orbitale anti liante $\pi^*(C30-C41)$ en tant que donneur et l'orbitale anti liante $\pi^*(C43-C45)$ en tant qu'accepteur. Cette observation suggère une interaction particulièrement puissante entre les deux orbitales anti-liantes, indiquant probablement une délocalisation étendue de la densité électronique au sein du système. En conclusion, les résultats obtenus confirment une conjugaison étendue dans la molécule F2NTh, entraînant un transfert de charge intramoléculaire notable et renforçant la stabilité globale du composé.

X. Propriétés thermodynamiques

En utilisant la DFT, il est possible de calculer les grandeurs thermodynamiques clés telles que l'énergie libre de Gibbs, l'enthalpie, l'entropie, et les capacités thermiques, en tenant compte des effets quantiques au niveau atomique. Ces calculs sont basés sur les fréquences harmoniques obtenues à partir des structures géométriques optimisées de la molécule, permettant ainsi une évaluation précise des contributions vibratoires, électroniques, et rotatives aux propriétés thermodynamiques à différentes températures.

Le calcul théorique des propriétés thermodynamiques du composé F2NTh à 298,15 K a été effectué en se basant sur les fréquences harmoniques prédites. Les paramètres thermodynamiques calculés incluent l'énergie vibratoire du point zéro, les constantes de rotation, les températures de rotation, l'énergie thermique, la capacité thermique à volume constant (C_v), l'enthalpie et l'énergie libre de Gibbs. L'énergie vibratoire du point zéro représente l'énergie minimale que possède la molécule en raison de ses vibrations, même à

température absolue nulle. Les constantes et les températures de rotation sont des indicateurs de la manière dont la molécule tourne autour de ses axes de rotation sans déformation interne, influençant ainsi ses propriétés rotatives [92]. Les corrections thermiques, quant à elles, permettent de prendre en compte les effets de la température sur les différentes formes d'énergie de la molécule, offrant ainsi une vue complète des contributions thermiques aux énergies interne, enthalpique et libre. Les valeurs théoriques obtenues en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP combinées avec la base 6-311G (d,p) sont présentées dans le **tableau V.7 (voir Annexe)** Les résultats montrent que les valeurs obtenues à partir des deux fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP sont généralement proches, à l'exception de quelques différences notables. Une divergence est observée dans les valeurs de la capacité thermique à volume constant (C_v), où la fonctionnelle B3LYP donne une valeur de 105,120 Cal.mol⁻¹.K⁻¹, tandis que la CAM-B3LYP produit une valeur inférieure de 86,025 Cal.mol⁻¹.K⁻¹. Cette différence peut être attribuée à la manière dont ces deux fonctionnelles traitent les effets de corrélation électronique et de polarisation dans les calculs thermodynamiques [93]. Une autre différence significative est apparente dans les valeurs d'entropie (S), avec B3LYP fournissant une valeur de 186,170 Cal.mol⁻¹.K⁻¹ contre 157,273 Cal.mol⁻¹.K⁻¹ pour CAM-B3LYP. Ces variations indiquent que les deux fonctionnelles, bien qu'étroitement liées, peuvent présenter des comportements différents lorsqu'elles sont appliquées à des systèmes complexes ou à des calculs thermodynamiques sensibles. Les fonctions thermodynamiques, notamment l'entropie (S), la capacité thermique à pression constante (C_p), et la variation d'enthalpie ($\Delta H = H_T - H_0$), ont été calculés sur une gamme de température allant de 100 à 1000 K. Ces résultats, détaillés dans le **tableau V.8 (voir Annexe)**, fournissent un aperçu complet des comportements thermodynamiques du composé étudié sur une large plage de conditions thermiques. Les données collectées révèlent une tendance claire : les capacités thermiques, les entropies et les enthalpies augmentent de manière cohérente avec l'élévation de la température. Cette tendance, mise en évidence dans le **tableau V. 8**, souligne également que les résultats obtenus à l'aide des fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP suivent une évolution similaire. Cependant, il est remarquable que les valeurs calculées avec la B3LYP sont systématiquement supérieures à celles obtenues avec la CAM-B3LYP. Ces résultats sont particulièrement significatifs pour prédire les orientations des réactions chimiques en conformité avec la seconde loi de la thermodynamique. En effet, la compréhension des propriétés thermodynamiques selon la température est essentielle pour prévoir la faisabilité et la direction des réactions chimiques [94, 95]. La **figure V. 12** montre l'évolution des paramètres thermodynamiques calculés en fonction de la température. Il

convient de noter que les mêmes tracés ont été obtenus pour les deux fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311 G (d,p).

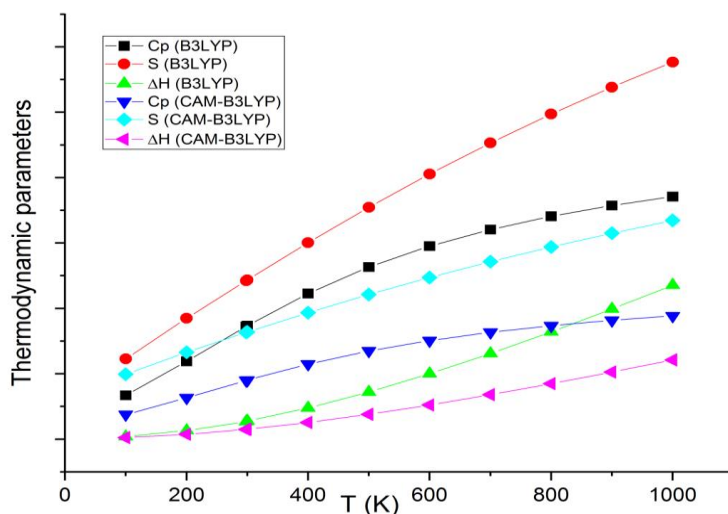


Figure V. 12. Courbe d'évolution des propriétés thermodynamiques de F2NTh en fonction de la température en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP/ 6-311 G (d,p).

XI. Conclusion

Dans ce chapitre une combinaison d'analyses a été effectuées, incluant la surface de Hirshfeld et les tracés d'empreintes digitales, les densités d'isosurface RDG, permettant de quantifier les interactions intermoléculaires dans la structure cristalline. Ces analyses ont révélé des contacts étroits tels que O···H, N···H et H···H, dont la signature est clairement identifiable dans les tracés d'empreintes digitales. Les deux études complémentaires ont démontré que la structure du F2NTh est stabilisée par diverses interactions intermoléculaires, notamment des liaisons C–H···O et C–H···N, ainsi que par la présence d'une faible interaction π – π , contribuant ainsi à une stabilité supplémentaire du réseau moléculaire. De plus, les calculs des énergies d'interaction des paires moléculaires ont permis d'évaluer la force de chaque interaction et de confirmer l'importance des interactions faibles dans la stabilisation globale de la molécule.

Une exploration approfondie des propriétés électroniques a également été réalisée. Nous avons analysé les caractéristiques électriques de la molécule et identifié les interactions de transfert de charge fonctionnelles grâce à l'ensemble de base 6-311G (d,p). Une carte de potentiel électrostatique moléculaire, nous a permis de mettre en évidence des zones électrophiles et nucléophiles : les atomes d'hydrogène étant associés à des régions électropositives et les atomes d'oxygène à des régions électronégatives. Ces observations confirment l'existence d'interactions intermoléculaires au sein de la structure étudiée.

La valeur de l'écart énergétique HOMO-LUMO détectée a permis de déduire la réactivité chimique et la stabilité cinétique du composé, tout en identifiant les interactions potentielles de transfert de charge. Par ailleurs, les calculs de charges moléculaires effectués par différentes méthodes ont permis de localiser précisément les sites électrophiles et nucléophiles, confirmant les résultats obtenus par l'analyse des fonctions de Fukui.

Enfin, l'étude des orbitales NBO (Natural Bond Orbitals) a permis de caractériser les interactions de transfert de charge intramoléculaires et d'évaluer la délocalisation électronique, soulignant leur rôle dans la stabilité de la molécule. D'autres analyses ont été réalisés pour enrichir cette étude, l'étude des paramètres thermodynamiques, telles que l'enthalpie, l'énergie libre de Gibbs et l'entropie.

Ces résultats ont enrichi notre compréhension globale de la structure et des propriétés du composé F₂NTh, offrant ainsi une base solide pour des études futures, notamment dans le cadre d'applications potentielles en chimie des matériaux et en sciences biomoléculaires.

Références

- [1] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *Theoretica Chimica Acta* 44 (1977) 129–138, <https://doi.org/10.1007/BF00549096>.
- [2] L. J. Barbour, "Comprehensive Supramolecular Chemistry II", Elsevier, 2017.
- [3] S. Suda, A. Tateno, D. Nakane, T. Akitsu, Hirshfeld Surface Analysis for Investigation of Intermolecular Interaction of Molecular Crystals, *Int. J. Org. Chem.* 13 (2023) 57, <https://doi.org/10.4236/ijoc.2023.132006>.
- [4] 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>.
- [5] Y. Megrouss, S. Yahiaoui, N. Boukabcha, M. Azayez, S.A. Kaas, A. Chouaih, M. Drissi, In-depth Hirshfeld Surface Analysis, Interaction Energy, Molecular Docking, and DFT Investigations of Electronic Properties of 2,4-dimethyl-1-nitrobenzene, *J. Turk. Chem. Soc., Sect. A: Chem.* 11 (2024) 491–508, <https://doi.org/10.18596/jotcsa.1259444>.
- [6] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *J. Cryst. Eng. Comm.* 11 (2009) 19–32, <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [7] K. Toubal, N. Boukabcha, Ö. 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 (Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(2-ethoxyphenyl)-2-thioxo-thiazolidin-4-one (ARNO), *J. Mol. Struct.* 1147 (2017) 569–581, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.102>.
- [8] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *J. Theoret. Chim. Acta.* 44 (1977) 129–138, <https://doi.org/10.1007/BF00549096>.
- [9] R. Arulraj, S. Sivakumar, K. Rajkumar, J.P. Jasinski, M. Kaur, A. Thiruvalluvar, Synthesis, crystal structure, DFT calculations and Hirshfeld surface analysis of 3-chloro-3-methyl-r(2),c(6)-bis(p-methoxyphenyl)piperidin-4-one, *J. Chem. Crystallogr.* 50 (2020) 41–51, <https://doi.org/10.1007/s10870-018-0759-6>.
- [10] J.J. McKinnon, F.P.A. Fabbiani, M.A. Spackman, Comparison of Polymorphic Molecular Crystal Structures through Hirshfeld Surface Analysis, *Crystal Growth & Design* 7 (2007) 755–769, <https://doi.org/10.1021/cg060773k>.
- [11] H. Wang, H. Xiao, N. Liu, B. Zhang, Q. Shi, Three New Compounds Derived from Nitrofurantoin: X-Ray Structures and Hirshfeld Surface Analyses, *Open J. Inorg. Chem.* 5 (2015) 63, <https://doi.org/10.4236/ojic.2015.53008>.

- [12] Surface Properties Crystal Explorer, (n.d). <https://crystalexplorer.net/docs/manual/isosurfaces/properties/> (accessed September 8, 2023).
- [13] Y.O. Bhola, B.N. Socha, S.B. Pandya, R.P. Dubey, M.K. Patel, Molecular structure, DFT studies, Hirshfeld surface analysis, energy frameworks, and molecular docking studies of novel (E)-1-(4-chlorophenyl)-5-methyl-N'-((3-methyl-5-phenoxy-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene)-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazide, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 692 (2019) 83–93, <https://doi.org/10.1080/15421406.2020.1721946>.
- [14] J.J. Koenderink, A.J. van Doorn, Surface shape and curvature scales, *Image Vision Comput.* 10 (1992) 557–564, [https://doi.org/10.1016/0262-8856\(92\)90076-F](https://doi.org/10.1016/0262-8856(92)90076-F).
- [15] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley, 1997. <https://doi.org/10.1002/3527606173>.
- [16] Ž.B. Milanović, D.S. Dimić, E.H. Avdović, D.A. Milenković, J.D. Marković, O.R. Klisurić, S.R. Trifunović, Z.S. Marković, Synthesis and comprehensive spectroscopic (X-ray, NMR, FTIR, UV–Vis), quantum chemical and molecular docking investigation of 3-acetyl-4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate, *J. Mol. Struct.* 1225 (2021) 129256, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129256>.
- [17] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals, *Cryst Eng Comm* 4 (2002) 378–392.
- [18] G. Saleh, C. Gatti, L. LoPresti, Non-covalent interaction via the reduced density gradient: independent atom model vs experimental multipolar electron densities, *J. Comput. Theor. Chem.* 998 (2012) 148–163, <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.07.014>.
- [19] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, *J. Chem. Commun.* (2007) 3814–3816, <https://doi.org/10.1039/B704980C>.
- [20] 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.* (2022) 1–16, <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2134373>.
- [21] M. Asad, M.N. Arshad, A. Mahmood, S. Nazreen, M.M. Alam, A.M. Asiri, K.A. Al-Amry, H.M. Marwani, T.R. Sobahi, T. n., M.M., Comprehensive studies of spiropyrrolidines towards spectroscopic characterization, X-ray diffraction, Hirshfeld surface and DFT computations, *J. Mol. Struct.* (2023) 134872, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134872>.

- [22] B. Xu, J. Deng, X. Ding, J. Sun, J.Z. Liu, Van der Waals force-induced intralayer ferroelectric-to-antiferroelectric transition via interlayer sliding in bilayer group-IV monochalcogenides, *npj Comput. Mater.* (2022) 1–9, <https://doi.org/10.1038/s41524-022-00724-8>.
- [23] C. Chiter, A. Bouchama, T.N. Mouas, H. Allal, M. Yahiaoui, I. Warad, A. Zarrouk, A. Djedouani, Synthesis, crystal structure, spectroscopic and Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, DFT computations and antibacterial activity of new asymmetrical azines, *J. Mol. Struct.* (2020) 128376, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128376>.
- [24] 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>.
- [25] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* (2012) 33, 580–592, <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [26] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.* (1996) 14, 33–38, [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5).
- [27] A. Demirpolat, F. Akman, A.S. Kazachenko, An experimental and theoretical study on essential oil of *Aethionema sancakense*: characterization, molecular properties and RDG analysis, *Molecules* 27 (2022) 6129, <https://doi.org/10.3390/molecules27186129>.
- [28] 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 DFT approach, *J. Mol. Struct.* 1222 (2020) 128952 <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128952>.
- [29] 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>.
- [30] Atkins, Peter William, Julio De Paula, and James Keeler, *Atkins' Physical Chemistry*, Oxford University Press, 2023.
- [31] Z.X. Zhao, X. Wang, A Novel Strategy for Comprehensive Estimation of Lattice Energy, Bulk Modulus, Chemical Hardness and Electronic Polarizability of ANB8-N Binary Inorganic Crystals, *Crystals* 13 (2023) 668. <https://doi.org/10.3390/cryst13040668>.
- [32] R.L. Marchese Robinson, D. Geatches, C. Morris, R. Mackenzie, A.G.P. Maloney, K.J.

- Roberts, A. Moldovan, E. Chow, K. Pencheva, D.R.M. Vatvani, Evaluation of Force-Field Calculations of Lattice Energies on a Large Public Dataset, Assessment of Pharmaceutical Relevance, and Comparison to Density Functional Theory, *J. Chem. Inf. Model.* 59 (2019) 4778–4792, <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00601>.
- [33] H.D.B. Jenkins, H.K. Roobottom, J. Passmore, L. Glasser, Relationships among Ionic Lattice Energies, Molecular (Formula Unit) Volumes, and Thermochemical Radii, *Inorg. Chem.* 38 (1999) 3609–3620, <https://doi.org/10.1021/ic9812961>.
- [34] A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces* (2nd ed.), Oxford University Press, 2013.
- [35] R.S. Mulliken, The Interpretation of Band Spectra Part III. Electron Quantum Numbers and States of Molecules and Their Atoms, *Rev. Mod. Phys.* 4 (1932) 1–86, <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.4.1>.
- [36] J.E. Jones, S. Chapman, On the determination of molecular fields. — I. From the variation of the viscosity of a gas with temperature, *Proc. R. Soc. Lond. A* 106 (1924) 441–462, <https://doi.org/10.1098/rspa.1924.0081>.
- [37] A. Herpin, Polarization forces in [ionic] crystals. Les forces de polarisabilité dans les cristaux, *J. Phys. Radium* 14 (1953) 611–620, <https://doi.org/10.1051/jphysrad:019530014011061100>.
- [38] J.S. Galsin, Chapter 4 - Bonding in Solids, in: J.S. Galsin (Ed.), *Solid State Physics*, Academic Press, pp. 69–91 (2019). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817103-5.00004-9>.
- [39] L.S. Braga, D.H.S. Leal, K. Kuca, T.C. Ramalho, Perspectives on the Role of the Frontier Effective-for-Reaction Molecular Orbital (FERMO) in the Study of Chemical Reactivity: An Updated Review, *Curr. Org. Chem.* 24 (2020) 314–331, <https://doi.org/10.2174/1385272824666200204121044>.
- [40] Y. Tao, L. Han, Y. Han, Z. Liu, A combined experimental and theoretical analysis on molecular structure and vibrational spectra of 2,4-dihydroxybenzoic acid, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 137 (2015) 1078–1085. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.151>.
- [41] W.B. Davis, W.A. Svec, M.A. Ratner, M.R. Wasielewski, Molecular-wire behaviour in p-phenylenevinylene oligomers, *Nature* 396 (1998) 60–63.
- [42] N. Günay, H. Pir, D. Avcı, Y. Atalay, NLO and NBO Analysis of Sarcosine-Maleic Acid by Using HF and B3LYP Calculations, *J. Chem.* 2013 (2012) e712130. <https://doi.org/10.1155/2013/712130>.
- [43] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press,

Oxford, New York, **1994**.

[44] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* 1976, Willey and Sons, London. (**1982**).

[45] 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.* (**2021**) 130589. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130589>.

[46] F. El-Kalai, E.B. Çmar, C.-H. Lai, S. Daoui, T. Chelfi, M. Allali, N. Dege, K. Karrouchi, N. Benchat, Synthesis, spectroscopy, crystal structure, TGA/DTA study, DFT and molecular docking investigations of (E)-4-(4-methylbenzyl)-6-styrylpyridazin-3(2H)-one, *J. Mol. Struct.* (**2021**) 129435. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129435>.

[47] B.J. Powell, T. Baruah, N. Bernstein, K. Brake, R.H. McKenzie, P. Meredith, M.R. Pederson, A first-principles density-functional calculation of the electronic and vibrational structure of the key melanin monomers, *J. Chem. Phys.* (**2004**) 8608–8615. <https://doi.org/10.1063/1.1690758>.

[48] P. Thanikaivelan, V. Subramanian, J. Raghava Rao, B. Unni Nair, Application of quantum chemical descriptor in quantitative structure activity and structure property relationship, *J. Chem. Phys. Lett.* (**2000**) 59–70. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00488-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00488-7).

[49] R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, A. Krallafa, Molecular Structure, FT-IR, NMR (¹³C/¹H), UV-Vis Spectroscopy and DFT Calculations on (2Z, 5Z)-3-N'(4-Methoxy phenyl)-2-N'(4-methoxyphenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene) thiazolidin-4-one, *S. Afr. J. Chem.* (**2019**) 176–188. <https://doi.org/10.17159/0379-4350/2019/v72a23>.

[50] 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 DFT approach, *J. Mol. Struct.* (**2020**) 128952, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128952>.

[51] F. El-Kalai, E. B. Çmar, C.-H. Lai, S. Daoui, T. Chelfi, M. Allali, N. Dege, K. Karrouchi, N. Benchat, Synthesis, spectroscopy, crystal structure, TGA/DTA study, DFT and molecular

- docking investigations of (E)-4-(4-methylbenzyl)-6-styrylpyridazin-3(2H)-one, *J. Mol. Struct.* 1228 (2021) 129435, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129435>.
- [52] M. Momeni, H. YousefiMashhour, M.M. Kalantarian, New approaches to consider electrical properties, band gaps and rate capability of same-structured cathode materials using density of states diagrams: Layered oxides as a case study, *J. Alloys Compd.* 787 (2019) 738–743, <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.02.155>.
- [53] N.M. O’boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langner, cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.* 29 (2008) 839–845, <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>.
- [54] C. Ramírez-Martínez, L.A. Zárate-Hernández, R.L. Camacho-Mendoza, S. González-Montiel, A. Meneses-Viveros, J. Cruz-Borbolla. The use of global and local reactivity descriptors of conceptual DFT to describe toxicity of benzoic acid derivatives, *Comput. Theor. Chem.* 1226 (2023) 114211, <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114211>.
- [55] 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-PhenylAcetamide, *Polycycl. Aromat. Compd.* (2022) 1–22, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2158882>.
- [56] Global Descriptive Tools — *Chem Tools 0.0 documentation*, (n.d.). https://chemtools.org/sci_doc_globaltool.html (accessed September 14, 2023).
- [57] M.S. Thippeswamy, L. Naik, C.V. Maridevarmath, G.H. Malimath, A comprehensive studies on photophysical and electrochemical properties of novel D- π -A thiophene substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives for optoelectronic applications: A computational and experimental approach, *Chem. Phys.* 550 (2021) 111301. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2021.111301>.
- [58] J.E. Jones, S. Chapman, On the determination of molecular fields. I. From the variation of the viscosity of a gas with temperature, *Proc. R. Soc. Lond. A* 106 (1997) 441–462. <https://doi.org/10.1098/rspa.1924.0081>.
- [59] 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>.
- [60] 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>.
- [61] R.G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley, 1997, <https://doi.org/10.1002/3527606173>.

- [62] I. Nazmul, M.V. Putz, *Conceptual Density Functional Theory and Its Applications in the Chemical Domain*, **2018**, <https://doi.org/10.1201/b22471>.
- [63] R. Rahmani, F. Perveen, N. Benhalima, A. Djafri, N. Khelloul, A. Chouaih, A. Djafri, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, FTIR, NMR and UV–visible spectral investigations, theoretical calculations, topological analysis, chemical stability, and molecular docking study on novel bioactive compound: the 5-(5-nitro furan-2-ylmethylene), 3-N-(2-methoxy phenyl), 2-N'-(2-methoxyphenyl) imino thiazolidin-4-one, *Polycycl. Aromat. Compd.* 43:5 (**2023**) 4685–4706, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2094971>.
- [64] J. Reeda, V.S., B. Jothy, V. Vibrational spectroscopic, quantum computational (DFT), reactivity (ELF, LOL and Fukui), molecular docking studies and molecular dynamic simulation on (6-methoxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl) methyl morpholine-4-carbodithioate, *J. Mol. Liq.* 371 (**2023**) 121147, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.1211473>.
- [65] M.A.S. Sakr, F.F. Sherbiny, A.-A.Sh. El-Etrawy, Hydrazone-based materials; DFT, TD-DFT, NBO analysis, Fukui function, MESP analysis, and solar cell applications, *J. Fluoresc.* 32 (**2022**) 1857–1871, <https://doi.org/10.1007/s10895-022-03000-6>.
- [66] Ö. Tamer, M.H. Bhatti, U. Yunus, D. Avcı, Y. Atalay, M. Nadeem, S.R. Shah, M. Helliwell, Structural, spectroscopic, nonlinear optical and electronic properties of calcium N phthaloylglycinate: A combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1125 (**2016**) 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.084>.
- [67] R.S. Mulliken, Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I, *Journal of Chemical Physics* 23 (**1955**) 1833–1840. <https://doi.org/10.1063/1.1740588>.
- [68] C.C. Ersanli, G. Kaya Kantar, S. Şaşmaz, Crystallographic, spectroscopic (FTIR and NMR) and quantum computational calculation studies on bis(2-methoxy-4-((E)-prop-1-enyl) phenyl) oxalate, *J. Mol. Struct.* 1143 (2017) 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.032>.
- [69] A.-S. Badran, M.A. Ibrahim, Synthesis, spectral characterization, DFT and *in silico* ADME studies of the novel pyrido[1,2-a] benzimidazoles and pyrazolo[3,4-b] pyridines, *J. Mol. Struct.* 1274 (**2023**) 134454. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134454>.
- [70] P. Bultinck, C. Van Alsenoy, P.W. Ayers, R. Carbó-Dorca, Critical analysis and extension of the Hirshfeld atoms in molecules, *Journal of Chemical Physics* 126 (**2007**) 144111. <https://doi.org/10.1063/1.2715563>.
- [71] P. W. Ayers, W. Yang, *Density Functional Theory, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, p. 571, (**2003**).

- [72] E. Sigfridsson, U. Ryde, Comparison of methods for deriving atomic charges from the electrostatic potential and moments, *J. Comput. Chem.* 19 (1998) 377–395. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199803\)19:4<377::AID-JCC1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199803)19:4<377::AID-JCC1>3.0.CO;2-P).
- [73] M. Drissi, Y. Megrouss, N. Benhalima, R. Rahmani, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Theoretical and Experimental Electrostatic Potential around the m-Nitrophenol Molecule, *Molecules* 20:3 (2015) 4042–4054. <https://doi.org/10.3390/molecules20034042>.
- [74] D. Shin, Y. Jung. Molecular electrostatic potential as a general and versatile indicator for electronic substituent effects: Statistical analysis and applications. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 24 (44) (2022). <https://doi.org/10.1039/D2CP03244A>.
- [75] G.L. Hofacker, P. Politzer, D.G. Truhlar, *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, Plenum Press, New York and London, 1981. 472 pages, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* 86 (1982) 872–873. <https://doi.org/10.1002/bbpc.19820860925>.
- [76] G. Durgadevi, V. Arjunan, S. Thirunarayanan, M.K. Marchewka, S. Mohan, Structure, electronic, spectroscopic and reactivity investigations of pharmacologically active compound 1-acetyl-3-indolecarboxaldehyde – An experimental and theoretical approach, *J. Mol. Struct.* 1164 (2018) 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.045>.
- [77] R.G. Parr, W. Yang, Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049–4050. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [78] M. Yahya, N. Seferoğlu, G. Kaplan, Y. Nural, A. Barsella, Z. Seferoğlu, Synthesis, nonlinear optical properties, photophysical, and theoretical studies of azodye bearing coumarin-thiophene, *J. Mol. Struct.* 1273 (2023) 134257. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134257>.
- [79] R. Satheeshkumar, K. Prabha, K.N. Vennila, K. Sayin, E. Güney, W. Kaminsky, R. Acevedo, Spectroscopic (FT-IR, NMR, single crystal XRD) and DFT studies including FMO, Mulliken charges, and Hirshfeld surface analysis, molecular docking and ADME analyses of 2-amino-4'-fluorobenzophenone (FAB), *J. Mol. Struct.* 1267 (2022) 133552. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133552>.
- [80] J.J. Philips, M.A. Hudspeth, P.M. Browne, J.E. Peralta, Basis set dependence of atomic spin populations, *Chem. Phys. Lett.* 495 (2010) 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2010.06.046>.
- [81] R. Yankova, I. Tankov, NLO response as a function of structural water presence: A comparative experimental (UV-vis) and DFT (structural, NPA, MEP) study on

- Cs₂Ni(SeO₄)₂•4H₂O and Cs₂Ni(SeO₄)₂, *J. Mol. Struct.* 1224 (2021) 129047. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129047>.
- [82] R. Jawaria, F. Fareed, I. Shafiq, U. Hani, N. Khalid, M. Imran, N. Raza, Exploration of key electronic and optical nonlinearity properties of synthesized salicylaldehyde-based compounds via quantum chemical approach, *Opt. Quantum Electron.* 55 (2023) 1–20. <https://doi.org/10.1007/s11082-023-05494-1>.
- [83] L. P., M. van Z., E. V.-M., T. V., P. B., P.W. A., F. H.-Z., Constrained iterative Hirshfeld charges: A variational approach, *PubMed* (2022). <https://doi.org/10.1063/5.0089466>.
- [84] A.V. Marenich, S.V. Jerome, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Charge Model 5: An Extension of Hirshfeld Population Analysis for the Accurate Description of Molecular Interactions in Gaseous and Condensed Phases, *J. Chem. Theory Comput.* 8 (2012) 527–541. <https://doi.org/10.1021/ct200866d>.
- [85] F. Martin, H. Zipse, Charge distribution in the water molecule—A comparison of methods, *J. Comput. Chem.* 26 (2005) 97–105. <https://doi.org/10.1002/jcc.20157>.
- [86] O. Fizer, M. Fizer, V. Sidey, Y. Studenyak, R. Mariychuk, Benchmark of different charges for prediction of the partitioning coefficient through the hydrophilic/lipophilic index, *J. Mol. Model.* 24 (2018) 141. <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3692-x>.
- [87] C. Cárdenas, N. Rabi, P.W. Ayers, C. Morell, P. Jaramillo, P. Fuentealba, Chemical Reactivity Descriptors for Ambiphilic Reagents: Dual Descriptor, Local Hypersoftness, and Electrostatic Potential, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 8660–8667. <https://doi.org/10.1021/jp902792n>.
- [88] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, Li, X., Hratchian, H. P. Izmaylov, A. F. Bloino, J. Zheng, G. Sonnenberg, J. L. Hada, M. & Fox, D. J. (2004). *Gaussian 03, Revision D.01* [Software]. Gaussian, Inc. <https://gaussian.com/>
- [89] K. Parimala, Experimental and computational study on the spectroscopic approach, hyperpolarizabilities, NBO analysis, ADMET studies, and in-silico ligand-protein docking of 2,4,6-trifluoro-5-chloro pyrimidine, *Polycyclic Aromat. Compd.* 43 (2023) 1–21. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2270122>.
- [90] NBO 3.0 Program Manual, (n.d.). <http://www.ccl.net/cca/software/MS-WIN95-NT/mopac6/nbo.htm>.
- [91] F. Weinhold, C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2012.
- [92] G. Herzberg, *Molecular Spectra and Molecular Structure: I. Spectra of Diatomic*

Molecules, D. Van Nostrand Company, **1966**.

[93] P. Verma, D.G. Truhlar, Status and Challenges of Density Functional Theory, *Trends Chem.* **2** (2020) 302–318. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.02.005>.

[94] 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-yloxy-methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl] sulfanylacetate, *J. Polycycl. Aromat. Compd.*, **43:3** (2023) 2152–2176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.

[95] M. Kour, S. Kumar, A. Feddag, S. Andotra, A. Chouaih, V.K. Gupta, R. Kant, S.K. Pandey, Synthesis, characterization, single crystal X-ray and DFT analysis of disubstituted phosphorodithioates, *J. Mol. Struct.*, **1157** (2018) 708–715. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.103>.

Chapitre VI :
Relation structure- activité : activité
biologique et application ONL du
composé C₂₄H₁₅O₃N₃F₂S

I. Introduction

Les molécules organiques, en tant que matériaux polyvalents et modulables, offrent un potentiel remarquable pour une vaste gamme d'applications dans les domaines scientifiques et technologiques. Ce chapitre explore les opportunités offertes par le composé F2NTh dans deux secteurs particulièrement prometteurs : l'optique non linéaire et la biologie. Chacun de ces domaines présente des perspectives captivantes pour l'utilisation innovante de ces composés chimiques.

Dans un premier temps, nous examinerons les principes fondamentaux de l'optique non linéaire, en mettant en lumière ses avantages et ses applications potentielles dans les technologies optiques avancées. Nous nous intéresserons ensuite à l'influence de la structure moléculaire, notamment à travers les concepts de polarisabilité et d'hyperpolarisabilité, pour mieux comprendre les interactions entre lumière et systèmes moléculaires.

Dans la deuxième partie, nous explorerons les applications biologiques des molécules organiques, en mettant l'accent sur les nouvelles perspectives qu'elles ouvrent dans la recherche biomédicale et les applications thérapeutiques. En conjuguant ces deux approches, ce chapitre illustre le potentiel innovant et la polyvalence du composé F2NTh, tout en offrant un aperçu des futures avancées possibles dans ces domaines en pleine évolution.

II. Effets optiques non linéaires

L'optique est une branche de l'électromagnétisme, traitant des oscillations des champs électriques et magnétiques. Dans l'étude réalisée sur la molécule F2NTh, nous nous sommes concentrés uniquement sur le « champ électrique » car nos matériaux ne possèdent pas de propriétés magnétiques. Ainsi, une onde lumineuse sera considérée comme une oscillation du champ électrique qui varie en fonction du temps et de l'espace, ce qui correspond à une onde progressive. Le domaine de l'optique s'étend des longueurs d'onde de l'ultraviolet (UV) à l'infrarouge lointain, englobant l'ultraviolet, le visible et l'infrarouge (environ 10 nm à 1000 μ m) [1].

II.1. Aspects importants et propriétés de l'optique non linéaire

Dans l'optique non linéaire, plusieurs propriétés clés sont essentielles pour comprendre comment les matériaux réagissent sous l'effet d'une lumière intense. Ces propriétés incluent la polarisation, polarisabilité (α), le moment dipolaire (μ), la première hyperpolarisabilité (β), la seconde hyperpolarisabilité (γ), la troisième hyperpolarisabilité $\gamma^{(3)}$, et la quatrième hyperpolarisabilité $\gamma^{(4)}$. Autres aspects importants en optique non linéaire qui peuvent être pertinents pour des applications et des recherches spécifiques seront cités parallèlement

II.1.1. Polarisation et l'optique non linéaire

La polarisation correspond à la densité volumique des dipôles induits au sein d'un matériau. Dans le cadre de l'optique linéaire classique, la polarisation induite $P^{\vec{}}$ d'un système matériel varie de manière linéaire en fonction de l'intensité du champ électrique $E^{\vec{}}$. La propagation de la lumière dans un milieu transparent est régie par les propriétés diélectriques de ce dernier, et la réponse microscopique au champ électromagnétique est décrite par la polarisation.

$$P^{\vec{}} = \alpha E^{\vec{}} \text{ (éq VI. 1)}$$

Avec α la polarisabilité linéaire.

Lorsqu'un matériau est soumis à un champ électrique externe, il induit une déformation des nuages électroniques, créant une polarisation du matériau. Si la polarisation est faible, la réponse reste proportionnelle au champ, et la fréquence de la lumière incidente et sortante reste identique, conformément à l'optique linéaire (OL) [2]. Toutefois, sous un champ électrique intense, comme celui d'un laser [3], les déformations électroniques génèrent des dipôles oscillants, provoquant l'émission d'un rayonnement secondaire qui interagit avec la lumière incidente. Ce phénomène modifie la fréquence de la lumière et affecte la polarisation du matériau, entrant dans le cadre de l'optique non linéaire (ONL), qui traite des phénomènes résultant des modifications des propriétés optiques sous une lumière intense [4].

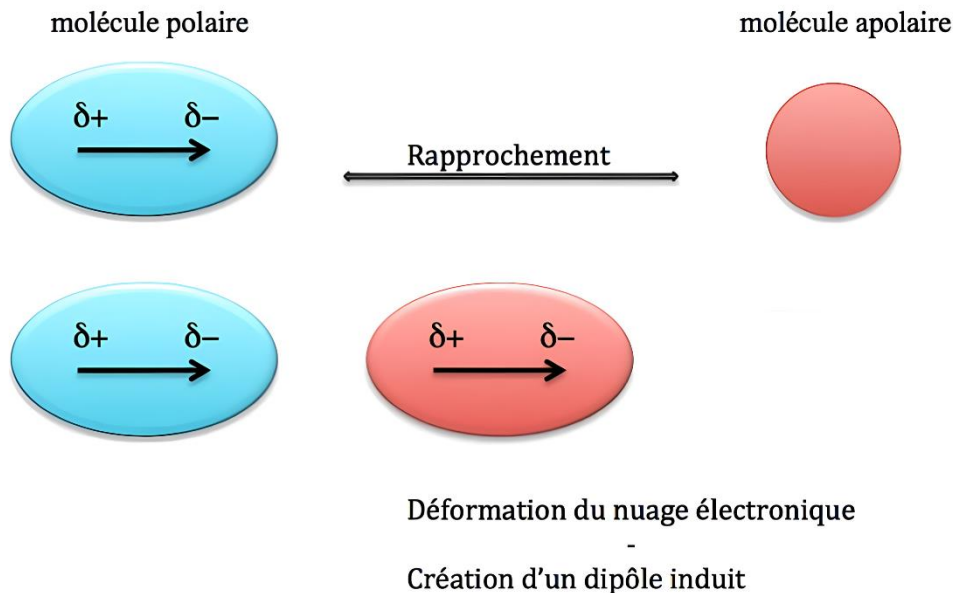


Figure VI. 1. Effet du champ électrique E sur la déformation du nuage électronique par interaction de Debye.

II.1.2. Polarisabilité

La polarisabilité quantifie la capacité d'un système à former un moment dipolaire électrique en réponse à un champ électrique appliqué. C'est une propriété clé qui caractérise la réponse optique d'un matériau et est directement liée à l'indice de réfraction du matériau. La polarisabilité est essentielle pour déterminer comment un matériau réagit à un champ électrique, ce qui est fondamental pour de nombreuses applications optiques [5].

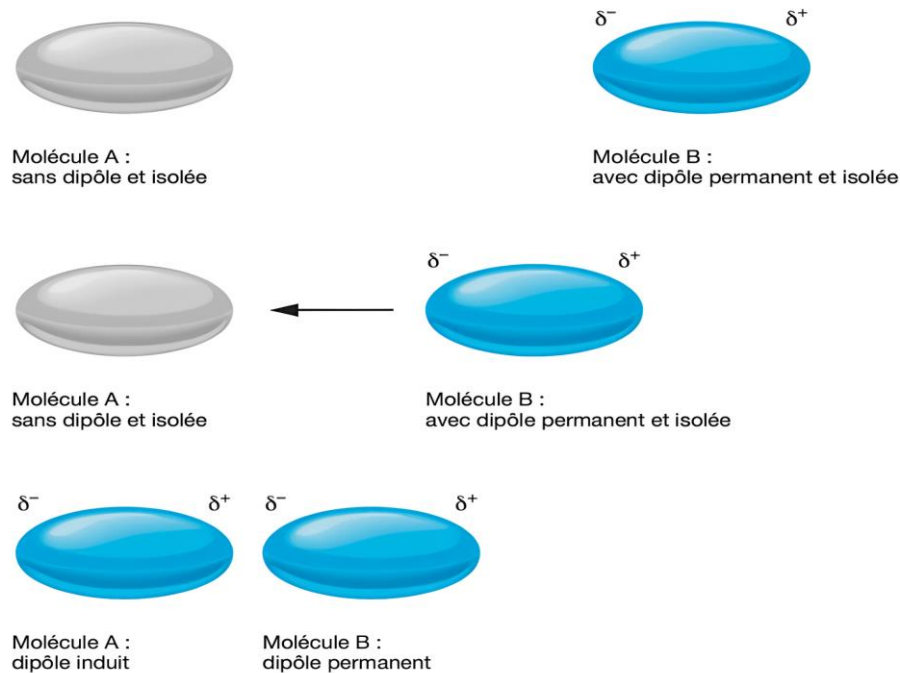


Figure VI. 2. Image illustrant la polarisabilité d'une molécule non polaire.

II.1.3. Moment dipolaire

Le moment dipolaire est une mesure de la séparation des charges électriques positives et négatives dans un système. Il est défini comme le produit de la charge et du déplacement entre les charges. Dans le contexte de l'optique non linéaire, le moment dipolaire joue un rôle déterminant en influençant la réponse d'un matériau à un champ électrique. Il est fondamental pour comprendre le comportement des molécules et des matériaux lorsqu'ils sont exposés à un champ électrique externe [6].

II.1.4. Première hyperpolarisabilité

La première hyperpolarisabilité mesure l'efficacité d'un matériau à produire une réponse optique non linéaire au carré du champ électrique. Elle quantifie la capacité du matériau à générer une polarisation proportionnelle au carré de l'intensité du champ lumineux, comme dans la génération de la seconde harmonique. C'est une propriété non linéaire du

second ordre, cruciale pour l'étude des matériaux optiques non linéaires [7]. Elle est souvent exprimée par un paramètre noté β (ou β_{xyz} avec x, y, et z représentant les directions spatiales).

II.1.5. Seconde hyperpolarisabilité

La seconde hyperpolarisabilité décrit l'efficacité d'un matériau à générer une réponse optique non linéaire en fonction du cube du champ électrique. Elle quantifie la capacité du matériau à produire des effets optiques non linéaires du troisième ordre. Cette propriété est essentielle pour comprendre les interactions optiques complexes, comme les effets de mélange de fréquences [8]. La seconde hyperpolarisabilité est souvent représentée par un paramètre γ (ou $\gamma_{i,j,k,l}$, où les indices i,j,k,l, indiquent les directions spatiales dans lesquelles la réponse est mesurée).

II.1.6. Troisième hyperpolarisabilité

La troisième hyperpolarisabilité mesure la réponse d'un matériau aux effets optiques non linéaires d'ordre supérieur, liés à des termes d'intensité du champ électrique encore plus élevés. Elle permet de comprendre les effets optiques non linéaires du quatrième ordre et au-delà, jouant un rôle clé dans des phénomènes comme l'auto-focalisation et la génération de nouvelles fréquences dans les matériaux non linéaires [9].

II.1.7. Quatrième hyperpolarisabilité

La quatrième hyperpolarisabilité décrit la réponse d'un matériau aux effets optiques non linéaires de quatrième ordre, proportionnelle à la quatrième puissance du champ électrique. Elle est essentielle pour comprendre des phénomènes comme la génération de quatrièmes harmoniques, les interactions optiques complexes à haute intensité, et la génération de troisième harmonique (THG). Représentée sous une forme tensorielle ($\delta_{ijklmnop}$), elle caractérise les interactions entre la matière et les champs électromagnétiques dans différentes directions. Cette propriété englobe également des effets multiphotoniques, tels que l'absorption ou l'émission de plusieurs photons, et la réponse Kerr de second ordre, qui modifie l'indice de réfraction en fonction de l'intensité lumineuse. Elle est exprimée sous une forme tensorielle comme $\delta_{ijklmnop}$, où les indices i,j,k,...,p indiquent les directions spatiales ou les composantes du champ électrique dans lesquelles la réponse non linéaire est mesurée [10].

II.1.8. Coefficient de non linéarité

Le coefficient de non-linéarité mesure l'intensité de la réponse non linéaire d'un matériau à un champ électrique appliqué. Il est utilisé pour caractériser la capacité d'un matériau à générer des effets optiques non linéaires, tels que la génération de seconde harmonique (SHG), la génération de troisième harmonique (THG), ou l'effet Kerr. Il varie en fonction de la nature

du matériau, de sa structure électronique, et des conditions expérimentales, comme la longueur d'onde et l'intensité de la lumière incidente [11].

II.1.9. Doublage de fréquence

Le doublage de fréquence, connue en tant que la génération de seconde harmonique (SHG), est un phénomène non linéaire du second ordre qui fait intervenir la susceptibilité non linéaire d'ordre 2. Il consiste à générer une onde de pulsation double (2ω) à partir d'un rayonnement incident à la pulsation ω . Son principe est schématisé sur la figure 3. Lorsque deux ondes de fréquence ω_1 et ω_2 traversent un milieu non linéaire, il peut se former une onde de fréquence $\omega_3 = \omega_1 + \omega_2$ à la sortie de ce milieu. Si $\omega_1 = \omega_2$ l'onde émise ω_3 a alors une fréquence de 2ω et est dite de seconde harmonique [12].

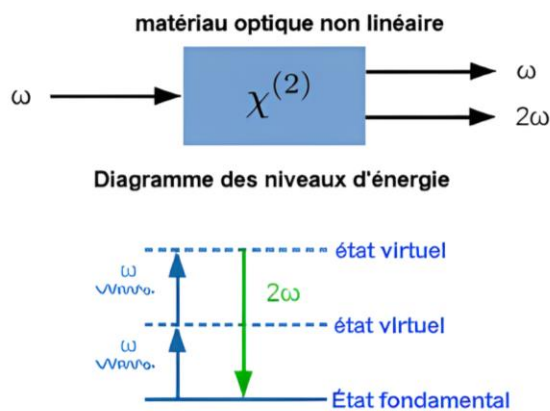


Figure VI. 3. Représentation schématique du principe de génération de seconde harmonique.

II.2. Différences clés entre l'optique non linéaire et l'optique linéaire

L'optique linéaire repose sur le principe que la réponse d'un milieu à une excitation lumineuse est proportionnelle à l'intensité de la lumière incidente. En d'autres termes, les propriétés du matériau, comme l'indice de réfraction, restent constantes et indépendantes de l'intensité du champ lumineux appliqué [13]. Ce comportement est décrit par les équations de Maxwell dans le domaine linéaire, où les superpositions des ondes lumineuses se combinent sans modification de leur fréquence ou de leur phase. Les phénomènes observés en optique linéaire incluent la réflexion, la réfraction, la diffraction, et l'interférence de la lumière. Ces effets sont bien compris et prédictibles dans le cadre d'intensités lumineuses modérées. Les systèmes optiques linéaires sont utilisés dans des applications courantes telles que les lentilles, les prismes, et les réseaux de diffraction, qui exploitent les interactions lumineuses sans altération du spectre lumineux [14]. La réponse d'un matériau à un champ électrique \mathbf{E} est

décrite par la polarisation \mathbf{P} , qui est proportionnelle au champ électrique à travers la susceptibilité électrique $\chi^{(1)}$:

$$\mathbf{P} = \epsilon_0 \chi^{(1)} \mathbf{E} \quad (\text{éq VI. 2})$$

Où ϵ_0 est la permittivité du vide.

En revanche, l'optique non linéaire traite des interactions lumière-matière où la réponse du milieu n'est plus proportionnelle à l'intensité lumineuse. Dans ces conditions, des effets tels que la génération de nouvelles fréquences, l'amplification de certaines longueurs d'onde, et la modification dynamique des propriétés optiques du matériau deviennent prépondérants. Ce comportement non linéaire apparaît généralement sous l'influence de champs lumineux intenses, comme ceux produits par des lasers de haute puissance. L'optique non linéaire, englobe une gamme de phénomènes complexes et souvent contre-intuitifs, tels que la génération de seconde harmonique (HGS), l'effet Kerr, le mélange à quatre ondes, et la modulation de fréquence. Par exemple, dans la génération de seconde harmonique, deux photons d'une même fréquence interagissent dans un milieu non linéaire pour produire un photon à une fréquence double. Ces effets permettent le développement de dispositifs avancés comme les lasers à femtosecondes, les convertisseurs de fréquence, et les amplificateurs paramétriques optiques. L'optique non linéaire, se manifeste lorsque l'intensité lumineuse est suffisamment élevée pour induire des effets qui dépendent de manière non linéaire du champ électrique [15]. Dans ce cas, la polarisation \mathbf{P} est décrite par une série de termes non linéaires additionnels, incluant la susceptibilité non linéaire de second ordre $\chi^{(2)}$ et de troisième ordre $\chi^{(3)}$:

$$P = \epsilon_0 (\chi^{(1)} E + \chi^{(2)} E^2 + \chi^{(3)} E^3 + \dots) \quad (\text{éq VI. 3})$$

Le **tableau VI. 1** résume les principales distinctions entre l'optique linéaire et non linéaire, illustrant les différences dans leur traitement des interactions lumineuses et dans les applications pratiques.

Tableau VI. 1. Différences majeures entre l'optique linéaire et non linéaire.

Aspect	Optique linéaire	Optique non linéaire
Définition	Étude des interactions lumineuses où la réponse du matériau est proportionnelle à l'intensité lumineuse.	Étude des interactions lumineuses où la réponse du matériau dépend de l'intensité lumineuse de manière non proportionnelle.
Réponse du matériau	Linéaire, ou la polarisation induite est proportionnelle au champ électrique appliqué [16].	Non linéaire, ou la polarisation induite dépend de termes non linéaires du champ électrique.
Équations	L'équation de propagation est linéaire, les équations de Maxwell sont linéaires en termes de champs électriques.	L'équation de propagation inclut des termes non linéaires, les équations de Maxwell deviennent non linéaires.
Dispositifs	Lentilles, prismes, réseaux de diffraction.	Lasers à femtosecondes, amplificateurs paramétriques, convertisseurs de fréquence.
Effets optiques	Réflexion, réfraction, dispersion, absorption.	Effets de génération de seconde harmonique, mélange de fréquences, génération d'impulsions ultracourtes [17].
Applications	Imagerie optique, systèmes de visualisation, correction de l'optique.	Communications optiques, Spectroscopie non linéaire [18].
Intensité de la lumière	Faible, les effets sont indépendants de l'intensité.	Élevée, les effets dépendent fortement de l'intensité lumineuse.
Comportement du matériau	Comportement prévisible et stable pour des intensités lumineuses faibles.	Comportement complexe et non linéaire qui peut changer de manière significative avec l'intensité lumineuse.
Interactions	Relativement simple, les interactions peuvent être	Complexe, les interactions nécessitent des modèles non linéaires et peuvent

	décrites par des modèles linéaires.	engendrer de nouveaux phénomènes.
Polarisation	$P = \epsilon_0 \chi^{(1)} E$	$P = \epsilon_0 (\chi^{(1)} E + \chi^{(2)} E^2 + \chi^{(3)} E^3 + \dots)$

II.3. Analyse ONL

Les molécules organiques substituées par des atomes de fluor dans leur structure constituent une classe de matériaux très importante. Ces substitutions peuvent modifier de manière significative les propriétés et la réactivité du composé organique. La forte électronégativité du fluor entraîne une polarisation électronique considérable au sein de la molécule étudiée F2NTh. Plus précisément, la présence de deux atomes de fluor se traduit par un moment dipolaire important, donnant lieu à une distribution inégale des charges électriques. Cette polarité peut également influencer les paramètres de polarisabilité et d'hyperpolarisabilité, rendant la molécule plus sensible aux variations du champ électrique. Les méthodes de calcul théorique se sont avérées utiles pour prédire la polarisation et l'hyperpolarisation, évitant ainsi le processus expérimental coûteux, nécessaire à la mesure des propriétés optiques non linéaires (ONL). L'estimation du moment dipolaire total (μ), de la polarisation moyenne (α) et des première et deuxième hyperpolarisations (β et γ) permet de mieux comprendre la relation entre la structure moléculaire et les propriétés ONL [19]. Récemment, les molécules organiques avec des électrons π conjugués ont fait l'objet d'une attention considérable en raison de leurs applications éventuelles en tant que matériaux optiques non linéaires. Une molécule dont le moment dipolaire, la polarisabilité et l'hyperpolarisabilité sont élevés est plus active dans l'ONL. L'expansion de la série de Taylor a été utilisée pour calculer l'énergie totale (E) du matériau en présence d'un champ électrique intense [21]. L'équation suivante fournit l'énergie totale :

$$E(F) = E(0) - u_i F_i - \frac{1}{2!} \alpha_{ij} F_i F_j - \frac{1}{3!} \beta_{ij} F_i F_j F_k - \frac{1}{4!} \gamma_{ijkl} F_i F_j F_k F_l \quad (\text{éq VI. 4})$$

- Les indices (i,j,k,l) : Les différentes composantes du système de coordonnées cartésiennes (x,y,z) .
- $E(0)$: L'énergie du composé en l'absence d'un champ électrique externe F.
- μ_i : Le moment dipolaire électrique.
- F_i : La $i^{\text{ème}}$ composante cartésienne du champ électrique appliqué.

Le moment dipolaire moléculaire (μ), la polarisation moyenne $\langle \alpha \rangle$, l'anisotropie de la polarisation $\Delta\alpha$ et les hyperpolarisabilités de premier et de second ordre (β et γ) ont été calculés à l'aide des équations suivantes :

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (\text{éq VI. 5})$$

$$\langle \alpha \rangle = 1/3 (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (\text{éq VI. 6})$$

$$\Delta\alpha = 2^{-1/2} \left((\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xx}^2 \right)^{1/2} \quad (\text{éq VI. 7})$$

$$\beta_{tot} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (\text{éq VI. 8})$$

Où :

$$\beta_x = (\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz}) \quad (\text{éq VI. 9})$$

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

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

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{5} [\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})] \quad (\text{éq VI. 12})$$

- α , β et γ : La polarisabilité moyenne linéaire et les hyperpolarisabilités du premier et du second ordre respectivement.
- μ : Le moment dipolaire moléculaire.
- $\langle \alpha \rangle$: La polarisabilité moyenne.
- $\Delta\alpha$: L'anisotropie de la polarisabilité.

Les valeurs de la polarisabilité (α) et des première et deuxième hyperpolarisabilités (β_{tot} , γ) sont indiquées en unités atomiques (a.u.), les valeurs calculées ont donc été converties en unités électrostatiques (esu) (α : 1 a.u = 0.148×10^{-24} esu, β : 1 a.u = 8.639×10^{-33} esu, et pour γ : 1 a.u = 5.037×10^{-40} esu).

Le moment dipolaire, propriété fondamentale d'un composé, fournit des informations clés sur les interactions intermoléculaires, notamment les interactions dipôle-dipôle non liées. Il peut être déterminé à l'aide de l'équation suivante :

$$u = \sqrt{u_x^2 + u_y^2 + u_z^2} \quad (\text{éq VI. 13})$$

II.3.1. Propriétés statiques de l'ONL

Les valeurs des paramètres ONL ont été prédites à l'aide des fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP en utilisant la de base 6-311 G (d, p), et les résultats sont rassemblés dans le **tableau VI. 2 (voir Annexe)** Le moment dipolaire d'une molécule est une caractéristique essentielle décrivant le mouvement de la charge à travers les molécules [22]. Les valeurs calculées du moment dipolaire (μ) sont de 4,93 et 5,09 Debye obtenues avec les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, respectivement. La direction du vecteur du moment dipolaire diffère selon les centres de charge positifs et négatifs. Pour la molécule titre F2NTh, cette direction est montrée dans la **figure VI. 3**. Comme on peut le voir, le vecteur est dirigé du fluoro-phényle (anneau 2) vers le nitro-phényle (anneau 1), ce qui confirme le transfert de charge discuté ci-dessus. Comme le montre le **tableau VI. 2**, les valeurs prédites finales de $\langle \alpha \rangle$ sont 56,232 et 53,143 $\times 10^{-24}$ esu par B3LYP et CAM-B3LYP, respectivement. Pour β_{tot} , les deux fonctionnelles donnent des valeurs prédites de 28,0 et 13,4 $\times 10^{-30}$ esu. D'après les résultats ci-dessus, nous avons remarqué que les valeurs théoriques calculées (β_{tot}) pour F2NTh en utilisant les deux niveaux de théorie sont beaucoup plus élevées que celles de l'urée, qui est considérée comme une molécule prototype utilisée dans l'étude des propriétés ONL des systèmes moléculaires [23]. De plus, pour évaluer la non-linéarité d'ordre supérieur de la molécule étudiée, les valeurs de la seconde hyperpolarisabilité statique (γ) ont été calculées. Les deux valeurs : 244,98 et 137,47 $\times 10^{-36}$ esu obtenues par B3LYP et CAM-B3LYP, respectivement, sont assez différentes. Cependant, celle obtenue avec la fonction B3LYP est assez importante. Par conséquent, les résultats ci-dessus servent à valider le fort comportement ONL du composé titre.

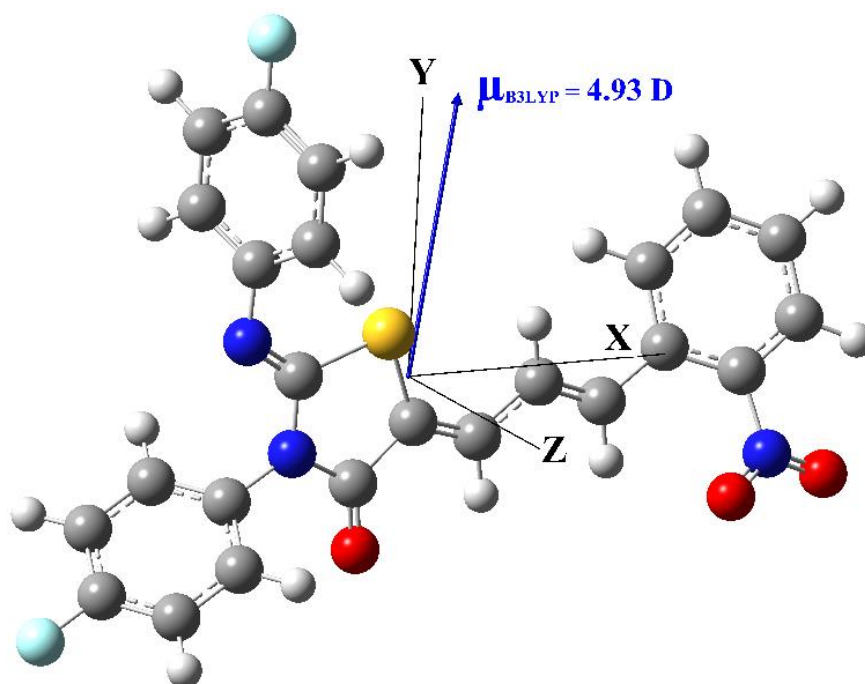


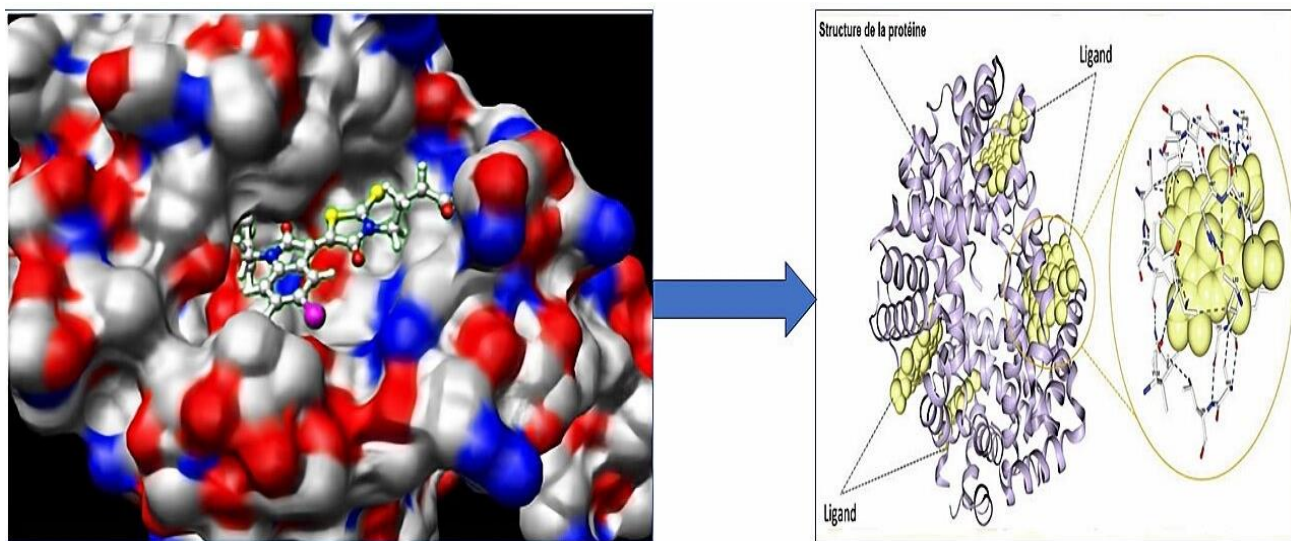
Figure VI. 4. Direction du moment dipolaire du composé F2NTh.

II.3.2. Propriétés ONL dynamiques

De nos jours, les composés présentant des réponses non linéaires optiques (ONL) accrues en fonction de la fréquence suscitent un grand intérêt pour les dispositifs photoniques. Dans cette section, nous avons effectué des calculs dépendant de la fréquence pour notre composé afin de mieux décrire son activité ONL en utilisant les deux fonctionnelles B3LYP et CAM- B3LYP. Les résultats correspondants sont rassemblés dans le **tableau VI. 3 (voir Annexe)**. Il est de notoriété que, les hyperpolarizabilités dépendantes de la fréquence comprennent la prédiction de l'effet électro-optique de Pockels (EP), qui correspond à $\alpha(\omega, \omega)$ et $\beta_{||}(\omega, \omega, 0)$, et le phénomène de génération de seconde harmonique (GSH), qui correspond à $\beta_{||}(2\omega, \omega, 0)$ à $\omega = 911,3$ nm. De même, l'effet dc-Kerr (effet Kerr électro-optique quadratique) et dc-GSH sont associés à $\gamma_{||}(\omega, \omega, 0, 0)$ et $\gamma_{||}(2\omega, \omega, \omega, 0)$. En utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, les valeurs $\alpha(\omega, \omega)$ sont respectivement de 59,928 et $55,687 \times 10^{-24}$ esu. Comme on peut le voir dans le **tableau VI. 3**, les composantes du tenseur de polarisation dynamique ont des valeurs presque similaires, ce qui permet d'avoir une valeur par B3LYP plus proche de celle par CAM-B3LYP. La réponse ONL du troisième ordre, exprimée par l'hyperpolarisabilité du deuxième ordre, est également prédite à 911,3 nm, ce qui inclut l'effet électro-optique dc-Kerr (EOKE) et la génération de seconde harmonique induite par le champ électrique (EFISHG). La valeur la plus importante de $\gamma_{||}(2\omega, \omega, \omega, 0)$ ($56,281.5 \times 10^{-36}$ esu) est obtenue par la fonctionnelle B3LYP.

III. Analyse de l'activité biologique via l'amarrage (Docking) moléculaire

L'amarrage moléculaire (en anglais Molecular docking) est une technique de modélisation informatique qui vise à prédire la structure des complexes formés par l'interaction de deux ou plusieurs molécules. Il est particulièrement utilisé pour déterminer les structures tridimensionnelles optimales des molécules en interaction, telles que les protéines, les acides nucléiques, les glucides, et les lipides [24]. En générant des structures candidates plausibles, le docking permet d'identifier les orientations préférées des molécules en interaction, grâce à des méthodes de classement basées sur des fonctions de notation. Ces prédictions sont essentielles pour comprendre les interactions biologiques clés, comme celles entre les médicaments et leurs cibles protéiques. Le docking moléculaire prédit non seulement la position relative des molécules, mais également la force et le type du signal résultant de leur interaction, comme l'agonisme ou l'antagonisme. Il est largement utilisé pour anticiper comment des médicaments potentiels se lieront à leurs cibles, en évaluant l'affinité et l'activité des petites molécules candidates. Le principal objectif est d'obtenir une conformation optimisée qui minimise l'énergie libre du système entier, en ajustant à la fois la protéine et le ligand [25].



(a)

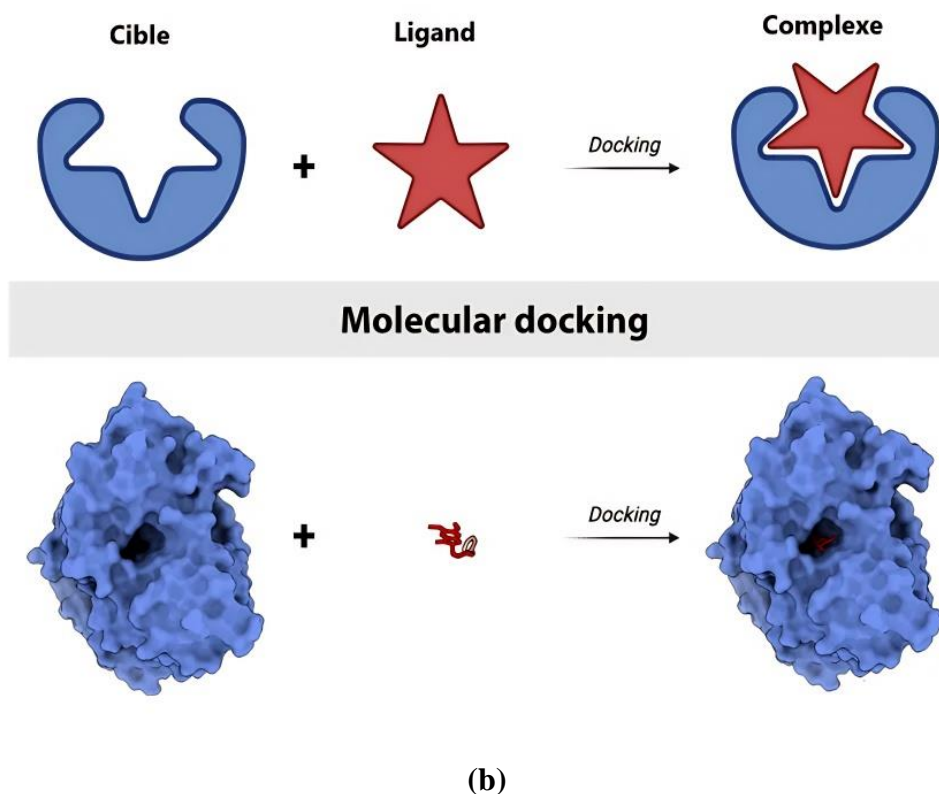


Figure VI. 5. (a) Image représentant l'amarrage moléculaire d'un ligand à un récepteur protéique pour produire un complexe (b) Schéma de présentation de la méthode docking.

III.1. Principes du Docking Moléculaire

➤ *Interaction Ligand-Récepteur*

Le docking moléculaire repose sur l'idée que le ligand se lie à un site actif spécifique sur la cible biologique. L'objectif est de prédire l'orientation, la conformation et l'affinité du ligand lorsqu'il interagit avec la cible.

➤ *Recherche de Conformations Optimales*

Le ligand peut adopter plusieurs conformations lorsqu'il interagit avec la cible. Le docking explore différentes conformations du ligand et cherche celle qui présente l'énergie d'interaction la plus faible, correspondant à la liaison la plus stable.

➤ *Affinité de Liaison*

L'affinité de liaison est une mesure de la force de l'interaction entre un ligand et sa cible. Le docking moléculaire vise à prédire cette affinité en identifiant la meilleure pose (conformation et orientation) du ligand dans le site de liaison de la cible. Les scores de docking sont utilisés pour évaluer et classer ces poses, cherchant à corrélérer ces derniers avec les affinités expérimentales [26].

➤ *Énergie Libre*

La minimisation de l'énergie libre est cruciale pour déterminer la stabilité de l'interaction entre les molécules. Une énergie libre plus basse indique une liaison plus stable, ce qui est souhaitable pour les interactions médicament-cible. Le docking tente d'identifier la conformation qui minimise cette énergie, optimisant ainsi la stabilité du complexe formé [27].

➤ *Méthodes de Scoring*

Les méthodes de scoring évaluent les poses des ligands en fonction de critères définis, tels que les interactions énergétiques et la compatibilité géométrique. Le processus de docking consiste à générer plusieurs poses, les noter, puis sélectionner celles qui présentent les scores les plus favorables. Une fois les différentes conformations générées, une fonction de scoring est utilisée pour évaluer leur qualité. Cette fonction attribue une valeur d'énergie à chaque pose du ligand, en tenant compte des forces de van der Waals, des interactions électrostatiques, des liaisons hydrogène, et d'autres facteurs physico-chimiques [27].

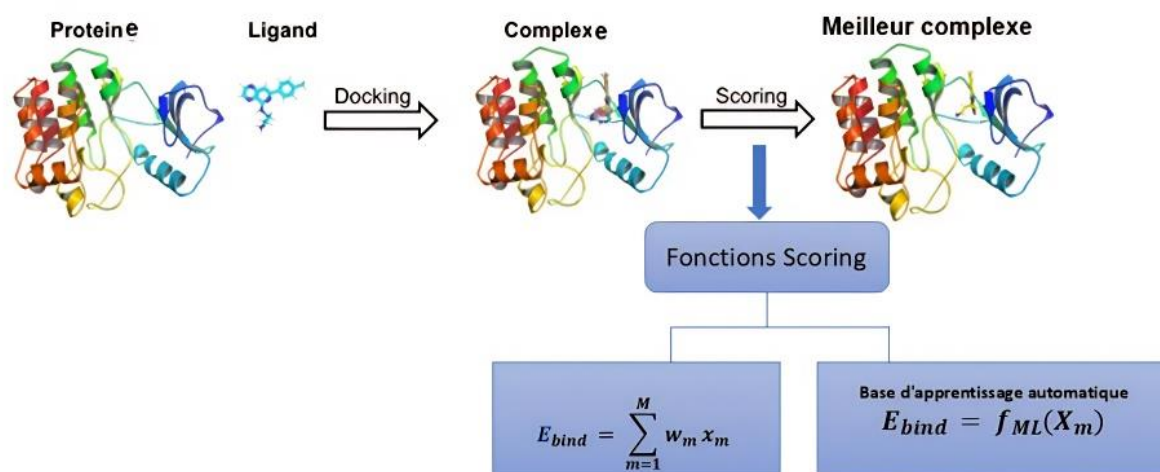


Figure VI. 6. Modélisation et Scoring des interactions protéine-ligand : vers le complexe idéal.

III.2. Types de Docking

➤ *Docking Rigide*

Suppose que la structure du ligand et de la cible reste rigide pendant l'interaction. Ce type est plus rapide mais moins précis car il ne prend pas en compte les changements de conformation et peut ne pas refléter la réalité des systèmes biologiques flexibles [28].

➤ **Docking Flexible**

Permet des mouvements et des ajustements dans les conformations du ligand, de la cible, ou des deux, pour simuler plus fidèlement les interactions naturelles. Bien que plus précis et permet de capturer une gamme plus réaliste d'interactions, il est aussi plus complexe et demande plus de ressources computationnelles [29].

III.3. Programmes utilisés pour le docking moléculaire

➤ **AutoDock et AutoDock Vina**

Très populaires pour leur efficacité et leur flexibilité, ces outils permettent à la fois le docking rigide et flexible. Aussi AutoDock Vina améliore la vitesse et la précision par rapport à son prédécesseur [30].

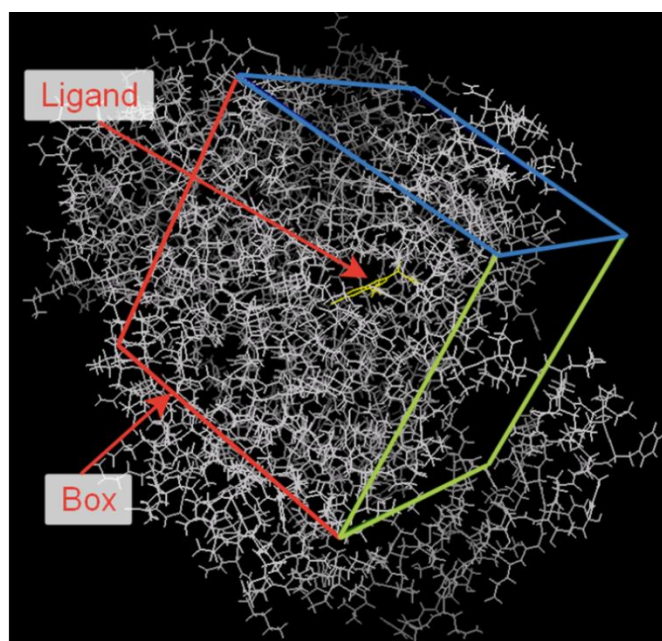


Figure VI. 7. Box d'interaction site actif de la protéine-ligand en utilisant le programme Autodock.

➤ **Schrödinger (Glide)**

Un autre logiciel largement utilisé pour le docking moléculaire, reconnu pour sa précision dans la modélisation des interactions ligand-protéine grâce à ses algorithmes sophistiqués de scoring et d'optimisation [31].

➤ **MOE (Molecular Operating Environment)**

Un logiciel polyvalent qui propose des outils pour le docking moléculaire, mais aussi pour la chimie computationnelle et la bio-informatique. Il permet le docking flexible et rigide, et intègre des outils pour la visualisation 3D et la manipulation de molécules [32].

➤ ***FlexX***

Un logiciel de docking rapide et efficace, qui fragmente les ligands et les ajuste dans le site actif pour trouver les meilleures interactions. Il permet un ajustement flexible des ligands dans les cavités de la protéine [33].

➤ ***Discovery Studio (BIOVIA)***

Ce logiciel spécialisé dans le docking moléculaire et la conception de médicaments assistée par ordinateur (CADD). Il propose une gamme d'outils pour modéliser, simuler et visualiser les interactions moléculaires. Discovery Studio inclut plusieurs méthodes de docking, y compris des approches rigides et flexibles pour l'interaction ligand-récepteur. Il fournit aussi diverses fonctions de scoring pour évaluer l'affinité de liaison et la stabilité des complexes ligand-récepteur. Permet une visualisation 3D avancée des poses de docking et des interactions moléculaires complexes, offrant une interface interactive pour explorer les résultats [34].

III.4. Applications du docking moléculaire

Le docking moléculaire trouve des applications variées dans plusieurs domaines de la recherche scientifique, en particulier dans la conception de médicaments, la biologie structurale, et la découverte de nouveaux ligands. Voici une présentation scientifique des principales applications :

III.4.1. Conception de médicaments

Le docking moléculaire est une méthode clé dans la conception de médicaments, permettant d'identifier des molécules candidates par criblage virtuel et évaluation via des fonctions de scoring. Il prédit la pose d'un ligand sur une cible thérapeutique, fournissant des informations sur son mode de liaison et son orientation. Ces données servent à concevoir des analogues plus puissants et sélectifs pour améliorer l'efficacité des composés thérapeutiques [35].

III.4.2. Biologie structurale

Dans le cadre de la biologie structurale, le docking moléculaire permet de mieux comprendre les interactions moléculaires à l'échelle atomique. Cette technique offre une vision précise des mécanismes de liaison entre une molécule (ligand) et sa cible biologique, contribuant à la compréhension des processus biologiques fondamentaux.

III.4.3. Découverte de nouveaux ligands

Le docking moléculaire joue un rôle clé dans la découverte de nouveaux composés bioactifs. En explorant les interactions potentielles entre des ligands et des cibles protéiques, cette méthode permet de découvrir des molécules inédites présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

III.4.4. Bioremédiation (remédiation environnementale)

Le docking moléculaire s'applique également à la bioremédiation, où il peut être utilisé pour prédire quels polluants peuvent être dégradés par des enzymes spécifiques. L'amarrage des ligands aux enzymes permet de comprendre les interactions potentielles et de sélectionner des polluants pour une dégradation enzymatique efficace [36].

III.5. Investigation *In silico* des propriétés du F2NTh

Dans cette section, nous entreprendrons une étude théorique utilisant le docking moléculaire pour évaluer l'activité antagoniste de Mcl-1 (myeloidcell leukemia-1), une protéine impliquée dans la régulation de l'apoptose. Mcl-1 est souvent sur-exprimée dans divers types de cancers, ce qui confère aux cellules cancéreuses une résistance accrue à la mort programmée, constituant ainsi un obstacle majeur dans le traitement des tumeurs. L'inhibition de Mcl-1 représente donc une stratégie prometteuse pour rétablir l'apoptose et induire la mort des cellules cancéreuses résistantes. Une analyse prédictive de la toxicité du ligand F2NTh sera également réalisée pour évaluer son potentiel thérapeutique.

III.5.1. Analyse prédictive de la toxicité du F2NTh

Dans le domaine de la conception de médicaments, il est crucial d'évaluer la toxicité de la structure chimique proposée. Les modèles de toxicité *in silico* offrent une méthode avancée pour prédire les effets toxiques potentiels des composés chimiques, surpassant ainsi les approches classiques de toxicité *in vitro* et *in vivo* en termes de rapidité et de réduction des coûts. Cette approche intégrative permet d'anticiper les risques toxicologiques dès les premières étapes du développement des médicaments. Les modèles de toxicité *in silico* utilisent des algorithmes d'apprentissage automatique et des bases de données toxicologiques pour identifier des motifs récurrents dans les structures chimiques et prédire leur potentiel toxique. Ces modèles reposent sur l'intégration de multiples disciplines, notamment la biologie, la médecine, la chimie computationnelle, la bio-informatique, la biostatistique, l'intelligence artificielle, la toxicologie, et la pharmacologie [37].

Le modèle ProTox-II [38] a été utilisé pour évaluer la toxicité de la F2NTh dans notre étude. Cette plateforme en ligne, basée sur l'apprentissage automatique et des données toxicologiques *in vitro* et *in vivo*, permet de prédire avec précision les effets toxiques

potentiels des composés chimiques. Des études antérieures, comme celle de Laksar TT et al. [39], sur la thymoquinone, et des travaux menés dans notre laboratoire LTPS par Belhachemi et al. [40], sur le 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione, ont montré l'efficacité de ProTox-II, avec des résultats confirmés expérimentalement.

La dose létale 50 (DL50) est un paramètre utilisé en toxicologie pour quantifier la toxicité aiguë d'une substance. Elle correspond à la dose d'une substance, exprimée généralement en milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg), qui provoque la mort de 50 % d'une population de sujets exposés (généralement des animaux de laboratoire) dans un délai donné. La DL50 est une mesure couramment utilisée pour classer les substances selon leur dangerosité et évaluer les risques associés à leur exposition. Plus la valeur de la DL50 est faible, plus la substance est considérée toxique [41]. Le classement des substances selon leur toxicité basée sur la dose létale 50 (DL50) est couramment organisé en catégories, chaque classe indiquant le niveau de danger potentiel d'une substance en fonction de la quantité nécessaire pour causer la mort chez 50 % des sujets testés. Voici un classement standard des substances selon leur DL50 (exprimée en mg/kg de poids corporel), accompagné des couleurs représentant chaque classe, conformément au programme Protox II :

1. Classe 1 (Rouge foncé) : Extrêmement toxique (DL50 ≤ 5 mg/kg)

Mortelle en cas d'ingestion de petites quantités. Ces substances sont considérées comme extrêmement dangereuses.

2. Classe 2 (Rouge) : Hautement toxique (5 < DL50 ≤ 50 mg/kg)

Potentiellement mortelle en cas d'ingestion. Les substances dans cette classe présentent un danger très élevé.

3. Classe 3 (Orange) : Modérément toxique (50 < DL50 ≤ 300 mg/kg)

Toxique en cas d'ingestion, mais la dose nécessaire pour provoquer la mort est plus élevée que dans les classes précédentes.

4. Classe 4 (Jaune) : Légèrement toxique (300 < DL50 ≤ 2000 mg/kg)

Nocif si ingéré en grandes quantités, mais le risque de mortalité est relativement faible par rapport aux classes plus toxiques.

5. Classe 5 (Vert clair) : Faiblement toxique (2000 < DL50 ≤ 5000 mg/kg)

Peut causer des effets nocifs à des doses plus élevées, mais est globalement moins dangereux.

6. Classe 6 (Vert) : Pratiquement non toxique (DL50 > 5000 mg/kg)

Considéré comme non toxique dans des conditions normales d'exposition, même à des doses relativement élevées.

L'évaluation de la toxicité de la molécule F2NTh avec Protox II a estimé une DL50 de 1000 mg/kg, la classant en catégorie 4, indiquant une toxicité faible à faible dose, mais notable à des doses élevées. Bien que présentant un potentiel de nocivité, elle reste moins dangereuse que les substances des classes de toxicité supérieures. La **figure VI. 8** illustre ces résultats, qui ont motivé l'étude de ses propriétés biologiques par amarrage moléculaire.

La **figure VI. 8 (a)** présente une prédiction de la toxicité orale (Oral Toxicity Prediction) pour le composé F2NTh. Les résultats peuvent être interpréter comme suit :

La DL50 de 1000 mg/kg indique que cette dose est estimée pour tuer 50 % d'une population de test, généralement des rats, ce qui reflète une toxicité modérée. Une DL50 élevée correspond à une toxicité plus faible. Classée en catégorie 4 sur une échelle de 1 à 6, la substance est moins toxique que celles des classes 1 à 3, mais plus toxique que celles des classes 5 et 6.

La similarité moyenne (Average similarity) est de 40,35%. Cela représente le degré de similarité entre le composé testé et les composés connus utilisés dans la base de données pour la prédiction. Une valeur faible indique que le composé n'est pas très similaire aux composés de référence [42].

La précision de la prédiction (Prediction accuracy) possède une valeur de 54,26%. Cette précision relativement moyenne indique que la prédiction a une probabilité modérée d'être correcte, en fonction de la méthode de prédiction utilisée.

Les propriétés moléculaires du composé révèlent un poids moléculaire de 463,46 g/mol, ce qui est relativement élevé pour une molécule organique. Il possède 20 accepteurs de liaisons hydrogène, ce qui lui permet d'interagir efficacement avec d'autres molécules.

Le composé contient 48 atomes au total et 51 liaisons. Ce nombre fait référence au nombre de liaisons covalentes dans la structure. Le nombre de liaisons rotatives est 5, ces les liaisons sont des liaisons simples autour desquelles la rotation est possible pour donner des conformères de la molécule. Un nombre modéré peut suggérer une certaine flexibilité du composé.

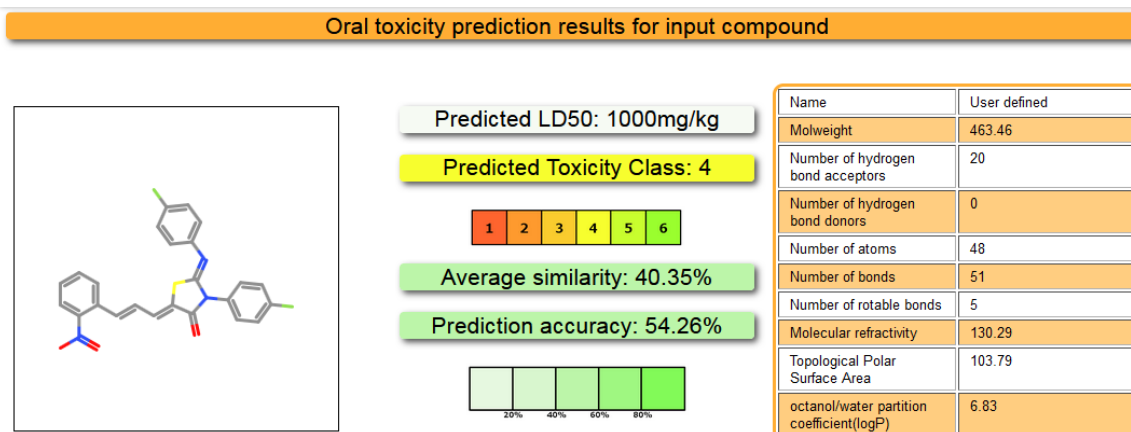
La réfractivité moléculaire (Molecular refractivity) possède une valeur de 130,29. Il s'agit d'une mesure liée à la polarisation des électrons dans le composé, influençant la façon dont la molécule interagit avec les champs électriques.

La surface polaire topologique (Topological polar surface area) est égale à 103,79. Une surface polaire élevée peut suggérer que le composé a une certaine solubilité dans l'eau et pourrait passer plus difficilement à travers les membranes biologiques.

Le coefficient de partition octanol/eau (logP) est de l'ordre de 6,83. Une valeur de logP élevée (supérieure à 5) indique que le composé est très lipophile (soluble dans les graisses), ce qui peut affecter son absorption dans les organismes vivants [43].

La **figure VI. 8 (b)** présente une analyse prédictive des effets toxiques potentiels du composé F2NTh sur divers types de toxicités et voies de signalisation, avec des probabilités associées aux prédictions. Voici une interprétation détaillée :

L'immunotoxicité (immuno), révèle une prédiction inactive (0,64). Le risque d'immunotoxicité est jugé faible (64% de probabilité d'inactivité), suggérant que le composé pourrait ne pas affecter le système immunitaire. La Cytotoxicité (cyto), montre une prédiction inactive (0,79). Le composé est prédit comme étant non cytotoxique avec une probabilité de 79%, donc peu susceptible de causer des dommages cellulaires. Les voies de signalisation des récepteurs nucléaires (Tox 21-Nuclear receptor signalling pathways), possèdent une prédiction inactive (0,56). Le composé F2NTh semble peu susceptible d'activer ce récepteur avec une probabilité modérée de 56%. Les récepteurs des androgènes (AR-LBD), ont une prédiction inactive (0,94), montrant qu'il est très peu probable que le composé F2NTh affecte ce récepteur (94% de probabilité d'inactivité). Les résultats des prédictions pour les autres récepteurs [(nr-ar-lbd), Aromatase (nr-aromatase), récepteur des œstrogènes alpha (ER) (nr-er) et le (nr-er-lbd), récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-gamma) (nr-ppar-gamma), réponse au stress (Nrf2/ARE) (sr-are), réponse au choc thermique (HSE) (sr-hse), la protéine suppresseur de tumeur p53 (sr-p53) et la protéine ATAD5 (sr-atad5)], révèlent des valeurs optimales d'inactivité, comprises entre (0,71 et 0,94). Cependant, en ce qui concerne le potentiel membranaire mitochondrial (MMP), la molécule se révèle active avec une valeur de 0,52, montrant que la F2NTh pourrait affecter modérément le potentiel mitochondrial (52%).

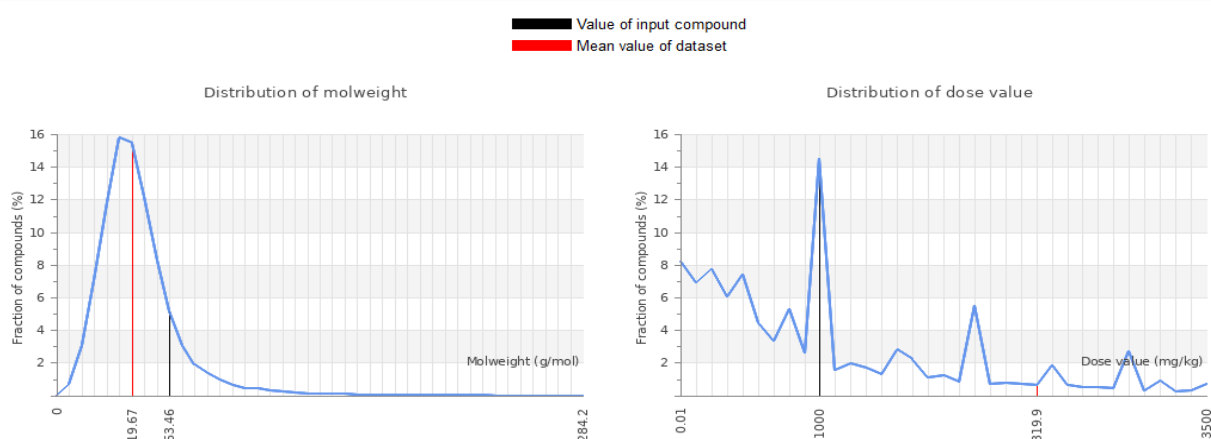


(a)

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.64
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.79
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)	nr_ahr	Inactive	0.56
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Androgen Receptor (AR)	nr_ar	Inactive	0.94
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD)	nr_ar_lbd	Inactive	0.94
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Aromatase	nr_aromatase	Inactive	0.87
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Estrogen Receptor Alpha (ER)	nr_er	Inactive	0.76
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD)	nr_er_lbd	Inactive	0.89
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma)	nr_ppar_gamma	Inactive	0.93
Tox21-Stress response pathways	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE)	sr_are	Inactive	0.83
Tox21-Stress response pathways	Heat shock factor response element (HSE)	sr_hse	Inactive	0.83
Tox21-Stress response pathways	Mitochondrial Membrane Potential (MMP)	sr_mmp	Active	0.52
Tox21-Stress response pathways	Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53	sr_p53	Inactive	0.71
Tox21-Stress response pathways	ATPase family AAA domain-containing protein 5 (ATAD5)	sr_atad5	Inactive	0.78

(b)

Comparison of input compound with dataset compounds



(c)

- Figure 8.** (a) Résultats de la prédiction de la toxicité orale pour le composé F2NTh.
 (b) Analyse prédictive des effets toxiques potentiels du composé F2NTh sur divers types de toxicités et voies de signalisation, avec des probabilités associées aux prédictions.
 (c) présente une comparaison entre le composé étudié et les composés d'un ensemble de données de référence.

III.5.2. Étude de l'activité biologique via l'analyse des interactions Ligand-Protéine par Docking moléculaire

III.5.2.1 Prédiction de l'activité biologique en utilisant le PASS

Le programme PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) est un outil en ligne de pointe utilisé en chimio-informatique pour prédire les activités biologiques potentielles de divers composés chimiques [44]. Son objectif est de déterminer si un composé possède une activité biologique spécifique, qu'elle soit toxique, pharmacologique ou liée à d'autres interactions biologiques. PASS permet de réaliser des prédictions sur un large éventail

d'activités biologiques, appelées spectre d'activité, en se basant sur la structure moléculaire des composés, souvent issus de la recherche pharmaceutique ou similaires aux médicaments [45]. PASS évalue les activités biologiques de manière qualitative en classant les composés comme "actifs" ou "inactifs". Le spectre d'activité d'un composé décrit l'ensemble des interactions biologiques potentielles qu'il peut avoir avec divers systèmes biologiques, offrant ainsi une vue globale de son potentiel pharmacologique, toxique ou thérapeutique. Le fonctionnement de PASS repose sur des méthodes statistiques avancées et des algorithmes d'apprentissage automatique. Il utilise une vaste base de données contenant des informations sur des milliers de composés chimiques dont les activités biologiques sont déjà connues. En exploitant ces données, PASS établit des relations structure-activité pour prédire le comportement biologique de nouveaux composés [34].

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé PASS pour prédire l'activité biologique de la molécule F2NTh. Les résultats, présentés dans le **tableau VI. 4**, montrent les probabilités d'activité (Pa) et d'inactivité (Pi). Nous avons retenu les activités pour lesquelles $P_a > P_i$ et $P_a \geq 0,80$. Selon PASS, la molécule F2NTh pourrait avoir un effet antagoniste sur Mcl-1, avec une probabilité d'activité (Pa) de 0,838, ce qui a justifié le choix de cette cible dans notre étude.

Tableau VI. 4. Prédiction des activités biologiques du composé F2NTh via PASS.

Pa	Pi	Activité
0,838	0,003	Antagoniste de Mcl-1
0,684	0,005	Inhibiteur de thiol-protéase
0,629	0,002	Inhibiteur de l'histone désacétylase SIRT1
0,624	0,005	Antiviral (Rhinovirus)
0,543	0,011	GST P substrat
0,517	0,01	GST P1-1 substrat
0,502	0,003	Inhibiteur de l'histone désacétylase de classe III
0,459	0,004	Inhibiteur de phosphatase à double spécificité
0,465	0,01	Antagoniste de l'interleukine
0,448	0,005	Inhibiteur de la protéine phosphatase

III.5.2.2. Leucémie à cellules myéloïdes-1 (Mcl-1)

La protéine codée par le gène MCL-1, joue un rôle fondamental dans la régulation de l'apoptose, un processus vital pour le maintien de l'équilibre cellulaire et la prévention des maladies telles que le cancer. Mcl-1 est principalement exprimée dans les cellules hématopoïétiques et a été impliquée dans la régulation de la survie des cellules, notamment les cellules myéloïdes, les lymphocytes B et T, et les cellules tumorales. La protéine Mcl-1 agit en se liant aux protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2, telles que Bax et Bak [46], et en inhibant leur capacité à induire la mort cellulaire. En conséquence, Mcl-1 favorise la survie cellulaire et contribue à la résistance des cellules tumorales à l'apoptose, ce qui en fait une cible thérapeutique importante pour les traitements anticancéreux [47]. Mcl-1 aide à maintenir la survie des cellules en se liant à des protéines pro-apoptotiques, empêchant ainsi leur fonction et inhibant le processus de mort cellulaire. Cela est particulièrement important dans le contexte de certaines pathologies, comme les cancers, où Mcl-1 est souvent surexprimé pour permettre aux cellules tumorales de survivre et de proliférer.

Un antagoniste de Mcl-1 est une molécule conçue pour inhiber l'action de Mcl-1, une protéine anti-apoptotique (ou anti-mort cellulaire) impliquée dans la régulation de l'apoptose (la mort cellulaire programmée). Les antagonistes de Mcl-1 sont développées pour se lier à Mcl-1 et inhiber son interaction avec les protéines pro-apoptotiques. En faisant cela, elles favorisent l'apoptose des cellules, ce qui peut être bénéfique dans le traitement de certains cancers où Mcl-1 est surexprimé. On peut citer certaines applications cliniques et travaux réalisés sur les antagonistes de Mcl-1, comme les travaux réalisés par Kotschy et al. [48]. Sur le composé S63845 (acide (2R)-2-[5-[3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpiperazin-1-yl)éthoxy]phényl]-6-(5-fluorofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrazol-3-yl]méthoxy]phényl]propanoïque, une petite molécule contenant des atomes similaires à la F2NTh (Fluores, azote, soufre et oxygène) qui se lie spécifiquement et avec une grande affinité au sillon de liaison BH3 de MCL-1. Le S63845 présente une puissante activité antitumorale et tue puissamment les cellules cancéreuses dépendantes de MCL-1, y compris les cellules de myélome multiple, de leucémie et de lymphome, en activant la voie apoptotique mitochondriale dépendante de BAX/BAK. La **figure VI. 9** offre un aperçu du rôle de Mcl-1 dans la régulation de processus cellulaires complexes.

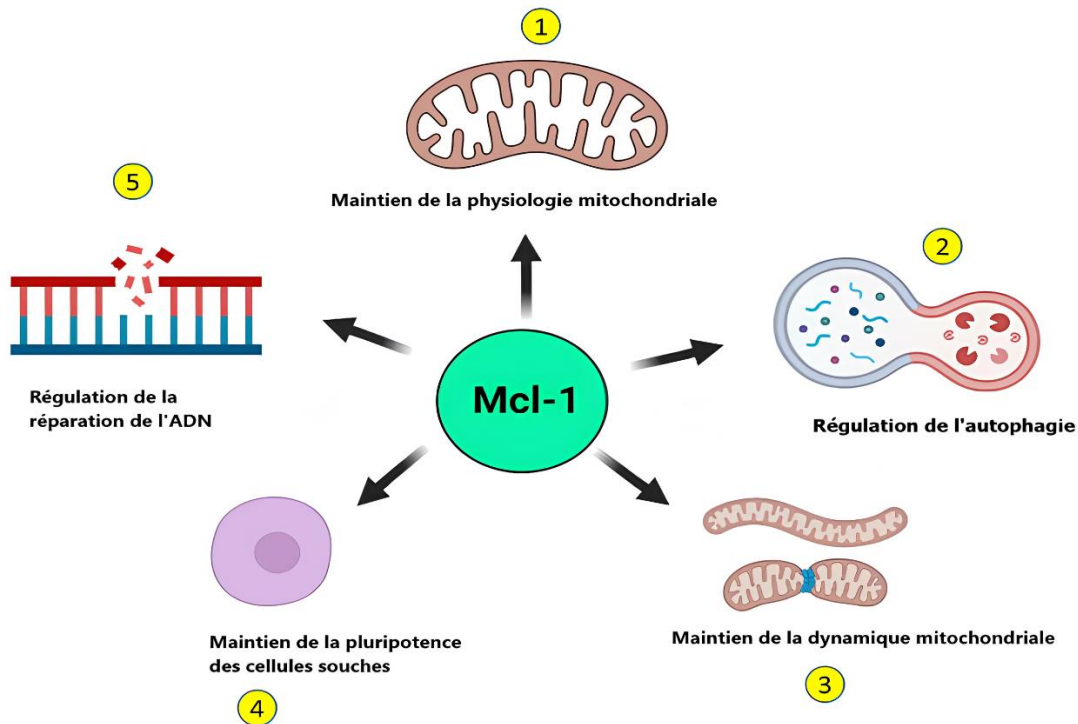


Figure VI. 9. Rôle de Mcl-1 dans la régulation de processus cellulaires.

III.5.2.3. Choix de la protéine

RCSB (ResearchCollaboratory for Structural Bioinformatics) [49] est une base de données de référence dans le domaine de la biologie structurale, notamment pour l'étude des protéines et autres macromolécules biologiques. Cette ressource regroupe un vaste éventail de structures tridimensionnelles de protéines, de complexes protéiques, ainsi que d'autres biomolécules comme l'ADN et l'ARN, qui ont été étudiés et caractérisés à l'aide de techniques avancées. Parmi celles-ci, on retrouve non seulement la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN), et la cryo-microscopie électronique (cryo-ME), mais également la diffusion des neutrons, le dichroïsme circulaire, et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), qui permettent d'explorer des aspects complémentaires de la structure moléculaire. En utilisant cette base de données, nous avons pu identifier et analyser la structure cristalline de la protéine responsable de l'activité prédite par le PASS, qui agit comme un antagoniste de Mcl-1, avec le code PDB (ID : 6qfq) [50]. Mcl-1, une protéine anti-apoptotique, joue un rôle crucial dans la régulation de la survie cellulaire, et son inhibition est d'un grand intérêt pour le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses. La régulation des protéines au sein des cellules est un processus dynamique et essentiel. Les cellules doivent constamment synthétiser de nouvelles protéines tout en dégradant celles qui sont devenues obsolètes ou endommagées. Ce processus, connu sous le

nom de turnover protéique [51], est régulé par une série de voies métaboliques complexes, notamment le système ubiquitine-protéasome, qui marque les protéines pour la dégradation, et les autophagosomes, qui se chargent de l'élimination des protéines défectueuses dans des conditions de stress cellulaire [52].

III.5.2.4. Préparation du ligand et de la cible

Notre ligand, le F2NTh, a été préalablement préparé et optimisé en termes de géométrie afin de maximiser les interactions favorables avec la protéine cible. Cette optimisation a été réalisée à l'aide de calculs théoriques basés sur la méthode de la DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) avec le fonctionnel B3LYP et la base 6-311G (d,p). La structure cristalline de la protéine cible a été obtenue à partir de la RCSB Protein Data Bank, sous le code PDB ID : 6qfq. Pour la préparation de cette structure, nous avons utilisé le logiciel Accelrys Discovery Studio (version 4.1) [53], afin de supprimer les molécules d'eau présentes, dans le but d'éviter toute interaction non désirée avec le ligand. De plus, des liaisons hydrogène ont été ajoutées pour faciliter la formation de nouvelles liaisons avec le ligand lors du processus de docking. Ainsi, notre cible protéique et notre ligand sont prêts et enregistrés pour la suite de l'analyse. Les informations relatives au site actif de la protéine ont ensuite été intégrées, afin d'assurer un ancrage précis du ligand. Le site actif a été défini avec les paramètres suivants : une boîte de taille 40 x 40 x 40 Å³, centrée aux coordonnées (x = 10,731Å, y = -14,525Å, z = 18,699Å). Il est essentiel de souligner que la sélection du site actif a un impact significatif sur la précision du docking. Ce dernier, défini à partir des résidus critiques impliqués dans l'interaction avec le ligand, permet une exploration optimale des différentes poses possibles. Chaque pose sera ensuite évaluée à l'aide de scores d'affinité énergétique, permettant d'identifier la meilleure configuration pour la liaison ligand-protéine.

III.5.2.5. Application de l'amarrage moléculaire et discussion des résultats

Après la préparation du ligand et de la protéine, ainsi que la détermination précise du site actif, le processus de docking moléculaire a été réalisé en utilisant le programme Auto Dock Vina [54]. Le docking moléculaire repose sur une série d'étapes complexes visant à prédire comment un ligand interagit avec une protéine cible. Ce processus simule le positionnement du ligand dans le site actif de la protéine et évalue l'affinité du complexe formé, en se basant sur l'énergie de liaison et les interactions intermoléculaires, telles que les forces de Van der Waals, les interactions électrostatiques, et les liaisons hydrogène [55]. Les résultats du docking ont été obtenus via le programme Auto Dock Vina et analysés avec le logiciel Accelrys Discovery Studio (version 4.1), qui a permis une visualisation précise des

interactions protéine-ligand. Chaque pose de ligand a été examinée, et les liaisons hydrogène formées entre les acides aminés critiques de la protéine et les ligands ont été représentées graphiquement dans les **figures VI. 10 et 11**. Les résidus impliqués dans ces interactions révèlent des informations clés sur la spécificité et la force des liaisons formées avec la cible protéique.

Le **tableau VI. 5** résume les résultats obtenus à partir des énergies de liaison et des constantes d'inhibition pour le F2NTh. L'énergie de liaison pour le composé titre a été estimée à -10 kcal/mol, indiquant une affinité plus forte pour la cible protéique. Une énergie de liaison plus faible est un indicateur d'une interaction plus stable entre le ligand et la protéine, ce qui pourrait conduire à une inhibition plus efficace de la fonction protéique. La constante d'inhibition, ou K_i , est un paramètre fondamental qui joue un rôle clé dans l'évaluation de l'efficacité d'un ligand en tant qu'inhibiteur que ça soit en pharmacologie et en chimie médicinale. La constante d'inhibition est une mesure quantitative de l'affinité d'un ligand pour une enzyme ou une autre protéine cible. Elle indique la concentration nécessaire du ligand pour réduire l'activité de la cible enzymatique ou protéique de 50 %. En d'autres termes, plus la valeur du K_i est faible, plus le ligand est capable de se lier efficacement à la cible, même à de faibles concentrations, ce qui suggère une plus grande efficacité pharmacologique. Le K_i est particulièrement important dans le contexte des maladies où une enzyme spécifique joue un rôle central dans la progression de la pathologie, comme c'est le cas dans de nombreuses maladies cancéreuses, infectieuses, et neurodégénératives [56].

D'un point de vue théorique, le K_i est dérivé de l'énergie libre de liaison (ΔG) du complexe ligand-protéine, selon la relation thermodynamique [57] :

$$K_i = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \text{ (éq VI. 14)}$$

- ΔG : représente l'énergie libre de liaison.
- R : la constante des gaz ($1,9872036 \times 10^{-3}$ kcal/mol·K)
- T : la température absolue (298,15 K)

L'énergie libre de liaison traduit la stabilité du complexe ligand-protéine : plus cette énergie est négative, plus le complexe est stable, ce qui se reflète par une constante d'inhibition plus faible. En termes d'applications pratiques, une faible constante d'inhibition est particulièrement recherchée dans la conception de nouveaux inhibiteurs pour les traitements thérapeutiques. Par exemple, dans le développement d'inhibiteurs d'enzymes virales ou cancéreuses, un ligand avec un K_i faible pourra potentiellement bloquer l'activité enzymatique à des concentrations thérapeutiquement viables, minimisant ainsi les doses requises et les

effets secondaires associés [58]. De plus, l'affinité d'un ligand pour sa cible, représentée par son K_i , peut également influencer sa sélectivité. Un ligand hautement sélectif se lie préférentiellement à une seule enzyme ou récepteur spécifique, réduisant ainsi le risque d'interactions non désirées avec d'autres protéines du corps, ce qui est un objectif crucial dans le développement de médicaments à forte spécificité et faible toxicité.

L'analyse des données d'énergie de liaison et de la constante d'inhibition (K_i) met en évidence une forte affinité entre notre ligand F2NTh et la protéine cible 6qfq (**tableau VI. 5**). La valeur de K_i , mesurée à 0,19 μ M, indique que le complexe formé est très stable. Ces résultats prometteurs suggèrent que le complexe F2NTh-6qfq pourrait constituer une nouvelle piste thérapeutique pour le développement de médicaments anticancéreux et justifient la poursuite d'études plus approfondies, tant *in vitro* qu'*in vivo*."

Tableau VI. 5. Affinité énergétique (Kcal/mol) et constante d'inhibition (μ M) du composé F2NTh.

Molécule	Score de liaison (kcal/mol)	Constante d'inhibition (μ M)
F2NTh	-10,0	0,19

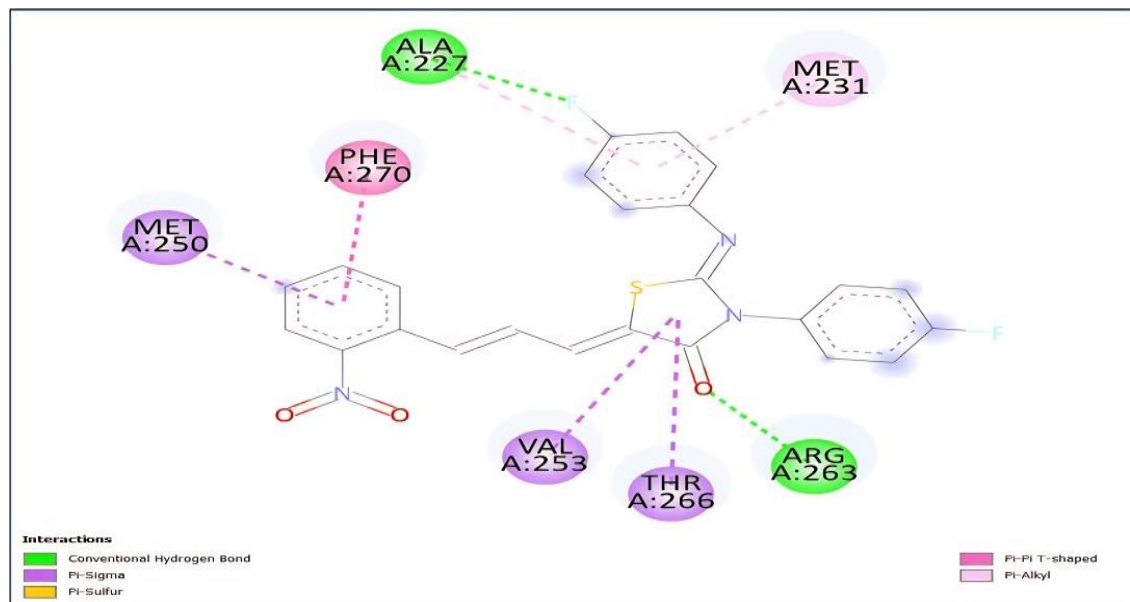


Figure VI. 10. Diagramme d'interaction récepteur-ligand en 2D entre le ligand et la protéine cible 6qfq.

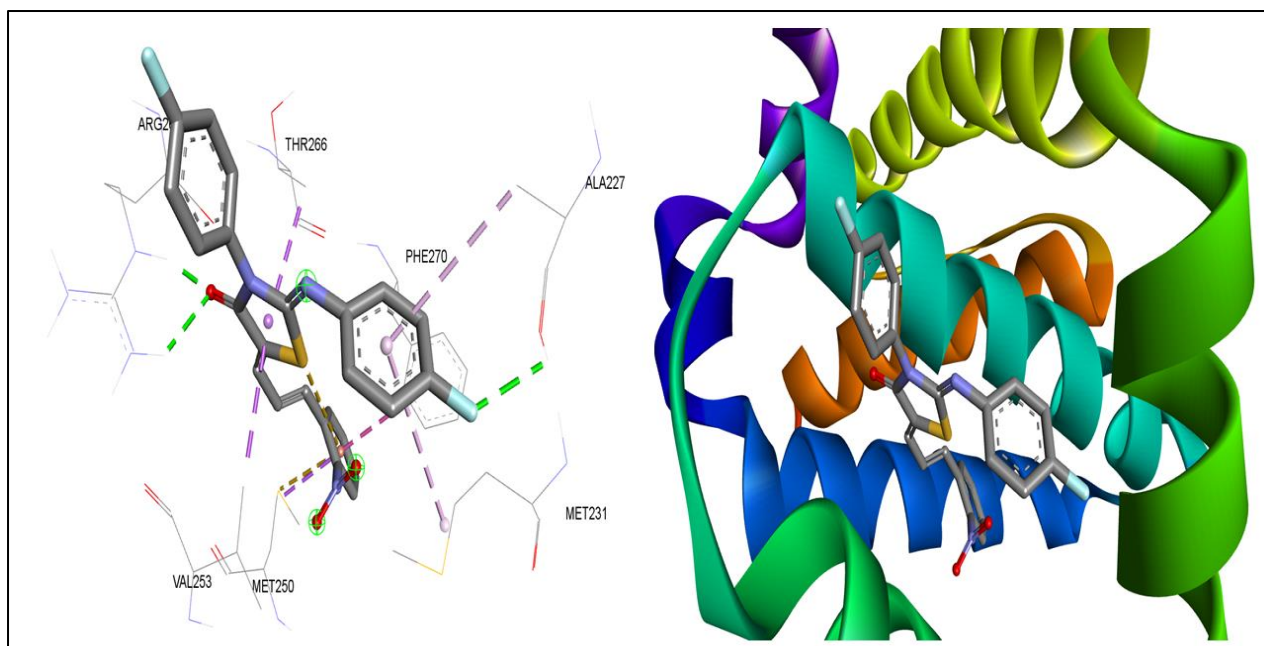


Figure VI. 11. Meilleure position en 3D du F2NTh dans le site actif catalytique de la protéine cible.

L'analyse des interactions intermoléculaires entre la molécule F2NTh et les résidus de la protéine cible révèle un réseau complexe et complémentaire de liaisons stabilisantes. Deux liaisons hydrogène conventionnelles sont identifiées, jouant un rôle clé dans l'ancrage du ligand au site actif de la protéine. La première liaison hydrogène, formée entre le résidu ARG 263 et l'atome O3 de F2NTh, présente une distance de 1,82 Å, ce qui traduit une interaction forte et stabilisante. La seconde liaison hydrogène, impliquant le résidu ALA 227 et l'atome F1, a une distance légèrement supérieure (2,47 Å) mais reste significative, contribuant également à l'interaction spécifique entre le ligand et la protéine.

Les interactions π -sigma observées entre le système π de F2NTh et les chaînes latérales des résidus MET 250, VAL 253 et THR 286 renforcent la stabilité globale du complexe. Ces interactions, avec des distances respectives de 3,56 Å, 3,85 Å et 3,92 Å, restent dans des plages typiques des interactions non covalentes modérées. Ces distances indiquent des contributions stabilisantes supplémentaires, bien qu'elles soient moins fortes que celles des liaisons hydrogène.

Par ailleurs, une interaction π - π en géométrie "en T" est identifiée entre le système aromatique de F2NTh et le résidu PHE 270, avec une distance de 4,84 Å. Ce type d'interaction, de nature électrostatique, est caractéristique des interactions aromatiques stabilisantes et joue un rôle important dans la reconnaissance moléculaire. De plus, une interaction π -soufre (π -Alkyle) est détectée avec le résidu MET 231 à une distance de 4,94 Å, illustrant une interaction de van

der Waals qui, bien que plus faible, contribue à la stabilisation du complexe. L'ensemble de ces résultats est regroupé dans le **tableau VI. 6** :

Tableau VI. 6. Distances et types d'interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la F2NTh et de la protéine cible (PDB ID : 6qfq).

Composé	Résidu	Atome	Catégorie	Type	Distance (Å)
F2NTh	ARG 263	O3	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	1,82
	ALA 227	F1	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	2,47
	MET 250	π -C	Pi-sigma	Liaison covalente	3,56
	VAL 253	π -C	Pi-sigma	Liaison covalente	3,85
	THR 286	π -C	Pi-sigma	Liaison covalente	3,92
	PHE 270	π - π	π - π en forme de T	Interaction électrostatique	4,84
	MET 231	π -Soufre	π -Alkyle	Interactions de van der Waals	4,94

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploré deux applications distinctes de notre matériau : la non-linéarité optique (NLO) et l'activité biologique. Notre analyse NLO, menée à l'aide des fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311 G (d, p), a révélé des résultats prometteurs. Les valeurs du moment dipolaire obtenues sont de 4,93 et 5,09 Debye, respectivement. De plus, les valeurs de la polarisabilité ($\langle \alpha \rangle$) et de la première hyperpolarisabilité (β_{tot}) sont nettement supérieures à celles de l'urée, confirmant ainsi le fort comportement ONL de notre composé. Les valeurs de la seconde hyperpolarisabilité statique (γ) obtenues démontrent également une non-linéarité d'ordre supérieur significative.

En outre, nous avons mené une analyse prédictive de la toxicité en utilisant le programme Protox II. Les résultats indiquent que le composé F2NTh présente des risques modérés. Les

voies de signalisation des récepteurs nucléaires sont pour la plupart inactives, suggérant un faible potentiel d'interaction avec ces cibles hormonales. La dose prédite (DL50) de 1000 mg/kg suggère que la toxicité du composé F2NTh est de classe 4, ce qui signifie qu'il présente une toxicité relativement faible.

Par ailleurs, nous avons évalué l'activité biologique de notre matériau en utilisant les principes du docking. Les résultats du docking ont révélé que notre composé agit comme un antagoniste de MCI-1, avec une énergie d'affinité de -10 kcal/mol et un K_i de 0,19 μ M, confirmant son potentiel biologique.

L'analyse des interactions intermoléculaires entre la molécule F2NTh et les résidus de la protéine cible a révélé un réseau complexe et complémentaire de liaisons stabilisantes. Deux liaisons hydrogène conventionnelles, formées entre le résidu ARG 263 et l'atome O3 de F2NTh, ainsi que le résidu ALA 227 et l'atome F1, jouent un rôle clé dans l'ancrage du ligand au site actif de la protéine avec des distances de 1,82 Å et 2,47 Å, respectivement. De plus, les interactions π -sigma avec les résidus MET 250, VAL 253 et THR 286, ainsi que les interactions π - π et π -soufre, renforcent la stabilité globale du complexe, démontrant l'importance des interactions non covalentes modérées dans la reconnaissance moléculaire.

En conclusion, ce chapitre a mis en évidence la polyvalence et le potentiel de notre matériau, tant sur le plan des propriétés optiques non linéaires que de l'activité biologique, tout en prenant en compte son profil de toxicité modéré. Ces résultats ouvrent la voie à des applications innovantes dans divers domaines, en tenant compte de l'évaluation rigoureuse des risques associés.

Références

- [1] M. Bass, E. W. Van Stryland, D. R. Williams, W. L. Wolfe, *Handbook of Optics, Volume I: Geometrical and Physical Optics, Polarized Light, Components and Instruments* (3rd ed.), McGraw-Hill Education, **2009**.
- [2] R. Wang, W. Su, S. Zhang, L. Jin, J. Zhang, H. Bian, Y. Zhang, Application of Lignin-Derived Graphene Quantum Dots in Visible Light-Driven Photoelectrochemical Photodetector, *Adv. Opt. Mater.*, **11** (2023) 2202944. <https://doi.org/10.1002/adom.202202944>.
- [3] S. Houver, A. Lebreton, T.A.S. Pereira, G. Xu, R. Colombelli, I. Kundu, L.H. Li, E.H. Linfield, A.G. Davies, J. Mangeney, J. Tignon, R. Ferreira, S.S. Dhillon, Giant Optical Nonlinearity Interferences in Quantum Structures, *Science Advances*, **5** (2019) eaaw7554. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw7554>.
- [4] H. Kırpık, S. Erkan, M. Kose, A New 3-Substituted BODIPY Dye: Synthesis, Crystal Structure, Photophysical, Non-linear Optic and OLED Properties, *J. Mol. Struct.* **1252** (2022) 132090. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132090>.
- [5] J. Smith, A. B. Johnson, *Optical Properties of Materials and Their Applications*, Springer, **2021**.
- [6] K.M. Katubi, S.S.A. Shah, S. Naeem, T. Najam, Z.A. Alrowaili, M.S. Al-Buriahi. "A systematic approach to generate polymer library: A search for polymers with high dipole moment." *Chemical Physics Letters* **850** (2024) 141450. DOI: [10.1016/j.cplett.2024.141450](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2024.141450).
- [7] G.P. Das, D.S. Dudis, "An Approximate Ab Initio Study of the Polarizability and Hyperpolarizabilities of Organic Molecules," *Chemical Physics Letters* **185** (1991) 151–158. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(91\)80156-R](https://doi.org/10.1016/0009-2614(91)80156-R).
- [8] G. New, *Introduction to Nonlinear Optics*, Cambridge University Press, Cambridge, **2011**, <https://doi.org/10.1017/CBO9780511975851>.
- [9] R. W. Munn, C. N. Ironside (eds.), *Principles and Applications of Nonlinear Optical Materials*, Blackie Academic & Professional, London, **1993**.
- [10] P.N. Butcher, D. Cotter, "The Elements of Nonlinear Optics," *Cambridge Studies in Modern Optics*, Cambridge University Press, Cambridge, **1990**. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139167994>.
- [11] G.P. Agrawal, "Chapter 6 - Polarization Effects," in: G. Agrawal (Ed.), *Nonlinear Fiber Optics* (Fifth Edition), Optics and Photonics, Academic Press, Boston, **2013**, pp. 193–244. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397023-7.00006-1>.
- [12] D. Guichaoua, W. Alnusirat, V. Adamiv, N. Andrushchak, I. Teslyuk, D. Shulha, A.

- Andrushchak, I. Gnilitzkyi, B. Sahraoui, "Nonlinear Optical Properties of Some Nanosized Ammonium Dihydrogen Phosphate Crystals Incorporated in Aluminum Oxide Nanopores," *AIP Advances* 14 (2024) 115314. <https://doi.org/10.1063/5.0231179>.
- [13] P. Bharmoria, S.P.M. Ventura, "Optical Applications of Nanomaterials," in: A. Bhat, I. Khan, M. Jawaid, F. Suliman, H. Al-Lawati, S. Al-Kindy (Eds.), *Nanomaterials for Healthcare, Energy and Environment, Adv. Struct. Mater.*, vol. 118, Springer, Singapore, 2019. <https://doi.org/10.1007/978->
- [14] M.O. Hecht, A.J. Cobarrubia, K.M. Sundqvist, "An Engineer's Brief Introduction to Microwave Quantum Optics and a Single-Port State-Space Representation," *IEEE Trans. Quantum Eng.*, 2 (2021) 1–8. <https://doi.org/10.1109/TQE.2021.3054041>.
- [15] M. Calvarese, T. Meyer-Zedler, M. Schmitt, O. Guntinas-Lichius, J. Popp, "Recent Developments and Advances of Femtosecond Laser Ablation: Towards Image-Guided Microsurgery Probes," *TrAC Trends Anal. Chem.*, 167 (2023) 117250. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117250>..
- [16] S.K. Khalaf, Q.M.A. Hassan, C.A. Emsary, H.A. Sultan, "Concentration Effect on Optical Properties and Optical Limiting of PVA Doped with Nigrosin Films," *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 427 (2022) 113809. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.113809>.
- [17] M. Calvarese, T. Meyer-Zedler, M. Schmitt, O. Guntinas-Lichius, J. Popp, "Recent Developments and Advances of Femtosecond Laser Ablation: Towards Image-Guided Microsurgery Probes," *TrAC Trends Anal. Chem.*, 167 (2023) 117250. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117250>.
- [18] F. L. Pedrotti, L. M. Pedrotti, L. S. Pedrotti, *Introduction to Optics*, Cambridge University Press, 2018.
- [19] B. Brahmaji, P. Viswarupachary, N. Sivaganga Kumari, L. Santosh Kumar, K. Ramchandra Rao, "Idiosyncratic Photoluminescence of Europium-Added Sulfamic Acid Single Crystal: A Potential NLO Material for Optoelectronics and Device Applications," *J. Lumin.*, 257 (2023) 119649. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2022.119649>.
- [20] K. Toubal, N. Boukabcha, O. 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 (Z)-5-(4-Nitrobenzyliden)-3-N(2-Ethoxyphenyl)-2-thioxo-thiazolidin-4-one (ARNO)," *J. Mol. Struct.*, 1147 (2017) 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.102>.
- [21] A. Chouaih, F. Hamzaoui, G. Vergoten, "Capability of X-ray Diffraction to the Determination of the Macroscopic Linear Susceptibility in a Crystalline Environment: The

- Case of 3-Methyl 4-Nitropyridine N-Oxide (POM)," *J. Mol. Struct.*, 738 (1–3) (2005) 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.10.067>.
- [22] A.U. Hassan, S.H. Sumrra, M.F. Nazar, C. Güleryüz, "A DFT Study on New Photovoltaic Dyes to Investigate Their NLO Tuning at Near Infrared Region (NIR) as Pull–Push Effect by End-Capped Acceptors," *J. Fluoresc.*, 33 (2023) 239–253. <https://doi.org/10.1007/s10895-022-03075-1>.
- [23] K.S. Kumar, N. Haridharan, S. Ranjith, A. Nataraj, "Studies on the DFT Calculations and Molecular Docking of Versatile Molecular Sensor 1-(6-Aminopyridin-2-yl)-3-(4-Nitrophenyl) Urea," *Chem. Phys. Impact*, 6 (2023) 100139. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2022.100139>.
- [24] M. Rehan, R. Chowdhury, S.K. Varshney, "Nonlinear Dynamics in Multimode Optical Fibers: Recent Advances," *Optoelectron. Instrum. Data Process.*, 59 (2023) 39–50. <https://doi.org/10.3103/S8756699023010107>.
- [25] R. Meli, G.M. Morris, P.C. Biggin, "Scoring Functions for Protein-Ligand Binding Affinity Prediction Using Structure-based Deep Learning: A Review," *Front. Bioinform.*, Volume 2, 2022. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2022.885983>.
- [26] J. Chen, K.N. Houk, "Molecular Modeling: Principles and Applications By Andrew R. Leach. Addison Wesley Longman Limited: Essex, England, 1996. 595 pp. ISBN 0-582-23933-8. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 38 (1998) 939–939. <https://doi.org/10.1021/ci9804241>.
- [27] J. Zhao, Y. Cao, L. Zhang, "Exploring the computational methods for protein-ligand binding site prediction," *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 18 (2020) 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.02.008>.
- [28] A.C. Anderson, R.H. O'Neil, T.S. Surti, R.M. Stroud, "Approaches to solving the rigid receptor problem by identifying a minimal set of flexible residues during ligand docking," *Chem. Biol.*, 8 (2001) 445–457.
- [29] C.H. Li, X.H. Ma, W.Z. Chen, C.X. Wang, "A protein-protein docking algorithm dependent on the type of complexes," *Protein Eng.*, 16 (2003) 265–269. <https://doi.org/10.1093/proeng/gzg035>.
- [30] n.d. Homepage. AutoDock Vina. URL <https://vina.scripps.edu/> (accessed 9.11.24).
- [31] <https://www.schrodinger.com/company/about/>
- [32] <https://www.chemcomp.com/en/index.htm>
- [33] 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>.

- [34] Systems, D., 2020. Free Download: BIOVIA Discovery Studio Visualizer [WWW Document]. Dassault Systèmes. URL <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>. (accessed 9.16.24).
- [35] K. Id, J.M. B., S.J. O., R.L., T.E.F., "A geometric approach to macromolecule-ligand interactions," *Front. Bioinform.*, 2 (2022). <https://doi.org/10.3389/fbinf.2022.885983>.
- [36] S. Bagheri, M. Rahban, F. Bostanian, F. Esmaeilzadeh, A. Bagherabadi, S. Zolghadri, A. Stanek, "Targeting Protein Kinases and Epigenetic Control as Combinatorial Therapy Options for Advanced Prostate Cancer Treatment," *Pharmaceutics*, 14 (2022) 515. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030515>.
- [37] B. Sharma, V. Chenthamarakshan, A. Dhurandhar, S. Pereira, J.A. Hendler, J.S. Dordick, P. Das, "Accurate Clinical Toxicity Prediction Using Multi-task Deep Neural Nets and Contrastive Molecular Explanations," *Scientific Reports*, 13 (2023) 4908. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31169-8>.
- [38] P. Banerjee, A.O. Eckert, A.K. Schrey, R. Preissner, "ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals," *Nucleic Acids Research*, 46 (2018) W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>.
- [44] T.T. Laskar, "In-silico Studies of Thymoquinone Derivatives for Oesophageal Cancer," *IJRAR*, 3(4) (2023). E-ISSN 2348-1269, P-ISSN 2349-5138.
- [40] M.H.M. Belhachemi, A. Benmohammed, H. Saiah, N. Boukabcha, M. Saidj, N. Dege, A. Djafri, A. Chouaih, "Synthesis, Structural Determination, Molecular Docking, and Biological Activity of 1-(4-Fluorobenzyl)-5-Bromolindolin-2,3-Dione," *J. Mol. Struct.*, 1265 (2022) 133342. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133342>.
- [41] L. J. Casarett, J. Doull, *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (7th ed.), McGraw-Hill, New York, 2008.
- [42] R. Todeschini, V. Consonni, *Molecular Descriptors for Chemoinformatics: Volume I: Alphabetical Listing / Volume II: Appendices, References*, John Wiley & Sons, 2009.]
- [43] R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers, *Molecular Drug Properties: Measurement and Prediction* (Vol. 37), Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [44] P. Pliushcheuskaya, G. Künze, "Recent Advances in Computer-Aided Structure-Based Drug Design on Ion Channels," *Int. J. Mol. Sci.*, 24 (2023) 9226. <https://doi.org/10.3390/ijms24119226>.
- [45] V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, T.A. Glorizova, A.A. Lagunin, D.S. Druzhilovskiy, A.V. Rudik, L.A. Stolbov, A.V. Dmitriev, O.A. Tarasova, S.M. Ivanov, P.V. Pogodin, "Computer-aided Prediction of Biological Activity Spectra for Organic Compounds : The

- Possibilities and Limitations," *Russ. Chem. Bull.*, 68 (2020) 2143–2154. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2683-0>.
- [46] K. Newton, A. Strasser, "The Bcl-2 Family and Cell Death Regulation," *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 8 (1998) 68–75. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(98\)80064-6](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(98)80064-6).
- [47] S.I. Tantawy, N. Timofeeva, A. Sarkar, V. Gandhi, "Targeting MCL-1 Protein to Treat Cancer: Opportunities and Challenges," *Front. Oncol.*, Volume 13, (2023). <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1226289>.
- [48] A. Kotschy, Z. Szlavik, J. Murray, J. Davidson, A.L. Maragno, G. Le Toumelin-Braizat, M. Chanrion, G.L. Kelly, J.-N. Gong, D.M. Moujalled, A. Bruno, M. Csekei, A. Paczal, Z.B. Szabo, S. Sipos, G. Radics, A. Proszenyak, B. Balint, L. Ondi, G. Blasko, A. Robertson, A. Surgenor, P. Dokurno, I. Chen, N. Matassova, J. Smith, C. Pedder, C. Graham, A. Studeny, G. Lysiak-Auvity, A.-M. Girard, F. Gruvé, D. Segal, C.D. Riffkin, G. Pomilio, L.C.A. Galbraith, B.J. Aubrey, M.S. Brennan, M.J. Herold, C. Chang, G. Guasconi, N. Cauquil, F. Melchiorre, N. Guigal-Stephan, B. Lockhart, F. Colland, J.A. Hickman, A.W. Roberts, D.C.S. Huang, A.H. Wei, A. Strasser, G. Lessene, O. Geneste, "The MCL1 Inhibitor S63845 is Tolerable and Effective in Diverse Cancer Models," *Nature*, 538 (2016) 477–482. <https://doi.org/10.1038/nature19830>.
- [49] P.D. Bank, RCSB PDB: Homepage, (n.d.). <https://www.rcsb.org/>(accessed September 29, 2024).
- [50] J.B. Murray, J. Davidson, I. Chen, B. Davis, P. Dokurno, C.J. Graham, R. Harris, A. Jordan, N. Matassova, C. Pedder, S. Ray, S.D. Roughley, J. Smith, C. Walmsley, Y. Wang, N. Whitehead, D.S. Williamson, P. Casara, T. Le Diguarher, J. Hickman, J. Stark, A. Kotschy, O. Geneste, R.E. Hubbard, "Establishing Drug Discovery and Identification of Hit Series for the Anti-apoptotic Proteins, Bcl-2 and Mcl-1," *ACS Omega*, 4 (2019) 8892–8906. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00611>.
- [51] M. Basler, M. Groettrup, "On the Role of the Immunoproteasome in Protein Homeostasis," *Cells*, 10 (2021) 3216. <https://doi.org/10.3390/cells10113216>.
- [52] L. L., Z. W., Kf. W., "Protein Quality Control by the Proteasome and Autophagy: A Regulatory Role of Ubiquitin and Liquid-Liquid Phase Separation," *PubMed*, Vol. 100–101, (2021), pp. 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.11.003>.
- [53] Life Sciences and Material Sciences | BIOVIA – Dassault Systems, (n.d.). <https://www.3ds.com/products-services/biovia/> (accessed September 27, 2024).
- [54] 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., 31 (2010) 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.

[55] X.-Y. Guo, L. Yi, J. Yang, H.-W. An, Z.-X. Yang, H. Wang, "Self-Assembly of Peptide Nanomaterials at Biointerfaces: Molecular Design and Biomedical Applications," *Chem. Commun.*, 15, (2024). <https://doi.org/10.1039/D3CC05811E>.

[56] R.A. Copeland, *Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists*, 2nd Edition, Wiley, 2021. DOI: 10.1002/9781118540398.

[57] C. Yung-Chi, W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibition Constant (KI) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 Percent Inhibition (I50) of an Enzymatic Reaction," *Biochem. Pharmacol.*, 22 (1973) 3099–3108. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(73\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(73)90196-2).

[58] S. Varghese, M.S. Jisha, K.C. Rajeshkumar, V. Gajbhiye, A.F. Alrefaei, R. Jeewon, "Endophytic Fungi: A Future Prospect for Breast Cancer Therapeutics and Drug Development," *Heliyon*, 10 (2024) e33995. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33995>.

**CONCLUSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

I. Conclusion générale

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la synthèse d'une nouvelle molécule organique substituée par des atomes de fluor, caractérisée par une importante délocalisation électronique et appartenant à la famille des thiazolidinones. La molécule cible, (2Z,5Z)-3-(4-fluorophényl)-2-(4-fluorophénylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophényl)allylidène)thiazolidin-4-one (F2NTh), a été obtenue par une simple réaction de cyclisation entre la thio-urée et le bromoacétate d'éthyle suivi par une condensation avec un aldéhyde aromatique. La configuration stéréochimique (Z,Z) de la molécule a été confirmée par spectroscopie RMN et par diffraction des rayons X.

La caractérisation de la molécule étudiée a été réalisée en s'appuyant sur plusieurs techniques spectroscopiques expérimentales, parmi lesquelles la cristallographie aux rayons X sur monocristal (SC-DRX), utilisée pour élucider la structure cristalline de la molécule cible. L'analyse de diffraction a été conduite à l'aide d'un diffractomètre automatique de dernière génération, Kappa CCD, tandis que le programme SHELXS a permis la résolution structurale, permettant de localiser précisément les atomes au sein de la maille élémentaire. Les méthodes directes ont permis de résoudre le problème de la phase, et l'affinement structural a abouti à un modèle final avec un facteur de fiabilité R de 5 %. La structure cristalline validée a été déposée auprès du Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) sous le code d'enregistrement CCDC 2287992. Les résultats de cette étude ont également révélé que la molécule F2NTh cristallise dans le groupe spatial monoclinique $P2_1/c$.

Une analyse structurale approfondie a été réalisée à l'aide de méthodes de chimie quantique, en utilisant le programme Gaussian 09 et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), associée à la base 6-311G (d,p). Cette approche a permis d'examiner les propriétés structurales de la molécule $C_{24}H_{15}F_2N_3O_3S$, en se concentrant sur l'analyse détaillée de ses paramètres géométriques, tels que les distances interatomiques, les angles de valence et les angles dièdres. Les calculs ont été menés en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, et les résultats obtenus ont été systématiquement comparés aux données expérimentales issues de la cristallographie. Les valeurs théoriques des paramètres géométriques montrent une excellente corrélation avec les résultats expérimentaux, validant ainsi la fiabilité des modèles utilisés et confirmant la pertinence de la méthodologie employée dans cette étude.

La caractérisation de la molécule a impliqué une combinaison de techniques spectroscopiques complémentaires, notamment la diffraction des rayons X sur monocristal, la spectroscopie FT-IR, la résonance magnétique nucléaire (RMN) (1H et ^{13}C), ainsi que la spectroscopie UV-

Conclusion générale et perspectives

visible. L'analyse vibrationnelle a permis d'identifier les bandes d'absorption infrarouges dans la plage de 4000 à 400 cm^{-1} , offrant ainsi une détermination précise des groupements fonctionnels présents. Les fréquences calculées ont été confrontées aux valeurs expérimentales obtenues à partir des spectres FT-IR, montrant une concordance satisfaisante. En parallèle, les transitions électroniques de la molécule ont été examinées par spectroscopie UV-visible. Le spectre expérimental a été comparé à celui généré théoriquement par la méthode TD-DFT, en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP associées à la base 6-311G (d,p). Ces analyses ont révélé deux bandes caractéristiques, attribuées aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, avec des longueurs d'onde en bon accord entre les approches expérimentale et théorique.

Dans le cadre de cette étude, les propriétés électroniques de la molécule ont été analysées afin de mettre en évidence les mécanismes de transfert de charge caractéristiques de cette famille de composés. Pour ce faire, plusieurs méthodes ont été utilisées pour estimer les charges atomiques, notamment MPA, NPA, MC5 et ESP, permettant d'identifier les fragments moléculaires porteurs de charges positives et négatives. Ces charges influencent directement aux propriétés de la molécule telles que le moment dipolaire et la polarisabilité. Les résultats montrent une répartition nette des charges au sein de la molécule : les atomes d'oxygène présentent des charges négatives, tandis que les atomes d'hydrogène sont positivement chargés. De plus, l'indice élevé d'électrophilie, évalué à 7,875 eV, confirme le caractère fortement électrophile de la molécule. L'analyse de la carte de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a permis d'identifier les sites de réactivité potentiels. Les zones à potentiel négatif se localisent principalement autour des groupes carbonyle (C=O), nitro (NO₂) et imino (C=N), mettant en évidence des sites privilégiés pour des interactions électrophiles en raison de la forte électronégativité des atomes d'oxygène et d'azote. À l'inverse, les zones à potentiel positif se concentrent autour des noyaux phényles et des groupes méthylène, indiquant des sites propices à des interactions nucléophiles. Enfin, le groupe thiazole, incluant l'atome de soufre, se situe dans une région de potentiel électrostatique neutre, soulignant son rôle structurel plutôt que réactif dans les interactions moléculaires. Ces observations fournissent une compréhension approfondie de la réactivité chimique et des propriétés électroniques de la molécule étudiée.

L'étude structurale a révélé l'existence d'interactions intermoléculaires significatives au sein de la structure cristalline du composé étudié. Ces interactions sont principalement dominées par des liaisons hydrogène de type C-H...O et C-H...F. Grâce à l'utilisation de la surface de

Conclusion générale et perspectives

Hirshfeld (SH) et de son empreinte bidimensionnelle correspondante, l'ensemble des contacts intermoléculaires a été identifié, et leurs contributions respectives ont été quantifiées. Les interactions de type H...H représentent la contribution majeure à la surface de Hirshfeld de la molécule titre, avec une proportion de 23,6 %. Par ailleurs, les interactions non covalentes, notamment celles de Van der Waals, ont été étudiées à l'aide de l'analyse des gradients de densité réduite (RDG). En outre, le calcul de l'énergie de réseau a permis d'évaluer l'intensité des interactions intermoléculaires et de mettre en évidence leur contribution à la stabilité globale de la structure moléculaire. Les résultats obtenus confirment le rôle crucial des interactions faibles, telles que les interactions de Van der Waals et les liaisons hydrogène, dans le maintien de l'intégrité de la structure cristalline. Le transfert de charge au sein de la molécule a été analysé à travers l'écart énergétique HOMO–LUMO, estimé à 3,086 eV avec la fonctionnelle B3LYP et à 5,830 eV avec CAM-B3LYP. Ces résultats, associés aux descripteurs quantiques de réactivité chimique globaux, confirment la stabilité moléculaire de la F2NTh. L'analyse des paramètres de Fukui a permis d'identifier les atomes de fluor comme principaux sites électrophiles, une observation corroborée par la distribution du potentiel électrostatique moléculaire (MEP). De plus, l'analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO) a mis en évidence des interactions de type $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, favorisant la délocalisation électronique au sein de la molécule. Ces interactions témoignent d'une conjugaison étendue dans le système étudié, générant un transfert intramoléculaire efficace de charge, contribuant ainsi à la stabilisation de la molécule.

En complément, les propriétés optiques non linéaires (ONL) ont été étudiées en évaluant les moments dipolaires électriques (μ), la polarisabilité (α), ainsi que les première et deuxième hyperpolarisabilités (β et γ), à l'aide des fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP. Les résultats indiquent que la F2NTh présente des propriétés ONL remarquables, surpassant celles des matériaux déjà étudiés, ce qui la positionne comme un candidat prometteur pour des applications optiques avancées. Enfin, pour explorer le potentiel biologique de la molécule, une étude d'activité biologique a été menée par docking moléculaire. Cette approche a permis de modéliser et d'évaluer les interactions entre le composé F2NTh et des cibles biologiques spécifiques. Les résultats montrent que la F2NTh exerce un effet antagoniste significatif sur la protéine Mcl-1, un régulateur clé de l'apoptose. Cette interaction met en lumière le potentiel thérapeutique de la molécule, notamment dans le cadre de la régulation de l'homéostasie cellulaire.

II. Perspectives

L'étude met en évidence un transfert de charge significatif au sein de la molécule F2NTh, révélant un potentiel prometteur pour diverses applications. Plusieurs axes de recherche sont proposés pour approfondir ces résultats :

1. **Renforcement des propriétés NLO** : Tester les propriétés d'optique non linéaire (NLO) de F2NTh dans différents solvants pour étudier l'effet de la polarisation. Une analyse expérimentale permettra de valider son potentiel dans des dispositifs optiques avancés.
2. **Étude des propriétés électrochimiques** : Évaluer la stabilité et la réactivité électrochimique pour des applications dans le stockage d'énergie.
3. **Optimisation de la synthèse** : Explorer des méthodes de synthèse alternatives pour améliorer les rendements et réduire les coûts de production.
4. **Toxicité et biocompatibilité** : Réaliser des études expérimentales pour confirmer les résultats théoriques, essentielles pour des applications biomédicales.
5. **Optimisation du gap énergétique** : Ajouter des substituants accepteurs d'électrons pour ajuster le gap énergétique, ouvrant des perspectives pour des applications photovoltaïques.

Le composé présente également un potentiel dans le photovoltaïque, avec une énergie de gap estimée à 3,08 eV, le rendant prometteur pour la conversion d'énergie solaire. Enfin, l'évaluation des tenseurs de polarisabilité linéaire et d'hyperpolarisabilité est suggérée pour mieux comprendre ses comportements non linéaires et optiques.

Ces perspectives montrent la polyvalence du composé et son intérêt pour des applications variées, de l'optique à l'énergie et à la biologie, renforçant son potentiel industriel et scientifique.

Annexe

Annexe

Tableau III. 2. Les coordonnées fractionnelles des atomes (x, y, z) avec leurs facteurs de température isotrope équivalent (U_{iso}).

Atome	X	Y	Z	U_{iso}^*/U_{eq}
S1	0,29461(6)	0,05163 (9)	0,20867 (4)	0,0305 (2)
N1	0,0414(2)	-0,7777(3)	0,16210 (16)	0,0436 (7)
O1	0,07244 (18)	-0,7159 (3)	0,21859 (12)	0,0434 (6)
O2	-0,0123 (2)	-0,9036 (3)	0,15084 (16)	0,0722 (9)
F1	0,56675 (15)	0,3785 (2)	0,05393 (9)	0,0490 (5)
O3	0,16290 (17)	0,0361 (3)	0,35321 (10)	0,0380 (5)
N2	0,27573 (18)	0,2055 (3)	0,31811 (12)	0,0288 (5)
N3	0,37403 (18)	0,3544 (3)	0,25965 (12)	0,0308 (6)
F2	0,30828 (16)	0,6742 (2)	0,52355 (9)	0,0519 (5)
C13	0,42127 (14)	0,3549 (2)	0,20491 (9)	0,0280 (6)
C14	0,49859 (15)	0,2448 (2)	0,20504 (9)	0,0346 (7)
H14	0,5180	0,1648	0,2395	0,042
C15	0,54728 (15)	0,2527 (2)	0,15433 (10)	0,0344 (7)
H15	0,5996	0,1781	0,1544	0,041
C16	0,51864 (15)	0,3707 (2)	0,10348 (10)	0,0329 (7)
C17	0,44132 (16)	0,4808 (2)	0,10335 (10)	0,0401(8)
H17	0,4219	0,5608	0,0689	0,048
C18	0,39263 (15)	0,4729 (2)	0,15406 (9)	0,0359 (7)
H18	0,3403	0,5475	0,1540	0,043
C7	0,0930 (2)	-0,4123 (4)	0,16022 (14)	0,0288 (6)
H7	0,0452	-0,4319	0,1842	0,035
C8	0,1537 (2)	-0,2772 (4)	0,17719 (14)	0,0301(7)
H8	0,1982	-0,2529	0,1511	0,036
C9	0,1536 (2)	-0,1681 (4)	0,23364 (15)	0,0305(6)
H9	0,1085	-0,1938	0,2592	0,037
C10	0,2122 (2)	-0,0342 (4)	0,25226 (15)	0,0294 (6)
C11	0,2121 (2)	0,0682 (4)	0,31336 (14)	0,0286 (6)
C12	0,3223 (2)	0,2263 (4)	0,26542 (14)	0,0278 (6)
C19	0,28593 (9)	0,32934 (15)	0,37103 (6)	0,0287 (6)
C20	0,23027 (11)	0,47647 (16)	0,35947 (7)	0,0330 (7)
H20	0,1872	0,4971	0,3170	0,040
C21	0,23832 (11)	0,59315 (18)	0,41074 (8)	0,0379 (7)
H21	0,2007	0,6926	0,4029	0,045
C22	0,30202 (12)	0,56270 (19)	0,47356 (7)	0,0379 (7)
C23	0,35768 (14)	0,41557 (18)	0,48512 (7)	0,0554 (10)
H23	0,4007	0,3950	0,5276	0,067
C24	0,34964 (12)	0,29889 (17)	0,43386 (7)	0,0500 (9)
H24	0,3873	0,1994	0,4417	0,060
C1	0,07090 (13)	-0,7023 (2)	0,10611(7)	0,0361 (7)
C2	0,07647 (13)	-0,8096 (2)	0,05301(8)	0,0560 (10)
H2	0,0582	-0,9231	0,0538	0,067
C3	0,10942 (12)	-0,7469 (2)	-0,00126 (8)	0,0675 (14)
H3	0,1131	-0,8186	-0,0367	0,081

Suite tableau III. 2				
C4	0,13680 (14)	-0,5769 (2)	-0,00244 (8)	0,0616 (12)
H4	0,1588	-0,5351	-0,0387	0,074
C5	0,13122 (11)	-0,46966 (19)	0,05066 (6)	0,0431(8)
H5	0,1495	-0,3561	0,0499	0,052
C6	0,09828 (9)	-0,53235 (18)	0,10493 (6)	0,0303 (6)

x, y, z : coordonnées représentent les positions des atomes dans une cellule unitaire cristalline,
 U_{iso}/U_{eq} : facteur de température isotrope équivalent qui décrit les vibrations thermiques moyennes des atomes dans le cristal.

Tableau III. 3. Paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule $C_{24}H_{15}N_3O_3F_2S$.

Atome	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
S1	0,0334 (4)	0,0296 (4)	0,0319 (4)	-0,0052 (3)	0,0145 (3)	-0,0010 (3)
N1	0,0281 (14)	0,0354 (15)	0,061 (2)	0,0032 (14)	0,0005 (13)	-0,0020 (12)
O1	0,0446 (14)	0,0414 (13)	0,0458 (14)	0,0047 (11)	0,0145 (11)	0,0015 (11)
O2	0,0491 (16)	0,0511 (16)	0,100 (2)	0,0132 (15)	-0,0109 (15)	-0,0220 (14)
F1	0,0608 (13)	0,0510 (11)	0,0450 (11)	0,0118 (9)	0,0314 (10)	0,0105 (10)
O3	0,0453 (13)	0,0411 (12)	0,0326 (12)	-0,0056 (9)	0,0193 (10)	-0,0065 (10)
N2	0,0316 (13)	0,0275 (12)	0,0286 (13)	-0,0031 (10)	0,0104 (10)	-0,0007 (10)
N3	0,0322 (14)	0,0296 (13)	0,0328 (13)	-0,0033 (10)	0,0124 (11)	-0,0009 (11)
F2	0,0659 (14)	0,0474 (11)	0,0447 (11)	-0,0234 (9)	0,0183 (10)	-0,0083 (10)
C13	0,0291 (15)	0,0276 (14)	0,0274 (15)	-0,0055 (12)	0,0075 (12)	-0,0045 (12)
C14	0,0383 (18)	0,0333 (16)	0,0335 (16)	0,0101 (13)	0,0113 (14)	0,0070 (13)
C15	0,0315 (16)	0,0339 (16)	0,0401 (17)	0,0072 (13)	0,0133 (14)	0,0072 (13)
C16	0,0389 (17)	0,0330 (16)	0,0299 (15)	0,0001 (12)	0,0144 (13)	-0,0018 (13)
C17	0,051 (2)	0,0356 (17)	0,0335 (17)	0,0069 (13)	0,0099 (15)	0,0115 (15)
C18	0,0356 (17)	0,0362 (16)	0,0350 (17)	0,0005 (13)	0,0076 (13)	0,0109 (14)
C7	0,0298 (16)	0,0321 (15)	0,0272 (15)	0,0004 (12)	0,0122 (12)	0,0021 (12)
C8	0,0297 (16)	0,0311 (15)	0,0327 (16)	0,0019 (12)	0,0138 (13)	0,0032 (13)
C9	0,0323 (16)	0,0286 (15)	0,0339 (16)	0,0012 (12)	0,0146 (13)	0,0048 (13)
C10	0,0321 (16)	0,0282 (15)	0,0300 (15)	-0,0007 (12)	0,0119 (12)	0,0038 (12)
C11	0,0316 (16)	0,0276 (14)	0,0281 (15)	-0,0008 (12)	0,0100 (13)	0,0039 (12)
C12	0,0249 (15)	0,0311 (15)	0,0276 (15)	-0,0015 (12)	0,0071 (12)	0,0046 (12)
C19	0,0308 (16)	0,0278 (14)	0,0293 (15)	-0,0031 (12)	0,0108 (12)	-0,0002 (12)
C20	0,0342 (17)	0,0318 (16)	0,0330 (16)	-0,0035 (12)	0,0086 (13)	-0,0008 (13)
C21	0,0356 (18)	0,0310 (16)	0,049 (2)	-0,0068 (14)	0,0151 (15)	0,0008 (13)
C22	0,0431 (19)	0,0379 (17)	0,0355 (17)	-0,0137 (14)	0,0148 (14)	-0,0069 (14)
C23	0,067 (3)	0,053 (2)	0,0351 (19)	-0,0107 (16)	-0,0081 (17)	0,0139 (19)
C24	0,058 (2)	0,0426 (19)	0,0401 (19)	-0,0084 (15)	-0,0046 (16)	0,0189 (17)
C1	0,0260 (16)	0,0375 (17)	0,0395 (17)	-0,0092 (14)	-0,0011 (13)	0,0027 (13)
C2	0,047 (2)	0,050 (2)	0,058 (2)	-0,0250 (18)	-0,0102 (18)	0,0148 (18)
C3	0,052 (2)	0,100 (3)	0,042 (2)	-0,038 (2)	-0,0044 (18)	0,031 (2)
C4	0,050 (2)	0,105 (3)	0,0298 (19)	-0,011 (2)	0,0113 (16)	0,019 (2)
C5	0,0362 (18)	0,064 (2)	0,0301 (17)	-0,0044 (15)	0,0099 (14)	0,0027 (16)
C6	0,0224 (14)	0,0405 (17)	0,0267 (15)	-0,0046 (13)	0,0041 (11)	0,0034 (13)

Annexe

U11, U22, U33, U12, U23, U23 : Les paramètres d'agitation thermique anisotrope, quantifient les vibrations des atomes dans un cristal de manière plus détaillée que les paramètres isotropes (U_{iso}).

Tableau IV. 1. Longueurs de liaisons (Å) calculées par la méthode DFT (B3LYP et CAM B3LYP) et ceux obtenus par diffraction des rayons X.

Longueurs de liaisons (Å)	Expérimental	B3LYP	CAM-B3LYP
		6-311 G (d,p)	
S1-C10	1,750(3)	1,766	1,760
S1-C12	1,775(3)	1,809	1,792
N1-O2	1,223(4)	1,223	1,214
N1-O1	1,223(3)	1,225	1,216
N1-C1	1,437(3)	1,481	1,475
F1-C16	1,347(2)	1,352	1,346
O3-C11	1,213(3)	1,209	1,203
N2-C11	1,379(4)	1,403	1,394
N2-C12	1,397(3)	1,395	1,392
N2-C19	1,435(2)	1,437	1,432
N3-C12	1,258(4)	1,262	1,255
N3-C13	1,432(3)	1,407	1,408
F2-C22	1,332(2)	1,349	1,342
C13-C14	1,3732(12)	1,392	1,393
C13-C18	1,3732(12)	1,401	1,393
C14-C15	1,3732(12)	1,392	1,386
C14-H14	0,93	1,083	1,082
C15-C16	1,3732(12)	1,385	1,379
C15-H15	0,93	1,082	1,082
C16-C17	1,3732(12)	1,387	1,381
C17-C18	1,3732(12)	1,389	1,385
C17-H17	0,93	1,082	1,082
C18-H18	0,93	1,082	1,082
C7-C8	1,343(4)	1,351	1,338
C7-C6	1,488(3)	1,464	1,468
C7-H7	0,93	1,082	1,081
C8-C9	1,438(4)	1,436	1,442
C8-H8	0,93	1,086	1,085
C9-C10	1,323(4)	1,350	1,337
C9-H9	0,93	1,086	1,085
C10-C11	1,486(4)	1,485	1,484
C19-C20	1,3755	1,392	1,386
C19-C24	1,3756	1,393	1,387
C20-C21	1,3756	1,390	1,385
C20-H20	0,93	1,081	1,081

Suite Tableau IV. 1			
C21-C22	1,3755	1,386	1,380
C21-H21	0,93	1,082	1,081
C22-C23	1,3756	1,387	1,381
C23-C24	1,3756	1,390	1,384
C23-H23	0,93	1,082	1,081
C24-H24	0,93	1,081	1,080
C1-C2	1,3922	1,392	1,385
C1-C6	1,3922	1,411	1,401
C2-C3	1,3921	1,387	1,382
C2-H2	0,93	1,080	1,080
C3-C4	1,3922	1,394	1,387
C3-H3	0,93	1,082	1,082
C4-C5	1,3922	1,387	1,383
C4-H4	0,930	1,083	1,083
C5-C6	1,3922	1,408	1,399
C5-H5	0,930	1,082	1,082

Tableau IV. 2. Angles de valence (°) calculées par la méthode DFT (B3LYP et CAM-B3LYP) et ceux obtenus par diffraction des rayons X.

Angles de valence (°)	Expérimentale	B3LYP	CAM-B3LYP
			6-311 G(d,p)
C10-S1-C12	91,44(13)	91,21	91,19
O2-N1-O1	123,2(3)	124,49	124,58
O2-N1-C1	117,9(3)	117,30	117,34
O1-N1-C1	119,0(2)	118,19	118,06
C11-N2-C12	116,6(2)	117,02	116,79
C11-N2-C19	121,5(2)	121,09	121,24
C12-N2-C19	121,7(2)	121,88	121,95
C12-N3-C13	117,3(2)	122,64	121,07
C14-C13-C18	120	119,03	119,30
C14-C13-N3	120,38(15)	121,80	121,03
C18-C13-N3	119,51(15)	119,02	119,57
C15-C14-C13	120	120,55	120,47
C15-C14-H14	120	119,80	120,10
C13-C14-H14	120	119,61	119,42
C14-C15-C16	120	118,98	118,92
C14-C15-H15	120	121,36	121,50
C16-C15-H15	120	119,64	119,57
F1-C16-C17	120,13(14)	119,07	119,04
F1-C16-C15	119,87(14)	119,14	119,11

Annexe

Suite Tableau IV. 2

C17-C16-C15	120	121,77	121,84
C16-C17-C18	120	118,96	118,93
C16-C17-H17	120	119,59	119,51
C18-C17-H17	120	121,44	121,54
C17-C18-C13	120	120,65	120,51
C17-C18-H18	120	120,37	120,39
C13-C18-H18	120	118,96	119,09
C8-C7-C6	123,3(2)	124,65	123,96
C8-C7-H7	118,3	118,01	118,50
C6-C7-H7	118,3	117,31	117,52
C7-C8-C9	123,4(3)	122,54	122,40
C7-C8-H8	118,3	119,85	119,91
C9-C8-H8	118,3	117,57	117,65
C10-C9-C8	125,4(3)	126,28	125,89
C10-C9-H9	117,3	115,37	115,67
C8-C9-H9	117,3	118,34	118,42
C9-C10-C11	122,7(3)	121,32	121,21
C9-C10-S1	126,2(2)	127,19	127,42
C11-C10-S1	111,0(2)	111,47	111,35
O3-C11-N2	124,9(3)	124,17	124,44
O3-C11-C10	124,9(3)	125,61	125,38
N2-C11-C10	110,2(2)	110,21	110,17
N3-C12-N2	123,4(3)	123,36	123,39
N3-C12-S1	126,2(2)	126,55	126,11
N2-C12-S1	110,4(2)	110,06	110,48
C20-C19-C24	120	121,88	120,51
C20-C19-N2	120,07(11)	120,08	119,37
C24-C19-N2	119,91(11)	119,43	120,09
C19-C20-C21	120	119,95	119,93
C19-C20-H20	120	119,94	119,89
C21-C20-H20	120	120,09	120,16
C22-C21-C20	120	118,77	118,71
C22-C21-H21	120	119,73	119,66
C20-C21-H21	120	121,52	121,62
F2-C22-C21	119,96(12)	118,96	118,94
F2-C22-C23	120,03(12)	118,89	118,87
C21-C22-C23	120	122,13	122,18
C22-C23-C24	120	118,77	118,74
C22-C23-H23	120	119,67	119,60
C24-C23-H23	120	121,55	121,65
C23-C24-C19	120	119,92	119,90
C23-C24-H24	120	120,16	120,24

Suite Tableau IV. 2

C19-C24-H24	120	119,90	119,84
C2-C1-C6	120	122,50	122,65
C2-C1-N1	116,93(13)	115,68	115,86
C6-C1-N1	122,98(13)	121,79	121,46
C3-C2-C1	120	119,88	119,68
C3-C2-H2	120	121,59	121,74
C1-C2-H2	120	118,51	118,56
C2-C3-C4	120	118,51	119,31
C2-C3-H3	120	119,99	119,99
C4-C3-H3	120	120,70	120,68
C5-C4-C3	120	120,31	120,33
C5-C4-H4	120	119,53	119,53
C3-C4-H4	120	120,13	120,12
C4-C5-C6	120	122,20	121,99
C4-C5-H5	120	119,23	119,45
C6-C5-H5	120	118,52	118,52
C5-C6-C1	120	115,76	115,99
C5-C6-C7	117,96(12)	120,01	119,69
C1-C6-C7	122,04(12)	124,14	124,26

Tableau IV. 3. Angles de torsion (°) calculées par la méthode DFT (B3LYP et CAM-B3LYP) et ceux obtenus par diffraction des rayons X.

Angles de torsions (°)	Expérimentale	6-311 G (d,p)	
		B3LYP	CAM-B3LYP
C12-N3-C13-C14	-68,6(3)	-64,06	-73,12
C12-N3-C13-C18	115,1(2)	120,27	110,33
C18-C13-C14-C15	0	-1,24	-1,02
N3-C13-C14-C15	-176,3(2)	-176,90	-177,57
C13-C14-C15-C16	0	0,01	0,11
C14-C15-C16-F1	179,8(2)	-179,88	-179,94
C14-C15-C16-C17	0	-0,15	-0,13
F1-C16-C17-C18	-179,8(2)	-179,57	-179,71
C15-C16-C17-C18	0	-0,15	-0,13
C16-C17-C18-C13	0	0,01	-0,80
C14-C13-C18-C17	0	-0,15	-1,02
N3-C13-C18-C17	176,3(2)	177,58	177,97
C6-C7-C8-C9	-175,4(2)	178,04	177,96
C7-C8-C9-C10	179,8(3)	179,23	179,67
C8-C9-C10-C11	-176,7(3)	179,63	179,72
C8-C9-C10-S1	6,1(4)	-0,30	-0,26

Annexe

Suite tableau IV. 3

C12-S1-C10-C9	173,8(3)	179,10	179,10
C12-S1-C10-C11	-3,7(2)	-0,84	-0,88
C12-N2-C11-O3	-176,9(3)	179,60	179,28
C19-N2-C11-O3	-2,7(4)	0,10	0,11
C12-N2-C11-C10	2,9(3)	-0,32	-0,50
C19-N2-C11-C10	177,1(2)	-179,81	-179,68
C9-C10-C11-O3	3,4(5)	0,94	1,167
S1-C10-C11-O3	-178,9(2)	-179,10	-178,84
C9-C10-C11-N2	-176,3(3)	-179,12	-179,04
S1-C10-C11-N2	1,3(3)	-179,10	0,94
C13-N3-C12-N2	177,1(2)	177,15	178,11
C13-N3-C12-S1	-4,7(4)	-4,38	-2,97
C11-N2-C12-N3	172,7(3)	178,37	178,90
C19-N2-C12-N3	-1,5(4)	-2,13	-1,92
C11-N2-C12-S1	-5,7(3)	-0,30	-0,15
C19-N2-C12-S1	-179,91(16)	179,18	179,01
C10-S1-C12-N3	-173,1(3)	-177,96	-178,42
C10-S1-C12-N2	5,3(2)	0,66	0,60
C11-N2-C19-C20	-95,4(2)	-117,82	-121,32
C12-N2-C19-C20	78,4(2)	62,70	59,54
C11-N2-C19-C24	83,0(2)	60,95	57,57
C12-N2-C19-C24	-103,1(2)	-118,51	-121,55
C24-C19-C20-C21	0	-0,07	-0,01
N2-C19-C20-C21	178,42(12)	179,29	179,41
C19-C20-C21-C22	0	-0,36	-0,42
C20-C21-C22-F2	-178,68(13)	-179,70	-179,68
C20-C21-C22-C23	0	0,11	0,13
F2-C22-C23-C24	178,68(13)	-179,83	-179,81
C21-C22-C23-C24	0	-179,70	0,37
C22-C23-C24-C19	0	-0,36	-0,42
C20-C19-C24-C23	0	-0,07	-0,01
N2-C19-C24-C23	-178,42(12)	-178,84	-178,91
O2-N1-C1-C2	-27,8(3)	-24,61	-23,66
O1-N1-C1-C2	150,8(2)	154,36	155,47
O2-N1-C1-C6	155,5(2)	156,91	157,74
O1-N1-C1-C6	-25,9(3)	-24,09	-23,11
C6-C1-C2-C3	0	0,87	0,68
N1-C1-C2-C3	-176,76(18)	-177,58	-177,88
C1-C2-C3-C4	0	-1,03	-0,88
C2-C3-C4-C5	0	-0,03	-0,05
C3-C4-C5-C6	0	1,32	1,27
C4-C5-C6-C1	0	-1,45	-1,43

Suite tableau IV. 3

C4-C5-C6-C7	-179,60(14)	-178,39	-178,80
C2-C1-C6-C5	0	0,35	0,46
N1-C1-C6-C5	176,56(19)	178,71	178,95
C2-C1-C6-C7	179,58(15)	177,15	178,95
N1-C1-C6-C7	-3,9(2)	-4,48	-3,80
C8-C7-C6-C5	-29,4(3)	-28,66	-33,11
C8-C7-C6-C1	151,0(2)	154,65	149,74

Tableau IV. 5. Nombre d'ondes expérimentales et calculées (cm⁻¹) de F2NTh.

Mode	FT-IR	B3LYP/6-311G (d, p)			Attributions avec PED (≥10 %)
		Non échelonné	Échelonné	Intensité	
104		3211	3124	2,44	ν_s CH (96%) (ring 1)
103		3200	3114	0,68	ν_s CH (94%) (ring 3)
102		3198	3112	0,92	ν_s CH(94%) (ring 3)
101		3189	3103	4,25	ν_s CH(88%) (ring 2)
100		3187	3101	2,62	ν_s CH (88%) (ring 2)
99		3186	3100	3,78	ν_s CH(40%) + ν_s CH(49%) (ring 1)
98		3185	3099	0,15	ν_{as} CH(40%) (ring 3) + ν_s CH(59%) (ring 3)
97		3185	3099	9,03	δ_s HCC(59%) (ring 2) + ν_{as} CH(32%) (ring 1)
96		3184	3098	10,60	ν_{as} CH(32%) (ring 1) + ν_s CH(62%) (ring 1)
95		3178	3092	6,50	ν_{as} CH (65%) (ring 3) + ν_s CH(34%) (ring 3)
94		3173	3087	2,17	ν_{as} CH (33%) (ring 2) + ν_s CH(65%) (ring 2)
93	2840	3171	3085	9,48	ν_{as} CH(21%) (ring 2) + ν_s CH(65%) (ring 2)
92	2755	3162	3077	2,00	ν_{as} CH (30%) (ring 1) + ν_{CH} (70%) (ring 1)
91		3148	3063	1,83	ν_s C9H9 (92%)
90		3130	3045	4,53	ν_s C8H8 (91%)
89	1721	1745	1698	130,77	ν_s OC (73%) (thiazol) + ν_s NC (thiazol) (10%)
88	1682	1684	1639	915,11	ν_s NC (thiazol) (68%)
87		1647	1603	66,22	ν_s C7C8 (28%) + ν_s CC (10%) (ring 1)
86		1642	1598	38,25	ν_{as} CC(11%) (ring 3) + ν_s CC (38%) (ring 3)
85		1638	1594	27,54	ν_s CC(36%) (ring 2)
84	1633	1633	1589	46,89	ν_{as} C7C8 (22%) + ν_s CC (14%) (ring 1)
83		1628	1584	9,39	ν_{as} CC (29%) (ring 3) + ν_s CC (23%) (ring 3)
82		1622	1578	69,37	ν_s CC (thiazol) (53%)
81		1611	1568	6,15	ν_{as} CC(17%) (ring 2) + ν_s CC (34%) (ring 2)
80	1571	1597	1554	250,89	ν_{as} CC(21%) (ring 1) + ν_s CC (23%) (ring 1) + δ_s HCC(11%) (ring 1)
79		1554	1512	250,89	ν_{as} O1N1(37%)+ ν_s O2N1 (36%)
78		1538	1496	257,13	δ_s HCC(32%) (ring 3) + δ_{as} HCC(27%) (ring 3) + δ_s CCC(10%) (ring 3)

Annexe

Suite tableau IV. 5

77		1530	1489	233,48	$\delta_{as} \text{HCC}(33\%)_{(ring\ 2)} + \delta_s \text{HCC}(24\%)_{(ring\ 2)}$
76	1499	1500	1460	4,5889	$\delta_s \text{HCC}(51)_{(ring\ 1)}$
75		1468	1446	13,12	$\nu_{as} \text{CC}(13\%)_{(ring\ 1)} + \delta_{as} \text{HCC}(36\%)_{(ring\ 1)} + \delta_s \text{HCC}(19\%)_{(ring\ 1)}$
74		1442	1403	0,41	$\nu_{as} \text{CC}(21\%)_{(ring\ 3)} + \nu_s \text{CC}(20\%)_{(ring\ 3)}$
73	1436	1435	1396	3,62	$\nu_{as} \text{CC}(23\%)_{(ring\ 2)} + \nu_s \text{CC}(24\%)_{(ring\ 2)}$
72	1418	1371	1334	226,15	$\delta_{as} \text{H9C9C8}(10\%) + \delta_s \text{HCC}(29\%)_{(ring\ 1)}$
71	1369	1362	1325	389,15	$\nu_{as} \text{NC}(20\%)_{(thiazol)} + \nu_s \text{NC}(23\%)_{(thiazol)} + \delta_s \text{HCC}(12\%)_{(ring\ 1)}$
72	1343	1348	1311	174,83	$\nu_{as} \text{O1N1}(52\%) + \delta \text{H8C8C7}(11\%) + \delta_s \text{O2N1O1}(10\%)$
69		1339	1303	30,88	$\nu_s \text{C7C8}(15\%) + \delta_s \text{H8C8C7}(26\%) + \delta_{as} \text{HCC}(12\%)_{(ring\ 1)}$
68		1326	1290	100,47	$\nu_{as} \text{CC}(10\%)_{(ring\ 1)} + \nu_s \text{CC}(16\%)_{(ring\ 1)} + \delta_s \text{H8C8C7}(12\%) + \delta_s \text{HCC}(13\%)_{(ring\ 1)}$
67		1324	1288	12,32	$\nu_s \text{CC}(21\%)_{(ring\ 3)} + \delta_{as} \text{HCC}(12\%)_{(ring\ 3)} + \delta_s \text{HCC}(12\%)_{(ring\ 3)}$
66		1313	1278	3,02	$\nu_s \text{CC}(22\%)_{(ring\ 3)} + \delta_{as} \text{HCC}(16\%)_{(ring\ 3)} + \delta_s \text{HCC}(14\%)_{(ring\ 3)}$
65	1314	1312	1277	3,08	$\delta_{as} \text{HCC}(44\%)_{(ring\ 2)} + \delta_s \text{HCC}(39\%)_{(ring\ 2)}$
64		1301	1266	72,17	$\nu_{as} \text{CC}(16\%)_{(ring\ 1)} + \delta \text{H9C9C8}(24\%) + \delta_s \text{HCC}(10\%)_{(ring\ 1)}$
63	1295	1297	1262	1,46	$\nu_{as} \text{CC}(37\%)_{(ring\ 2)} + \nu_s \text{CC}(48\%)_{(ring\ 2)}$
62		1288	1253	53,64	$\nu_{as} \text{NC}(13\%)_{(thiazol)} + \nu_s \text{NC}(22\%)_{(thiazol)}$
61	1272	1280	1245	26,47	$\nu_s \text{CC}(12\%)_{(ring\ 1)} + \delta_s \text{H8C8C7}(15\%)$
60		1259	1225	285,66	$\nu_{as} \text{CC}(10\%)_{(ring\ 3)} + \nu_s \text{FC}(48\%)_{(ring\ 3)}$
59	1214	1254	1220	111,15	$\nu_s \text{FC}(46\%)_{(ring\ 2)} + \delta_{as} \text{HCC}(11\%)_{(ring\ 2)}$
58		1236	1203	3,42	$\nu_{as} \text{CC}(11\%)_{(ring\ 1)} + \nu_{as} \text{CC}(13\%)_{(ring\ 1)} + \nu_s \text{CC}(19\%)_{(ring\ 1)} + \delta_s \text{HCC}(10\%)_{(ring\ 1)}$
57		1198	1166	134,55	$\nu_s \text{C8C9}(17\%)$
56	1184	1188	1156	44,45	$\delta_{as} \text{HCC}(17\%)_{(ring\ 1)} + \delta_s \text{HCC}(52\%)_{(ring\ 1)}$
55		1178	1146	66,83	$\nu_s \text{C8C9}(14\%) + \delta_s \text{HCC}(24\%)_{(ring\ 3)}$
54		1174	1142	186,29	$\delta_s \text{HCC}(56\%)_{(ring\ 3)}$
53		1172	1140	89,83	$\delta_s \text{HCC}(65\%)_{(ring\ 2)}$
52		1157	1126	105,94	$\nu_s \text{CC}(11\%)_{(ring\ 1)} + \nu_s \text{NC}(12\%)_{(thiazol)}$
51	1149	1153	1122	73,82	$\nu_{NC}(12\%)_{(thiazol)}$
50	1120	1118	1088	12,41	$\nu_{as} \text{CC}(12\%)_{(ring\ 3)} + \nu_s \text{CC}(14\%)_{(ring\ 3)} + \delta_{as} \text{HCC}(33\%)_{(ring\ 3)} + \delta_s \text{HCC}(30\%)_{(ring\ 3)}$
49		1115	1085	11,01	$\nu_{as} \text{CC}(12\%)_{(ring\ 2)} + \nu_s \text{CC}(13\%)_{(ring\ 2)} + \delta_{as} \text{HCC}(30\%)_{(ring\ 2)} + \delta_s \text{HCC}(38\%)_{(ring\ 2)}$

Annexe

Suite tableau IV. 5

48	1092	1093	1063	8,10	$\nu_{as} \text{NC}(12)_{(ring\ 1)} + \delta_{as} \text{HCC}(14)_{(ring\ 1)} + \delta_s \text{CCC}(20)_{(ring\ 1)}$
47		1067	1038	3,50	$\nu_s \text{CC}(22\%)_{(ring\ 1)}$
46		1062	1033	36,02	$\nu_s \text{CC}(13\%)_{(ring\ 1)} + \nu_s \text{CC}(17\%)_{(thiazol)}$
45		1029	1001	6,27	$\delta_s \text{CCC}(15\%)_{(ring\ 3)} + \delta_{as} \text{CCC}(58\%)_{(ring\ 3)}$
44		1023	995	2,99	$\delta_s \text{CCC}(70\%)_{(ring\ 2)} + \delta_{as} \text{CCC}(16\%)_{(ring\ 2)}$
43	1012	1015	988	3,21	$\tau_s \text{HCCC}(54\%)_{(ring\ 1)} + \tau_{as} \text{HCCC}(16\%)_{(thiazol)}$
42		1002	975	42,24	$\tau_s \text{HCCC}(39\%)_{(ring\ 1)} + \tau_{as} \text{HCCC}(32\%)_{(ring\ 1)} + \tau_{as} \text{HCCC}(12\%)_{(thiazol)}$
41	991	990	963	1,37	$\tau_{as} \text{HCCC}(37\%)_{(ring\ 1)} + \tau_s \text{HCCC}(55\%)_{(ring\ 1)}$
40	976	968	942	0,36	$\tau_s \text{HCCC}(73\%)_{(ring\ 2)}$
39		967	941	0,12	$\tau_{as} \text{HCCC}(53\%)_{(ring\ 3)} + \tau_s \text{HCCC}(20\%)_{(ring\ 3)}$
38		948	922	1,93	$\tau_{as} \text{HCCC}(20\%)_{(ring\ 3)} + \tau_s \text{HCCC}(50\%)_{(ring\ 3)}$
37		947	921	2,27	$\tau_{as} \text{HCCC}(36\%)_{(ring\ 2)} + \tau_s \text{HCCC}(12\%)_{(ring\ 2)} + \tau_{as} \text{HCCC}(27\%)_{(ring\ 2)}$
36	934	941	916	0,41	$\tau_{as} \text{HCCC}(64\%)_{(thiazol)} + \tau_s \text{HCCC}(23\%)_{(ring\ 1)}$
35	899	913	888	0,77	$\tau_{as} \text{HCCC}(11\%)_{(ring\ 1)} + \tau_s \text{HCCC}(54\%)_{(ring\ 1)}$
34	880	879	855	6,72	$\tau_{as} \text{H8C8C7C6}(15\%) + \tau_{as} \text{HCCC}(35\%)_{(ring\ 1)}$
33		877	853	27,62	$\delta_s \text{ONO}(20\%)$
32	863	858	835	38,33	$\tau_{as} \text{HCCC}(17\%)_{(ring\ 3)} + \gamma_{as} \text{FCCC}(10\%)_{(ring\ 3)}$
31		855	832	20,89	$\tau_{as} \text{HCCC}(29\%)_{(ring\ 2)} + \tau_s \text{HCCC}(28\%)_{(ring\ 2)} + \gamma_{as} \text{FCCC}(10\%)_{(ring\ 2)}$
30		848	825	46,06	$\delta_s \text{O2N1O1}(23\%) + \delta_s \text{CCC}(10\%)_{(ring\ 1)}$
29	828	827	805	1,58	$\tau_{as} \text{HCCC}(24\%)_{(ring\ 1)} + \tau_{as} \text{HCCC}(20\%)_{(ring\ 2)} + \tau_s \text{HCCC}(53\%)_{(ring\ 2)}$
28		822	780	4,81	$\tau_{as} \text{HCCC}(29\%)_{(ring\ 3)} + \tau_s \text{HCCC}(55\%)_{(ring\ 3)}$
27	800	819	797	42,68	$\delta_{as} \text{OCC}(10\%)_{(thiazol)} + \tau_s \text{HCCC}(13\%)_{(ring\ 3)}$
26		804	782	14,98	$\tau_{as} \text{HCCC}(32\%)_{(ring\ 1)} + \tau_s \text{HCCC}(19\%)_{(ring\ 1)} + \gamma_s \text{OCON}(27\%)_{(ring\ 1)}$
25	786	800	778	5,22	$\nu_s \text{FC}(14\%)_{(ring\ 3)} + \nu_{as} \text{CCC}(11\%)_{(ring\ 3)}$
24		765	744	15,29	$\tau_s \text{HCCC}(23\%)_{(ring\ 1)} + \gamma_{as} \text{OCON}(20\%)_{(ring\ 1)}$

Annexe

Suite tableau IV. 5

23	751	755	735	24,20	γ_{as} ONCC (68%) (thiazol)
22	735	727	707	2,15	τ_{as} CCCC (52%) (ring 2) + τ_s CCCC (12%) (ring 2)
21	718	718	699	16,02	τ_{as} CCCC (10%) (ring 1) + τ_{as} OCON(13%) (ring 1)
20	707	715	696	8,49	τ_{as} CCCC (21%) (ring 1) + τ CCCC (14%) (ring 3)
19	695	697	678	2,44	δ_{as} O2N1O1(11%) + δ_s CCC(22%) (ring 1)
18	674	661	643	10,65	δ_{as} CCC(11%) (ring 2)
17		656	638	8,19	δ_s CCC (10%) (ring 2)
16	646	650	632	0,40	δ_{as} CCC(30%) (ring 3) + δ_s CNC(26%) (thiazol)
15		625	608	2,34	δ_s CNC(12%) (thiazol)
14	610	611	595	4,76	τ_s NCNC(15%) (thiazol)
13	599	597	581	4,47	τ_{as} NCNC(41%) (thiazol) + γ_{as} CCCN (11%) (thiazol)
12		574	559	3,07	δ_s ONC(18%) (ring 1) + δ_s CCC(10%) (ring 1)
11		552	537	80,59	δ_s CCN(16%) (thiazol)
10	543	540	525	36,51	τ_{as} HCCC(11%) (ring 3) + γ_s FCCC(23%) (ring 3) + γ_{as} NCCC(14%) (ring 3)
09	532	522	508	11,48	τ_{as} CCCC(28%) (ring 2)
08	505	490	477	5,70	ν_s SC(23%) (thiazol) + δ_s OCC(10%) (thiazol)
07	469	479	466	8,60	γ_s SCCC (14%) (thiazol)
06		448	436	4,95	ν_{as} FCC(10%) (ring 2)
05	436	439	427	0,73	δ_{as} NCC(11%) (ring 3) + δ_s FCC(23%) (ring 3) + γ_{as} SCCC(11%) (ring 3)
04		433	421	0,61	τ_{as} HCCC (20%) (ring 3) + τ_{as} CCCC (15%) (ring 3) + τ_s CCCC (54%) (ring 3)
03		432	420	1,87	τ_s CCCC (44%) (ring 2)
02		425	414	12,93	δ_{as} ONC(12%) (ring 1)
01		405	394	0,13	ν_s NC(19%) (ring 1) + δ_s CCC(10%) (ring 1)

v : étirement ; **s** : symétrique ; **as** : asymétrique ; **γ** : hors plan ; **τ** : torsion ; **δ** : flexion.

Anneau 1 : C1/C6 ; anneau 2 : C13/C18, anneau 3 : C19/C24, thiazol : cycle thiazolique

Tableau V. 4. Descripteurs de réactivité locale calculés par B3LYP/6-311G (d, p) pour F2NTh.

Atome	Fonctions Fukui (eV)				Indice d'électrophilie locale			Mollesse locale (eV)		
	f_k^-	f_k^+	f_k^0	Δf_k	ω_k^-	ω_k^+	$\Delta \omega_k$	S_k^-	S_k^+	ΔS_k
S1	0,0506	0,1186	0,0846	0,0680	0,3988	0,9347	0,5358	0,0164	0,0385	0,0220
F1	0,0145	0,0419	0,0282	0,0274	0,1144	0,3305	0,2161	0,0047	0,0136	0,0089
F2	0,0153	0,0188	0,0170	0,0034	0,1208	0,1480	0,0272	0,0049	0,0061	0,0011
O1	0,0585	0,0051	0,0318	-0,0534	0,4613	0,0402	-0,4210	0,0190	0,0016	-0,0173
O2	0,0815	0,0324	0,0570	-0,0491	0,6424	0,2555	-0,3869	0,0264	0,0105	-0,0159
O3	0,0564	0,0386	0,0475	-0,0178	0,4444	0,3041	-0,1403	0,0183	0,0125	-0,0057
N1	0,0199	0,0023	0,0111	-0,0176	0,1573	0,0181	-0,1392	0,0064	0,0007	-0,0057
N2	-0,0065	0,0092	0,0013	0,0157	-0,0512	0,0727	0,1239	-0,0021	0,0029	0,0051
N3	0,0393	0,0605	0,0499	0,0211	0,3096	0,4765	0,1668	0,0127	0,0196	0,0068
C1	0,0200	0,0181	0,0190	-0,0019	0,1581	0,1425	-0,0155	0,0065	0,0058	-0,0006
C2	0,0541	0,0401	0,0471	-0,0140	0,4265	0,3158	-0,1106	0,0175	0,0130	-0,0045
C3	0,0795	0,0568	0,0681	-0,0227	0,6266	0,4474	-0,1791	0,0258	0,0184	-0,0073
C4	0,0716	0,0300	0,0508	-0,0415	0,5642	0,2369	-0,3273	0,0232	0,0097	-0,0134
C5	0,0404	0,0230	0,0317	-0,0173	0,3184	0,1819	-0,1365	0,0131	0,0074	-0,0056
C6	0,0248	-0,0134	0,0056	-0,0383	0,1956	-0,1062	-0,3018	0,0080	-0,0043	-0,0124
C7	0,0557	0,0824	0,0690	0,0267	0,4388	0,6495	0,2107	0,0180	0,0267	0,0086
C8	0,0590	0,0207	0,0399	-0,0382	0,4650	0,1636	-0,3013	0,0191	0,0067	-0,0124
C9	0,0566	0,0749	0,0658	0,0183	0,4462	0,5906	0,1444	0,0183	0,0243	0,0059
C10	0,0352	0,0063	0,0208	-0,0289	0,2779	0,0501	-0,2278	0,0114	0,0020	-0,0093
C11	0,0382	0,0128	0,0255	-0,0254	0,3012	0,1011	-0,2000	0,0124	0,0041	-0,0082
C12	0,0109	0,0125	0,0117	0,0015	0,0863	0,0986	0,0122	0,0035	0,0040	0,0005
C13	-0,0169	-0,0046	-0,0108	0,0123	-0,1337	-0,0364	0,0973	-0,0055	-0,0015	0,0040
C14	0,0010	0,0412	0,0211	0,0402	0,0078	0,3252	0,3173	0,0003	0,0134	0,0130
C15	0,0215	0,0552	0,0384	0,0337	0,1697	0,4353	0,2656	0,0069	0,0179	0,01094
C16	0,0092	0,0304	0,0198	0,0212	0,0726	0,2398	0,1672	0,0029	0,0098	0,0068
C17	0,0264	0,0615	0,0440	0,0350	0,2086	0,4843	0,2757	0,0086	0,0199	0,0113
C18	0,0206	0,0612	0,0409	0,0405	0,1625	0,4821	0,3196	0,0067	0,0198	0,0131
C19	-0,0057	-0,0193	-0,0125	-0,0135	-0,0455	-0,1521	-0,1065	-0,0018	-0,0062	-0,0043
C20	0,0046	-0,0009	0,0018	-0,0056	0,0369	-0,0078	-0,0448	0,0015	-0,0003	-0,0018
C21	0,0272	0,0306	0,0289	0,0033	0,2147	0,2410	0,0262	0,0088	0,0099	0,0010
C22	0,0088	0,0099	0,0093	0,0011	0,0693	0,0782	0,0089	0,0028	0,0032	0,0003
C23	0,0261	0,0322	0,0292	0,0061	0,2061	0,2541	0,04804	0,0084	0,0104	0,0019
C24	0,0003	0,0100	0,0052	0,0096	0,0029	0,0789	0,0759	0,0001	0,0032	0,0031

Annexe

Tableau V. 5. Charges atomiques calculées par les modèles MPA, ANP, ESP et MC5 pour F2NTh.

Atoms	MPA	ANP	MC5	ESP
S1	0,233	0,277	-0,029	-0,151
F1	-0,235	-0,350	-0,108	-0,214
F2	-0,228	-0,345	-0,101	-0,211
O1	-0,264	-0,380	-0,194	-0,398
O2	-0,256	-0,378	-0,201	-0,412
O3	-0,320	-0,570	-0,266	-0,475
N1	0,145	0,513	0,263	0,695
N2	-0,495	-0,493	-0,018	-0,223
N3	-0,326	-0,504	-0,157	-0,517
C1	0,112	0,084	0,026	0,011
C2	0,103	-0,176	0,023	-0,206
C3	0,021	-0,187	0,027	-0,080
C4	0,045	-0,166	0,033	-0,118
C5	0,034	-0,173	0,022	-0,157
C6	-0,011	-0,055	0,008	0,123
C7	0,106	-0,137	0,021	-0,292
C8	-0,004	-0,202	0,015	-0,090
C9	0,154	-0,169	0,040	-0,025
C10	-0,414	-0,246	-0,032	-0,190
C11	0,526	0,676	0,179	0,567
C12	0,222	0,371	0,117	0,391
C13	-0,012	0,123	0,037	0,363
C14	0,062	-0,213	0,001	-0,150
C15	-0,013	-0,260	0,002	-0,316
C16	0,240	0,417	0,086	0,381
C17	-0,015	-0,259	0,003	-0,290
C18	0,065	-0,192	0,003	-0,229
C19	0,086	0,136	0,038	0,206
C20	0,117	-0,165	0,017	-0,199
C21	-0,021	-0,263	0,008	-0,266
C22	0,252	0,437	0,097	0,389
C23	-0,018	-0,262	0,010	-0,275
C24	0,107	-0,165	0,023	-0,170

Annexe

Tableau V. 6. Résultats de l'analyse des interactions électroniques de la molécule F2NTh à l'aide de la théorie des perturbations du second ordre et de la matrice de Fock.

B3LYP 6-311 G (d,p)									
Numéro									
de	Donneur	Accepteur			E	E(j)-E(i)	F(i,j)		
l'orbitale	Type	NBO (i)	Occupation	Numéro	NBO (j)	Occupation	(kcal/mol)	(a.u)	(a.u)
5	$\pi-\pi^*$	O3-C16	1,98293	660	C14-C20	0,19556	4,10	0,52	0,043
11	$\pi-\sigma^*$	N5-C19	1,95710	641	C8-C17	0,03022	3,58	1,05	0,055
11	$\pi-\pi^*$	N5-C19	1,95710	642	C8-C17	0,38119	4,15	0,49	0,044
11	$\pi-\sigma^*$	N5-C19	1,95710	643	C8-C22	0,02679	2,77	1,05	0,048
15	$\pi-\pi^*$	C8-C17	1,65892	638	N5-C19	0,27135	5,29	0,35	0,039
18	$\pi-\pi^*$	C9-C26	1,66294	642	C8-C17	0,37926	30,31	0,37	0,096
18	$\pi-\pi^*$	C9-C26	1,66378	669	C22-C31	0,34347	29,63	0,38	0,094
23	$\pi-\pi^*$	C10-C24	1,85613	657	C13-C37	0,35254	12,57	0,38	0,065
23	$\pi-\pi^*$	C10-C24	1,85613	660	C14-C20	0,19556	23,98	0,40	0,089
26	$\pi-n3$	N12-O36	1,98669	117	O7	1,43867	12,28	0,22	0,086
26	$\pi-\pi^*$	N12-O36	1,98669	653	N12-O36	0,60036	6,44	0,43	0,056
26	$\pi-\pi^*$	N12-O36	1,98669	676	C30-C41	0,37031	3,03	0,58	0,041
30	$\pi-\pi^*$	C13-C37	1,61245	650	C10-C24	0,11407	11,78	0,39	0,065
30	$\pi-\pi^*$	C13-C37	1,61245	676	C30-C41	0,37031	29,15	0,35	0,091
30	$\pi-\pi^*$	C13-C37	1,61245	690	C43-C45	0,32763	2,55	0,36	0,098
33	$\pi-\pi^*$	C14-C20	1,85940	632	O3-C16	0,26271	23,60	0,40	0,090
33	$\pi-\pi^*$	C14-C20	1,85940	650	C10-C24	0,10645	15,11	0,43	0,073
36	$\pi-\sigma^*$	C15-C47	1,67423	634	N4-C16	0,09278	2,33	0,76	0,040
36	$\pi-\sigma^*$	C15-C47	1,67423	635	N4-C19	0,06080	2,65	0,77	0,043
36	$\pi-\pi^*$	C15-C47	1,67423	674	C28-C34	0,32987	33,42	0,37	0,100
36	$\pi-\pi^*$	C15-C47	1,67423	680	C33-C39	0,36605	26,52	0,36	0,088
47	$\pi-\pi^*$	C28-C34	1,67442	663	C15-C47	0,36579	27,82	0,36	0,091
47	$\pi-\pi^*$	C28-C34	1,67442	680	C33-C39	0,36516	34,39	0,36	0,100
49	$\pi-n3$	C30-C41	1,65893	117	O7	1,43917	10,18	0,01	0,014
49	$\pi-\pi^*$	C30-C41	1,65893	653	N12-O36	0,59959	25,19	0,22	0,071
49	$\pi-\pi^*$	C30-C41	1,65893	657	C13-C37	0,35254	30,00	0,37	0,095
49	$\pi-\pi^*$	C30-C41	1,65893	690	C43-C45	0,32457	25,69	0,38	0,088
53	$\pi-\pi^*$	C33-C39	1,65335	663	C15-C47	0,36579	34,09	0,37	0,101
53	$\pi-\pi^*$	C33-C39	1,65335	674	C28-C34	0,32892	27,40	0,38	0,091
63	$\pi-\pi^*$	C43-C45	1,62579	657	C13-C37	0,35254	30,64	0,36	0,094
63	$\pi-\pi^*$	C43-C45	1,62202	676	C30-C41	0,37031	36,66	0,35	0,101
103	$n1-\sigma^*$	S1	1,97919	635	N4-C19	0,06080	2,18	1,18	0,046
103	$n1-\sigma^*$	S1	1,97919	658	C14-C16	0,07614	2,80	1,19	0,052
104	$n2-\pi^*$	S1	1,78331	638	N5-C19	0,27135	29,08	0,37	0,093
104	$n2-\pi^*$	S1	1,78331	660	C14-C20	0,20295	25,74	0,38	0,088
106	$n2-\sigma^*$	F2	1,97227	644	C9-C26	0,02774	6,64	1,11	0,077
106	$n2-\sigma^*$	F2	1,97227	646	C9-C31	0,02785	6,65	1,11	0,077

Annexe

Suite Tableau V. 6

107	n3- π^*	F2	1,92948	645	C9-C26	0,37292	21,39	0,53	0,103
108	n1- σ^*	O3	1,97713	658	C14-C16	0,07614	3,09	1,22	0,056
109	n2- σ^*	O3	1,97713	634	N4-C16	0,09278	34,36	0,78	0,148
109	n2- σ^*	O3	1,97713	658	C14-C16	0,07614	23,19	0,79	0,123
110	n1- π^*	N4	1,65363	632	O3-C16	0,26244	60,98	0,38	0,138
110	n1- π^*	N4	1,65151	638	N5-C19	0,26960	53,13	0,38	0,129
110	n1- σ^*	N4	1,65363	661	C15-C28	0,02630	4,75	0,96	0,066
110	n1- σ^*	N4	1,65151	662	C15-C47	0,02633	4,64	0,96	0,065
110	n1- π^*	N4	1,65363	663	C15-C47	0,36579	6,23	0,39	0,044
111	n1- σ^*	N5	1,82198	629	S1-C19	0,08949	28,54	0,58	0,117
111	n1- σ^*	N5	1,82198	635	N4-C19	0,06080	7,45	0,85	0,073
111	n1- σ^*	N5	1,82198	641	C8-C17	0,02988	3,32	1,01	0,054
111	n1- π^*	N5	1,82198	642	C8-C17	0,37926	14,64	0,45	0,076
112	n1- σ^*	F6	1,98936	678	C33-C34	0,02770	1,36	1,71	0,043
112	n1- σ^*	F6	1,98936	679	C33-C39	0,02761	1,36	1,71	0,043
113	n2- σ^*	F6	1,97203	678	C33-C34	0,02818	6,70	1,11	0,077
113	n2- σ^*	F6	1,97203	679	C33-C39	0,02761	6,70	1,11	0,077
114	n3- π^*	F6	1,92612	680	C33-C39	0,36516	22,37	0,53	0,105
115	n1-n3	O7	1,97983	117	O7	1,43917	0,88	0,55	0,037
115	n1- σ^*	O7	1,97983	651	N12-C30	0,10311	4,92	1,19	0,070
115	n1- σ^*	O7	1,97983	652	N12-O36	0,05867	2,01	1,35	0,047
116	n2- π^*	O7	1,89896	650	C10-C24	0,11407	1,49	0,45	0,023
116	n2- σ^*	O7	1,89896	651	N12-C30	0,10311	14,36	0,68	0,088
116	n2- σ^*	O7	1,90144	652	N12-O36	0,05903	22,16	0,85	0,124
116	n2- π^*	O7	1,90144	653	N12-O36	0,59959	1,06	0,26	0,017
117	n3- σ^*	O7	1,43867	640	O7-N12	0,06524	7,35	0,80	0,079
117	n3- π^*	O7	1,43867	653	N12-O36	0,60036	222,12	0,21	0,194
118	n1- σ^*	O36	1,98157	640	O7-N12	0,06367	2,42	1,35	0,052
118	n1- σ^*	O36	1,98157	651	N12-C30	0,10311	4,57	1,19	0,067
119	n2- σ^*	O36	1,89972	640	O7-N12	0,06524	22,07	0,84	0,123
119	n2- σ^*	O36	1,89972	651	N12-C30	0,10087	15,70	0,68	0,092
632	π^* - π^*	O3-C16	0,26271	660	C14-C20	0,19556	128,67	0,01	0,079
638	π^* - σ^*	N5-C19	0,27135	637	N5-C19	0,01789	1,86	0,64	0,081
638	π^* - π^*	N5-C19	0,27135	660	C14-C20	0,19556	3,83	0,01	0,012
653	π^* - σ^*	N12-O36	0,19556	652	N12-O36	0,05867	3,04	0,59	0,066
653	π^* - π^*	N12-O36	0,19556	676	C30-C41	0,36979	17,54	0,15	0,066
657	π^* - π^*	C13-C37	0,35254	650	C10-C24	0,10645	39,50	0,04	0,070
660	π^* - π^*	C14-C20	0,19556	650	C10-C24	1,86	64,85	0,02	0,075
663	π^* - σ^*	C15-C47	1,16	634	N4-C16	0,09396	1,42	0,39	0,044
663	π^* - σ^*	C15-C47	1,16	635	N4-C19	0,05946	1,15	0,40	0,041
676	π^* - π^*	C30-C41	0,37031	690	C43-C45	0,32763	429,95	0,01	0,100

- **Numéro de l'orbitale** : correspond à l'identifiant attribué à chaque orbitale naturelle de liaison (NBO) dans le calcul. Ce numéro permet de référencer précisément les orbitales spécifiques impliquées dans les transferts de charge observés dans l'analyse NBO. Par exemple, un numéro d'orbitale pourrait indiquer qu'il s'agit de la première orbitale de type $\pi(\text{C-C})$ ou de la seconde orbitale anti-liante $\pi^*(\text{C-C})$ dans la structure moléculaire analysée.
- **Orbitales naturelles de liaison (Donneur/Accepteur)** : Ce sont les orbitales impliquées dans le transfert de charge au sein de la molécule. Les orbitales donneurs sont celles qui cèdent de la densité électronique, tandis que les orbitales accepteurs sont celles qui la reçoivent.
- **L'occupation** : représente le nombre d'électrons présents dans l'orbitale en question. Cette valeur est généralement proche de 2 pour une orbitale pleinement occupée (comme une paire d'électrons liants), mais peut varier en fonction du type d'orbitale et des interactions au sein de la molécule.
- **E (2)** : représente l'énergie de stabilisation due au transfert de charge entre une orbitale donneuse et une orbitale accepteur. Cette valeur est calculée dans l'analyse NBO pour évaluer l'importance des interactions de transfert de charge au sein de la molécule. Une valeur élevée de E (2) indique une interaction particulièrement forte entre les orbitales donneuses et accepteurs, signifiant une stabilisation énergétique de la molécule due à ce transfert.
- **E(j)-E(i)** : il s'agit de la différence d'énergie entre l'orbitale accepteur E(j) et l'orbitale donneur E(i).
- **F(i,j)** : représente l'intégrale de chevauchement ou la matrice de Fock associée à la transition entre l'orbitale donneur (i) et l'orbitale accepteur (j). Elle est souvent appelée la perturbation de couplage ou la force de couplage entre les deux orbitales. Cette grandeur est proportionnelle à la force du transfert de charge entre les orbitales.
- **LP** : Doublets non-liants de type Lewis.

Tableau V. 7. Paramètres thermodynamiques de F2NTh calculés à 298,15 K dans l'état fondamental.

Paramètres thermodynamiques	6-311G (d, p)	
	B3LYP	CAM-B3LYP
Énergie vibratoire du point zéro (Kcal.mol ⁻¹)	214,344	213,505
	0,138	0,140
Constante de rotation (GHZ)	0,052	0,056
	0,039	0,041
	0,006	0,006
Température de rotation (Kelvin)	0,002	0,002
	0,001	0,001
Énergie (Kcal.mol ⁻¹)		
Totale	231,389	227,372
Translationnelle	0,889	0,889
Rotationnelle	0,889	0,889
Vibrationnelle	229,611	225,594
Capacité moléculaire à volume constant (Cal mol ⁻¹ . K ⁻¹)		
Totale	105,120	86,025
Translationnelle	2,981	2,981
Rotationnelle	2,981	2,981
Vibrationnelle	99,158	80,063
Entropie (Cal.mol ⁻¹ . K ⁻¹)		
Totale	186,170	157,273
Translationnelle	44,287	44,287
Rotationnelle	38,245	38,128
Vibrationnelle	103,638	74,858
Correction du point zéro (Hartree/Particule)	0,341	0,340
Correction thermique de l'énergie	0,368	0,362
Correction thermique de l'enthalpie	0,369	0,363
Correction thermique de l'énergie libre de Gibbs	0,281	0,288

Tableau V.8. Paramètres thermodynamiques calculés pour F2NTh à différentes températures.

T (K)	B3LYP/6-311G (d, p)			CAM-B3LYP/6-311G (d, p)		
	Cp (J/molK)	S (J/molK)	ΔH (KJ/mol)	Cp (J/molK)	S (J/molK)	ΔH (KJ/mol)
100	335,70	613,97	19,68	188,806	496,43	12,40
200	595,87	924,69	66,00	316,74	665,47	37,52
298,15	862,61	1212,23	134,74	449,15	816,56	75,09
300	867,90	1218,01	139,26	451,77	819,57	75,99
400	1114,14	1502,36	238,69	574,07	966,76	127,44
500	1316,56	1773,56	360,61	674,70	1106,08	190,07
600	1476,77	2028,34	500,59	754,45	1236,43	261,68
700	1603,37	2265,87	654,84	817,55	1357,66	340,40

Annexe

Suite tableau V.8

800	1704,73	2486,83	820,43	868,13	1470,25	424,78
900	1787,19	2692,54	995,16	909,31	1574,96	513,72
1000	1855,22	2884,47	1177,39	943,32	1672,58	606,40

Tableau VI. 2. Paramètres ONL statiques calculés pour F2NTh (μ , Debye, $\langle \alpha \rangle$ et $\Delta\alpha$, $\times 10^{-24}$ esu, β_{tot} , $\times 10^{-30}$ esu, γ , $\times 10^{-36}$ esu) par les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP/ 6-311 G (d,p)

Moment dipolaire	B3LYP	CAM-B3LYP
μ_x	0,653	0,810
μ_y	1,675	1,675
μ_z	-0,728	-0,744
μ (D)	4,93	5,09
α (0, 0)	B3LYP	CAM-B3LYP
α_{xx}	79,625	71,200
α_{yx}	11,468	11,964
α_{yy}	32,374	32,725
α_{zx}	11,695	11,639
α_{zy}	-4,287	-3,427
α_{zz}	56,697	55,502
$\langle \alpha \rangle$	56,232	53,143
$\Delta\alpha$	50,35	44,65
$\beta_{ }(0,0,0)$	B3LYP	CAM-B3LYP

Suite Tableau VI. 2

β_{xxx}	35,600	15,893
β_{yxx}	16,030	9,836
β_{yxy}	7,246	5,286
β_{yyy}	2,848	2,194
β_{xxz}	-0,218	-0,951
β_{yxz}	-0,387	0,257
β_{yyz}	0,353	0,993
β_{zxx}	0,236	-1,496
β_{zyz}	0,968	-1,481
β_{zzz}	0,744	0,022
β_{tot}	28,00	13,40
$\gamma_{ }(0,0,0,0)$	B3LYP	CAM-B3LYP
γ_{xxxx}	669,751	297,726
γ_{yyyy}	23,358	15,831
γ_{zzzz}	78,812	69,876
γ_{xxyy}	69,750	37,333
γ_{xxzz}	142,427	103,757

Annexe

γ_{yyzz}	14,282	10,852
γ	244,98	137,47

Tableau VI. 3. Paramètres ONL dynamiques calculés pour F2NTh ($\langle\alpha\rangle$ et $\Delta\alpha$, $\times 10^{-24}$ esu ; β_{tot} , $\times 10^{-30}$ esu; γ , $\times 10^{-36}$ esu), ($\omega = 911.3$ nm).

Paramètres	B3LYP		CAM-B3LYP	
Polarisabilité	$\alpha(-\omega, \omega)$		$\alpha(-\omega, \omega)$	
α_{xx}	87,514		76,027	
α_{yx}	13,594		13,447	
α_{yy}	33,464		33,646	
α_{zx}	13,891		13,347	
α_{zy}	-3,996		-3,114	
α_{zz}	58,807		57,387	
$\langle\alpha\rangle$	59,928		55,687	
$\Delta\alpha$	58,09		49,59	
Premier ordre hyperpolarisabilité	$\beta_{ }(-\omega, \omega, 0)$	$\beta_{ }(-2\omega, \omega, 0)$	$\beta_{ }(-\omega, \omega, 0)$	$\beta_{ }(-2\omega, \omega, 0)$
β_{xxx}	65,236	1197,74	23,42	68,05
β_{yxx}	26,334	390,267	13,15	29,81
β_{xyx}	11,692	147,734	7,04	14,97
β_{yyy}	4,703	64,071	2,98	6,96
β_{xxz}	0,433	74,199	-1,20	1,98
β_{yxz}	-0,534	19,563	0,26	1,48
β_{yyz}	0,182	32,047	1,07	4,34
β_{zzz}	0,779	39,274	-1,84	-3,17
β_{zyz}	-0,833	11,514	-1,63	-2,22
β_{zzz}	0,538	7,1526	-0,36	-1,65
β_{tot}	50,05	885,22	19,32	54,26
Deuxième ordre hyperpolarisabilité	$\gamma_{ }(-\omega, \omega, 0, 0)$	$\gamma_{ }(2\omega, \omega, \omega, 0)$	$\gamma_{ }(-\omega, \omega, 0, 0)$	$\gamma_{ }(2\omega, \omega, \omega, 0)$
γ_{xxxx}	1353,33	212026,0	445,13	1425,08
γ_{yyyy}	41,167	4136,99	21,03	51,94
γ_{zzzz}	101,987	496,62	86,37	158,38
γ_{xxyy}	152,193	26065,3	57,15	180,62
γ_{xxzz}	230,181	2922,77	145,95	292,96
γ_{yyzz}	22,242	-54,174	13,01	23,77
γ	452,30	56281,5	194,121	541,935

Résumé

Cette étude présente la synthèse, la caractérisation et l'analyse théorique d'un composé hétérocyclique organique récemment synthétisé, désigné sous le nom de (2Z,5Z)-3-(4-fluorophényl)-2-(4-fluorophénylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophényl)allyliden)thiazolidine-4-one, abrégé en F2NTh, qui possède la formule brute $C_{24}H_{15}O_3N_3F_2S$. La structure de cette molécule a été caractérisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), résonance magnétique nucléaire (RMN) 1H et ^{13}C , ainsi que par analyse de diffraction des rayons X sur un monocristal (SC-XRD). Les résultats ont révélé que le composé cristallise dans le groupe spatial P21/c du système monoclinique, avec un $Z = 4$. Les paramètres de la maille ont été déterminés comme suit : $a = 13,780 (2) \text{ \AA}$, $b = 7,872 (11) \text{ \AA}$, $c = 20,422 (3) \text{ \AA}$ et $\beta = 104,974 (4)^\circ$.

Pour une meilleure compréhension de la structure électronique de F2NTh, les données expérimentales recueillies à partir du schéma de diffraction des rayons X ont été comparées aux résultats théoriques calculés selon la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP avec la base 6-311G (d, p). Les résultats théoriques ont montré une bonne corrélation avec ceux établis par l'analyse expérimentale.

Afin d'identifier les interactions intra- et intermoléculaires, une analyse de la surface de Hirshfeld (HS) et du gradient de densité réduit (RDG) a été réalisée. Les résultats, y compris ceux des empreintes 2D, ont indiqué que les interactions H...H jouent un rôle majeur, représentant 23,6 % de l'ensemble des contacts intermoléculaires.

Pour étudier le transfert de charge et déterminer les propriétés électroniques de F2NTh, des orbitales moléculaires frontières ainsi que des descripteurs de réactivité chimique globaux et locaux ont été analysés. En simulant le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et en utilisant les charges atomiques MPA, NPA, ESP et MC5, les sites réactifs au sein de la molécule, responsables des attaques électrophiles et nucléophiles, ont été identifiés. De plus, certains paramètres et fonctions thermodynamiques (enthalpie, capacité thermique et entropie) ont été examinés dans la plage de température de 100 à 1000 K, à partir des données spectroscopiques.

Enfin, pour évaluer le potentiel de la molécule dans le domaine de l'optique non linéaire (ONL), ses propriétés correspondantes ont été prédites à l'aide des fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP. Les paramètres ONL statiques prédits ($\mu = 4,93 \text{ D}$, $\alpha = 56,23 \times 10^{-24} \text{ esu}$, $\beta = 28 \times 10^{-30} \text{ esu}$, et $\gamma = 244,98 \times 10^{-36} \text{ esu}$) ont révélé des résultats très prometteurs, soulignant l'utilité de la molécule dans les applications ONL. Cette activité a été confirmée par les paramètres dynamiques de l'ONL, montrant une réponse élevée du troisième ordre.

En outre, l'étude d'ancrage moléculaire a mis en évidence une activité anticancéreuse significative du composé, en particulier son rôle en tant qu'antagoniste de la protéine MCl-1. Cette dernière est reconnue pour sa capacité à inhiber l'apoptose, permettant ainsi aux cellules cancéreuses de survivre et de proliférer. Les résultats de l'analyse ont démontré que le composé se lie efficacement à MCl-1, entraînant une inhibition de son activité, ce qui pourrait favoriser l'activation des voies apoptotiques et conduire à la mort cellulaire des cellules tumorales.

الملخص

تقدم هذه الدراسة تخليق، وتحليل، وتوصيف نظري لمركب عضوي هتروسكل يطلق عليه اسم (4-3-(2Z,5Z)-فلوروفينيل-2-4-فلوروفينيل إيمينو-2)-3-(E)-5-نتروفينيل(ألبدين)ثيازوليدين-4-أون، المختصر باسم F2NTh، والذي يمتلك الصيغة الجزيئية $C_{24}H_{15}O_3N_3F_2S$. تم توصيف بنية هذه الجزيء بواسطة مطياف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR)، والرنين المغناطيسي النووي 1H - ^{13}C (RMN)، وكذلك من خلال تحليل الأشعة السينية على بلورة أحادية (SC-XRD) وقد كشفت النتائج أن المركب يتبلور في المجموعة الفراغية P21/c من النظام الأحادي الميل، مع $Z=4$. تم تحديد معالم الشبكة كما يلي $a = 13.780$ (2) Å، $b = 7.872$ (11) Å، $c = 20.422$ (3) Å و $\beta = 104.974$ (4)°.

لتحقيق فهم أفضل للهيكل الإلكتروني لـ F2NTh، تم مقارنة البيانات التجريبية التي تم جمعها من مخطط الأشعة السينية مع النتائج النظرية المحسوبة باستخدام نظرية الوظائف الكثيفة (DFT) باستخدام الوظائف B3LYP و CAM-B3LYP مع قاعدة 6-311G(d,p). أظهرت النتائج النظرية توافقاً جيداً مع تلك التي تم تأسيسها من خلال التحليل التجريبي. لتحديد التفاعلات داخل الجزيء وبين الجزيئات، تم إجراء تحليل سطح هيرشفيلد (HS) وتدرج الكثافة المنخفضة (RDG) وأظهرت النتائج، بما في ذلك بصمات 2D، أن التفاعلات H...H تلعب دوراً رئيسياً، حيث تمثل % 23.6 من إجمالي التفاعلات بين الجزيئات.

لدراسة نقل الشحنة وتحديد الخصائص الإلكترونية لـ F2NTh، تم تحليل المدارات الجزيئية الحدودية وكذلك مؤشرات التفاعل الكيميائي العامة والمحلية من خلال محاكاة الجهد الكهربائي الجزيئي (MEP) واستخدام الشحنات الذرية MPA، و NPA، و ESP، و MC5، تم تحديد المواقع التفاعلية داخل الجزيء المسؤولة عن الهجمات الكهربية والنوعية. بالإضافة إلى ذلك، تم فحص بعض المعالم والدوال الديناميكية الحرارية) الإنثالبي، السعة الحرارية، والإنتروبيا (ضمن نطاق درجة الحرارة من 100 إلى 1000 كيلفن، بناءً على البيانات الطيفية.

أخيراً، لتقييم قدرة الجزيء في مجال البصريات غير الخطية (ONL)، تم التنبؤ بخصائصه المقابلة باستخدام الوظائف B3LYP و CAM-B3LYP أظهرت المعالم غير الخطية الثابتة المتوقعة $D = 4.93$ (μ)، $\alpha = 56.23 \times 10^{-24}$ و $\beta = 28 \times 10^{-30}$ esu، و $\gamma = 244.98 \times 10^{-36}$ esu نتائج واعدة جداً، مما يبرز فائدة الجزيء في التطبيقات غير الخطية. وقد تم تأكيد هذه النشاطات من خلال المعالم الديناميكية لـ ONL، مما يدل على استجابة عالية من الدرجة الثالثة.

علاوة على ذلك، كشفت دراسة الربط الجزيئي عن نشاط مضاد للسرطان ملحوظ للمركب، خاصةً دوره كإنتاغونست لبروتين MCI-1. تُعرف هذه الأخيرة بقدرتها على تثبيط موت الخلايا المبرمج، مما يسمح لخلايا السرطان بالبقاء والنمو. أظهرت نتائج التحليل أن المركب يرتبط بفعالية بـ MCI-1، مما يؤدي إلى تثبيط نشاطه، مما قد يعزز تنشيط المسارات المؤدية إلى الموت الخلوي للخلايا الورمية.

Abstract

This study presents the synthesis, characterization, and theoretical analysis of a recently synthesized organic heterocyclic compound named (2Z,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenyl imino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene)thiazolidine-4-one, abbreviated as F2NTh, with the molecular formula C₂₄H₁₅O₃N₃F₂S. The structure of the molecule was characterized by Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), nuclear magnetic resonance (NMR) ¹H and ¹³C, as well as X-ray diffraction analysis (SC-XRD) on a single crystal, revealing that it crystallizes in the P21/c space group of the monoclinic system, with Z = 4, and lattice parameters as follows: a = 13.780 (2) Å, b = 7.872 (11) Å, c = 20.422 (3) Å, and β = 104.974 (4)°.

For a better understanding of the electronic structure of F2NTh, the experimental data collected from the X-ray diffraction pattern were compared with theoretical results calculated using density functional theory (DFT) with the B3LYP and CAM-B3LYP functionals and the 6-311G(d,p) basis set. The theoretical results showed a good correlation with those established from the experimental analysis.

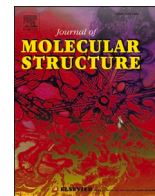
To identify intra- and intermolecular interactions, a Hirshfeld surface (HS) and reduced density gradient (RDG) analysis were performed. The results, including those from 2D fingerprints plots, indicated that H...H interactions played a major role, representing 23.6% of all intermolecular contacts.

To study charge transfer and determine the electronic properties of F2NTh, frontier molecular orbitals and global and local chemical reactivity descriptors were examined. By simulating the molecular electrostatic potential (MEP) and using MPA, NPA, ESP, and MC5 atomic charges, the reactive sites within the molecule responsible for electrophilic and nucleophilic attacks were identified. Additionally, some thermodynamic parameters and functions (enthalpy, heat capacity, and entropy) obtained from spectroscopic data were examined in the temperature range of 100 to 1000 K.

Finally, to test the title molecule in the field of nonlinear optics (NLO), the corresponding properties were predicted using the B3LYP and CAM-B3LYP functionals. The predicted static NLO parameters ($\mu = 4.93$ D, $\alpha = 56.23 \times 10^{-24}$ esu, $\beta = 28 \times 10^{-30}$ esu, and $\gamma = 244.98 \times 10^{-36}$ esu) revealed very promising results, demonstrating the utility of the molecule in NLO applications. This activity was confirmed by the dynamic NLO parameters showing a high third-order response.

Furthermore, the molecular docking study revealed significant anticancer activity of the compound, particularly its role as an antagonist of the MCL-1 protein. This protein is known

for its ability to inhibit apoptosis, allowing cancer cells to survive and proliferate. The analysis results demonstrated that the compound effectively binds to MCl-1, leading to the inhibition of its activity, which could promote the activation of apoptotic pathways and lead to the death of tumor cells.



Synthesis, SC-XRD structure, spectroscopy, intermolecular interactions, DFT/TD-DFT investigation, and (static, dynamic) NLO properties of (2E,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one

Narimane Kheddam^{a,b}, Ahmed Djafri^{a,c}, Youcef Megrouss^{a,d}, Rachida Rahmani^{a,e}, Ahlam Roufieda Guerroudj^a, Soumia Belhachemi^{a,f}, Ayada Djafri^g, Abdelkader Chouaih^{a,*}

^a Laboratory of Technology and Solid Properties (LTSP), Faculty of Sciences and Technology, Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Mostaganem 27000, Algeria

^b Faculty of Medicine, Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Mostaganem 27000, Algeria

^c Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-chimiques (CRAPC), BP 384-Bou-Ismaïl-RP, Tipaza 42004, Algeria

^d Chemistry Department, Faculty of Exact Sciences and Informatic, Hassiba Benbouali University, Chlef 02000, Algeria

^e Department of Process Engineering, Faculty of Sciences and Technology, Ahmed Zabana - University of Relizane, Relizane, Algeria

^f Chemistry Department, Faculty of Exact Sciences and Informatic, Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Mostaganem 27000, Algeria

^g Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Faculté des Sciences Exactes et Appliquées, Département de Chimie, Université Oran-1, Oran 31000, Algeria

ARTICLE INFO

Keywords:

Thiazolidin-4-ones
Atomic charges
MEP
HS
RDG
Dynamic NLO
Fukui
Reactivity

ABSTRACT

This paper describes the synthesis of a novel fluorine-substituted thiazolidin-4-one compound, (2E,5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl) allyliden) thiazolidin-4-one, abbreviated as F2NTh. Its structure was subsequently characterized by Fourier transform infrared (FTIR), ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR), UV-Visible, and single crystal X-ray diffraction (SC-XRD). For a better comprehension of the electronic structure of F2NTh, experimental data collected from the X-ray diffraction pattern were then compared to theoretical results computed by the density functional theory (DFT) using both B3LYP and CAM-B3LYP functionals with a 6-311 G (d, p) basis set. Theoretical results exhibited a good correlation with those established through the experimental analysis. To identify intra- and intermolecular interactions, Hirshfeld surface (HS) and reduced density gradient (RDG) analyses were performed. The results, including 2D fingerprint plots, indicated that H...H interactions played a major role, accounting for 23.6 % of the overall intermolecular contacts. To investigate the charge transfer and ascertain the electronic properties of F2NTh, frontier molecular orbitals and global and local chemical reactivity descriptors were studied. By simulating the molecular electrostatic potential (MEP) and using MPA, NPA, ESP, and MC5 atomic charges, reactive sites within the molecule responsible for electrophilic and nucleophilic attacks were identified. Some thermodynamic parameters and functions (enthalpy, heat capacity, and entropy) obtained from spectroscopic data were also examined in the temperature range of 100–1000 K. Finally, to test the title molecule in the non-linear optical (NLO) domain, the corresponding properties were predicted using B3LYP and CAM-B3LYP functionals. The predicted static NLO parameters ($\mu = 4.93$ D, $\alpha = 56.23 \times 10^{-24}$ esu, $\beta = 28 \times 10^{-30}$ esu, and $\gamma = 244.98 \times 10^{-36}$ esu) revealed highly promising outcomes, exhibiting the molecule's utility in NLO applications. This activity was confirmed by the dynamic NLO parameters showing a high third-order response.

1. Introduction

Organic heterocyclic molecules play a crucial role in various biological and catalytic activities [1–3]. These molecules are designed and

optimized to exhibit high catalytic activity, selectivity, and stability, making them useful in various fields such as medicine, agriculture, and materials science [4–8]. Understanding the factors that influence their catalytic performance is essential for further advancements in the field

* Corresponding author.

E-mail address: abdelkader.chouaih@univ-mosta.dz (A. Chouaih).

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136967>

Received 22 August 2023; Received in revised form 22 October 2023; Accepted 29 October 2023

Available online 2 November 2023

0022-2860/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

of organic synthesis and catalysis [9–13]. Additionally, organic molecules also serve as homogenous and/or heterogeneous catalysts in numerous chemical reactions, accelerating the rate of these reactions [14–18]. Recently, the interest in non-linear optical materials (NLO) in the scientific world has been steadily increasing due to their impact in a wide variety of fields such as optical data transmission, optical data storage, optical signal processing, optical communication, second harmonic generation, lasers, refractive index modulation, optical switching, and optical limiting [19]. NLO includes a range of materials, such as small organic molecules, polymers, and inorganic crystals. Among the class of substances that have a meaningful NLO potential are thiazolidinone and its derivatives. These molecules exhibit a vast array of biological activities in addition to their non-linear optical properties [20, 21]. These include anti-cancer agents [22], analgesics and anti-inflammatory agents [23], antimicrobials and antiparasitics [24, 25], antivirals [26], anticonvulsants [27] antidiabetics [28], and anti-HIV agents [29]. The electronic structure of these molecules gives them significant biological potential [30]. Indeed, many studies have shown that the presence of heteroatoms within these molecules directly influences the structure, electronic, and optic properties, including the charge transfer phenomena that take place throughout the conjugated system contained in the thiazolidinones [31,32]. These give rise to inter- and intramolecular interactions that subsequently allow the molecule to be an effective agent with a higher NLO effect [20]. The heteroatom in the thiazolidinone molecule is the privileged site of electrophilic attack in a state of sp^3 hybridization and the privileged site of nucleophilic attack in a state of sp^2 hybridization [33]. The high electronic concentration around the heteroatom allows for more intermolecular bonds formation. These intermolecular bonds contribute to the overall stability and strength of the molecule. Additionally, the high electronic concentration also enhances the reactivity of the heteroatom, making the molecule a potential candidate for applications in electronic and optical devices.

In this context, with the aim of investigating the impact of the most electronegative chemical element, fluorine, as well as the inductive and mesomeric electronic effects and highly attractive character of the nitro group, the synthesis of the novel derivative (2E,5Z)–3-(4-fluorophenyl)–2-(4-fluorophenylimino)–5-((E)–3-(2-nitrophenyl)allylidene)thiazolidin-4-one was performed. The thiazolidin-4-one derivative was then characterized using experimental techniques such as SC-XRD, FT-IR, ^1H and ^{13}C NMR, and UV–visible spectroscopy. Additionally, we have achieved in this work quantum chemical calculations at the ground state of the title molecule. The theoretical study was performed by the DFT method using the three-parameter hybrid Becke-Yang-part (B3LYP) and the Coulomb attenuated method-B3LYP (CAM-B3LYP) functionals along with a 6–311G(d, p) basis set. It is well known that the B3LYP functional [34,35] is the most popular functional used in the quantum chemical literature today that usually provides plausible results [36–38]. This functional was found in several works [39,40] that, in some cases, failed to reproduce computed spectra similar to the experimental ones within the context of studying other interesting parameters. Within this framework, the CAM-B3LYP functional [41], which is a separate version of B3LYP, has enabled the study of certain parameters to be improved, particularly the UV-visible spectra, NLO, and thermodynamic predictions [42,43]. The main improvement of the CAM-B3LYP functional is the incorporation of a post-Hartree-Fock correction of coupled cluster theory. This correction takes into account electron correlation effects that are not fully accounted for by standard DFT functionals such as B3LYP. It improves the accuracy of CAM-B3LYP in describing difficult electron correlation phenomena, such as dispersion forces and weak interactions. CAM-B3LYP generally includes improved dispersion correction terms compared to the standard B3LYP functional. Dispersion strengths are additionally crucial for precise modeling of non-covalent interactions like van der Waals interactions. Accurate modeling of van der Waals interactions requires understanding the dispersion strengths between the interacting species. For optimal results, we used both

functionals in theoretical calculations. Following the structural analysis, several parameters closely related to the three-dimensional structure of F2NTh were determined. Hirshfeld surface analysis and 2D fingerprint plots were performed in order to understand and visualize the relative contributions of different non-bonded contacts in the crystal structure. The reduced density gradient (RDG) analysis was used to explore the nature of repulsive and attractive van der Waals interactions. Furthermore, to support experimental results and to better understand the electronic, structural, and optical properties of the investigated molecule, HOMO and LUMO energies were determined using density of states analysis to confirm the charge transfer occurred in the title molecule. Thermodynamic properties and global and local chemical reactivity descriptors were also calculated. Atomic charges were computed with four different models, including Mulliken (MPA), natural population analysis (NPA), Hirshfeld (MC5), and Merz-Kollman (ESP) charges, where the advantages and disadvantages of each model were exposed. This comparative study of atomic charges allowed us to better interpret the nucleophilic and electrophilic behavior of the title compound and to determine the most active molecular sites to predict the interactions and reactions that the F2NTh molecule might produce. By the end of this study, we confirmed the potential of our molecule in the NLO field by calculating the dipole moment (μ), the average mean polarizability (α), the first-order hyperpolarizability (β), and the second-order hyperpolarizability (γ) by means of B3LYP and CAM-B3LYP/6–311 G (d, p) levels of theory.

2. Experimental and computational approaches

2.1. Synthesis of (2E,5Z)–3-(4-fluorophenyl)–2-(4-fluorophenylimino)–5-((E)–3-(2-nitrophenyl)allylidene)thiazolidin-4-one (F2NTh)

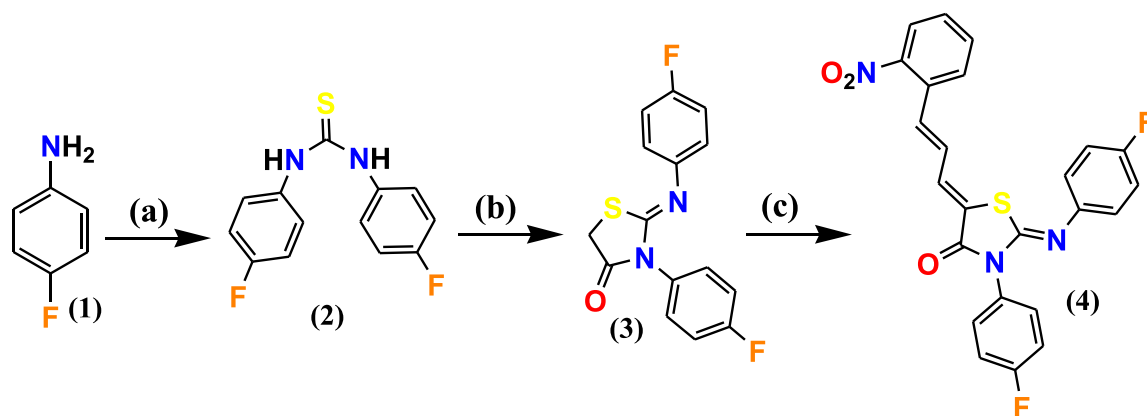
The title compound was synthesized using the chemical pathways depicted in Scheme 1. 1, 3-bis-(4-fluorophenyl) thiourea (2) was synthesized by reacting 4-fluorobenzenamine (0.02 mol) (1) with carbon disulfide (0.01 mol) in dry ethanol (10 ml) and refluxing the mixture for 6 h. The resulting compound (2) and ethyl bromoacetate were refluxed for 2 h in 40 ml of absolute ethanol to give compound 3-N-(4-fluorophenyl)–2-N'-(4-fluorophenylimino)-thiazolidin-4-one (3). To a solution of (3) (0.01 mol) in (10 ml) of acetic acid and three equivalents of anhydrous sodium acetate CH_3COONa was added 2-nitrophenylcinnamaldehyde (0.01 mol). The solution was refluxed for 4 h. The reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (9/1) as solvent. The solid obtained was filtered and washed with acetone to form (2E, 5Z)–3-(4-fluorophenyl)–2-(4-fluorophenylimino)–5-((E)–3-(2-nitro phenyl) allylidene) thiazolidin-4-one (4) with 85 % yield.

2.2. Spectroscopic data

Yellow solid, mp = 190 °C, IR (KBr, cm^{-1}): 2840 (C–H), 1720 (C = O), 1681 (C = N), 1571 (C = C), 1092 (C–N), 1214 (C–F), 505 (C–S). ^1H NMR, (CDCl_3 , 300 MHz, δ (ppm), J (Hz)): 6.64 (dd, 1H, J = 23.5 Hz, C–H), 7.28 (dd, 1H, C–H), 7.40 (dd, 1H, C–H), 7.03–8.13 (m, 11H, Ar–H); 9.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar–H). ^{13}C NMR, (CDCl_3 , 300 MHz, δ (ppm)): 122.25, 122.35, 122.44, 122.56, 127.49, 129.95, 130.02, 130.44, 131.16, 131.27, 132.64, 133.32, 133.85, 135.47, 136.46, 143.86, 143.89, 147.34, 155.55, 158.44, 161.66, 169.71, 170.58 (C = O), 171.32.

2.3. Crystallographic insights

The X-ray data of F2NTh was acquired by Nonius Kappa CCD using graphite monochromatic $\text{MoK}\alpha$ radiation (0.71073 Å), between about $1.53 \leq \theta \leq 25.67$, at ambient temperature (293 K). Direct methods implemented in the ShelXS [44] program were used to solve the



Reagents and conditions: (a): CS_2 , EtOH, Reflux(6h, 75°C); (b): $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, EtOH, Reflux(2h, 75°C); (c): $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_2\text{CHO}$, CH_3COOH , CH_3COONa , Reflux(4h, 92°C)

Scheme 1. Synthesis pathway for F2NTh.

structure. The ShelXL program [45] was used for the refinement, using the full matrix least squares method on F^2 with anisotropic thermal motion parameters for all atoms except hydrogen ones. The last full-matrix least-squares refinement gave $R = 0.05$, $wR = 0.135$, and $S = 1.13$ with all reflections and $I \geq 2\sigma(I)$. The molecular 3D structure and packing were produced using the ORTEP-3 [46] and Mercury [47] programs. Possible hydrogen bonds were evaluated using the PARST program [48]. The Hirshfeld surface (HS) and its related 2D fingerprint plots were made using Crystal Explorer 17.5 [49]. Table 1 includes crystal structure data, measurement details, and refinement parameters for F2NTh.

2.4. Spectral measurements and computational details

The electronic absorption spectrum was registered on a Shimadzu UV-2600 Pc- spectrophotometer with a quartz cell of 1 cm using chloroform as solvent. The IR spectrum was obtained on a KBr tablet on a JASCO FT/IR 4210 Fourier Transform Infrared Spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR were collected on a BRUKER AC DPX-200 spectrometer (300 MHz) using chloroform as a solvent and tetramethylsilane (TMS) as a

Table 1
Experimental conditions and X-ray analysis details for F2NTh.

Chemical formula	$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$
CCDC reference no	2,287,992
Molecular weight ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	463
Temperature (K)	293
Crystal dimensions (mm)	$0.58 \times 0.21 \times 0.2$
Radiation wavelength, $\text{MoK}\alpha$ (\AA)	0.71073
Crystal System	Monoclinic
Space group, Z	$P2_1/c$, 4
a (\AA)	13.780 (2)
b (\AA)	7.872 (11)
c (\AA)	20.422 (3)
β ($^\circ$)	104.974 (4)
V (\AA^3)	2140.3 (5)
Density $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1.448
μ (mm^{-1})	0.21
F (000)	956
θ range for data collection	$[1.53 - 25.67]$
Limits of (h, k, l)	$-15 \leq h \leq 16, -9 \leq k \leq 9, -24 \leq l \leq 24$
No. of measured, independent and observed [$I \geq 2\sigma(I)$] reflections	24,125, 4050, 3039
R_{int}	0.039
R [$F^2 > 2s(F^2)$], $wR(F^2)$, S	0.0504, 0.1679, 1.130
Refinement parameters	258
$\Delta\rho_{\text{min}}$, $\Delta\rho_{\text{max}}$	-0.379, 0.557

standard inert reference.

All DFT calculations on F2NTh were performed using the Gaussian 09 software [50] and Gauss-View molecular visualization software [51]. Using the X-ray data, the initial structure was obtained, which was subsequently optimized by the DFT method with both B3LYP and CAM-B3LYP functionals using the 6-311 G (d, p) basis set. The corresponding calculated vibrational frequencies were assigned by using the potential energy distribution (PED) with the VEDA 4 program [52]. The ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts were determined using the standard gauge independent atomic orbital (GIAO) method [53], referring to the TMS. Through the Multiwfn software [54], RDG scatter plots were generated. In addition, the 3D isosurfaces were visualized by the VMD software [55]. The study and calculation of thermodynamic parameters as well as the plots versus temperature were established using the Kisthelp 2019 program [56].

3. Results and interpretation

3.1. Structure description

According to the results of the SC-XRD analysis, the F2NTh crystallized in a monoclinic system and belonged to the $P2_1/c$ space group with four entities in the unit cell ($Z = 4$). The cell dimensions are given in Table 1. The title molecule is defined by its (E, Z) configuration, indicating the 3D distribution of the bonds and groups in the compound. The 3D-X-ray structure of the title compound as well as the optimized structure are shown in Fig. 1. (a) and (b), respectively. The X-ray and computed geometrical parameters (bond lengths, bond angles, and dihedral angles) for non-hydrogen atoms are reported in Table 2. As can be seen in Table 2, experimental and theoretical results are consistent; note that the CAM-B3LYP functional gives a slightly closer result to the X-ray outcomes than the B3LYP [57]. It can clearly be observed that experimental and theoretically established S – C bond values are quite close and correspond to the reported values in the literature [58]. Whereas we noticed $\text{S1} - \text{C10}$ [1.750 (3) \AA (X-ray), 1.766 \AA (B3LYP), and 1.760 \AA (CAM-B3LYP)]. Due to the conjugation of our molecule, we noted that the experimental and theoretical $\text{C} = \text{N}$ double bond length is significantly shorter compared to the $\text{C} - \text{N}$ single bond length. An average value of 1.42 \AA for $\text{C} - \text{N}$ was obtained for both X-rays and the two functionals, which is in good accordance with the reference value [59]. The bond length of $\text{O3} = \text{C11}$ was found to be 1.21 \AA according to X-rays diffraction and 1.20 \AA according to the theoretical calculation methods (B3LYP and CAM-B3LYP). The result turns out to be rather close to the value mentioned in the literature (1.22 \AA) [60]. The $\text{C} - \text{C}$ bond length in the fluoro-phenyls is in the range of [$1.37 - 1.39$ \AA],

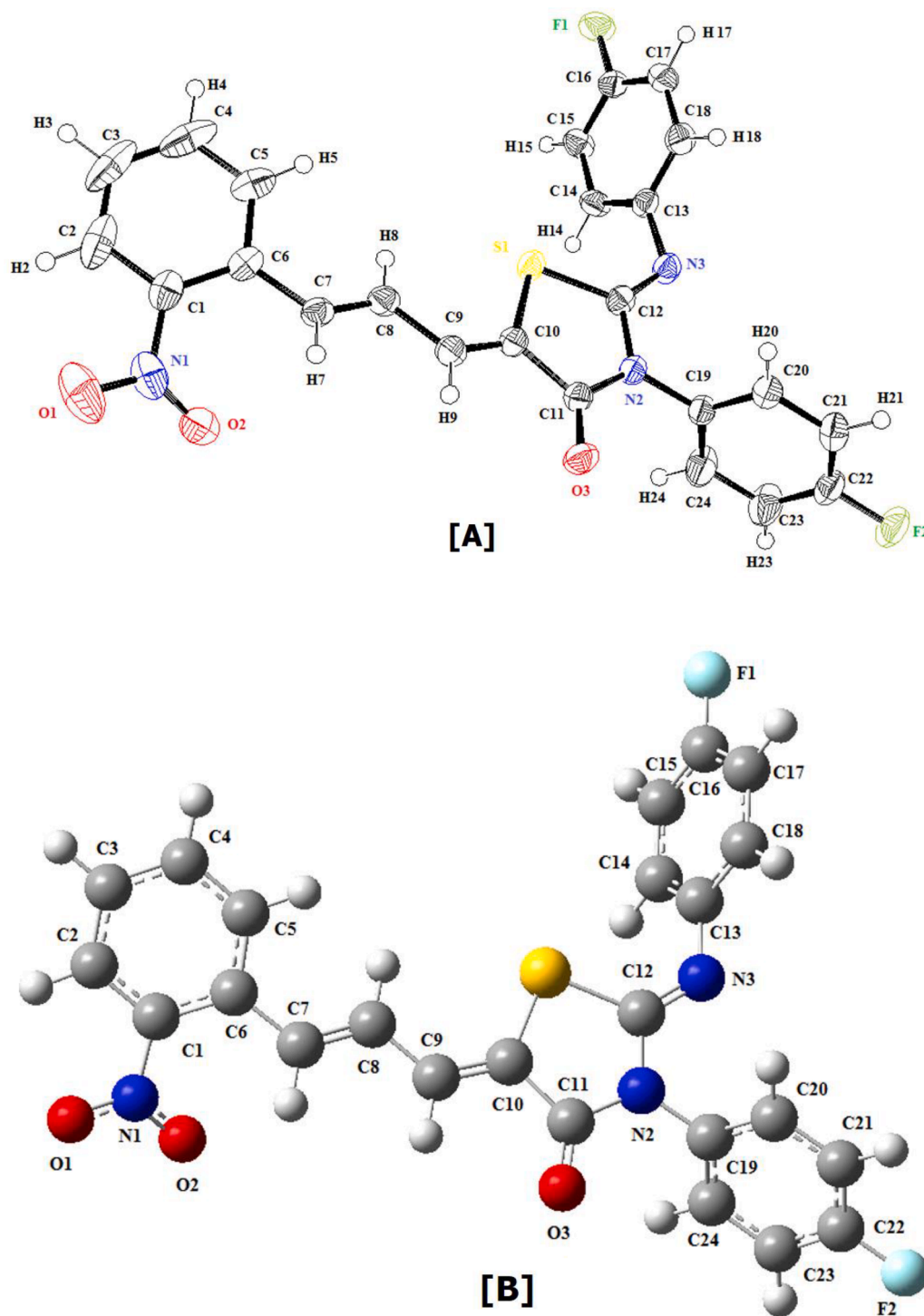


Fig. 1. 3D structure of F2Nth [A] by SC-XRD, and [B] calculated using B3LYP/6-311 G (d,p).

which is slightly smaller than the given value in previous works [61]. From the C–C bond length of the previous aromatic rings (para-fluoro-phenyls), we noted that these latter are not perfect hexagons; similar works have supposed that the fluorine substitution, especially in the para position, is the cause of this phenomenon [62]. In our case, we can confirm this proposal by the fact that the two fluorine atoms of the title molecule participate in intermolecular interactions with the hydrogen atoms (C24–H24...F1 = 2.60 Å and C17–H17...F2 = 2.63 Å). These interactions have a direct effect on the lengths of the adjacent C–C bonds belonging to phenyl rings through repulsion and steric gene effect. For the F–C bond lengths, the common value cited in the literature is 1.36 Å

[63]. This value is greater than the theoretical values for F1–C16 and F2–C22 (1.352 Å and 1.349 Å, respectively, at B3LYP) and (1.346 Å and 1.342 Å respectively at CAM-B3LYP). On the other hand, the corresponding experimental values for the two previous bonds are 1.347 (2) Å and 1.332 (2) Å, respectively.

The C–C–C bond angles within the phenyl rings were in the range of [120° (X-ray); 119° to 120° (for both B3LYP and CAM-B3LYP)], a finding that is almost identical to that reported values in the literature (120°) [64]. A deviation from the normal sp^2 hybridization angle was observed for the C–N–C bond angles, possibly due to the presence of the non-bonding nitrogen doublet [65]. The corresponding values that we

Table 2
Selected geometrical parameters by SC-XRD and DFT for F2NTh.

Bond lengths (Å)	X-ray	6-311G(d, p)	
		B3LYP	CAM-B3LYP
S1-C10	1.750(3)	1.766	1.760
S1-C12	1.775(3)	1.809	1.792
N1-O2	1.223(4)	1.223	1.214
N1-O1	1.223(3)	1.225	1.216
N1-C1	1.437(3)	1.481	1.475
F1-C16	1.347(2)	1.352	1.346
O3-C11	1.213(3)	1.209	1.203
N2-C11	1.379(4)	1.403	1.394
N2-C12	1.397(3)	1.395	1.392
N3-C12	1.258(4)	1.262	1.255
N3-C13	1.432(3)	1.407	1.408
F2-C22	1.332(2)	1.349	1.342
C13-C18	1.3732(12)	1.401	1.393
C14-C15	1.3732(12)	1.392	1.386
C7-C8	1.343(4)	1.351	1.338
C7-C6	1.488(3)	1.464	1.468
C8-C9	1.438(4)	1.436	1.442
C19-C20	1.3755	1.392	1.386
C23-C24	1.3756	1.390	1.384
C1-C2	1.3922	1.392	1.385
C1-C6	1.3922	1.411	1.401
Bond angles (°)	X-ray	B3LYP	CAM-B3LYP
C10-S1-C12	91.44(13)	091.21	091.19
O2-N1-O1	123.2(3)	124.49	124.59
O2-N1-C1	117.9(3)	117.30	117.34
O1-N1-C1	119.0(2)	118.20	118.06
C11-N2-C19	121.5(2)	121.10	121.25
C14-C13-C18	120.0	119.03	119.30
C14-C13-N3	120.38(15)	121.81	121.04
C15-C14-C13	120.0	120.56	120.47
C14-C15-C16	120.0	118.99	118.93
F1-C16-C17	120.13(14)	119.08	119.05
C17-C18-C13	120.0	120.66	120.51
N3-C12-S1	126.2(2)	126.55	126.11
C20-C19-C24	120.0	121.88	120.51
C19-C20-C21	120.0	119.96	119.94
C22-C21-C20	120.0	118.77	118.71
F2-C22-C23	120.03(12)	118.90	118.87
C21-C22-C23	120.0	122.13	122.18
C2-C1-C6	120.0	122.51	122.65
C2-C1-N1	116.93(13)	115.68	115.87
C3-C2-C1	120.0	119.89	119.69
Dihedral angles (°)	X-ray	B3LYP	CAM-B3LYP
C12-N3-C13-C14	-68.6(3)	-64.063	-73.12
N3-C13-C14-C15	-176.3(2)	-176.91	-177.58
C13-C14-C15-C16	0.00	0.013	0.11
C14-C15-C16-F1	179.8(2)	-179.88	-179.94
F1-C16-C17-C18	-179.8(2)	-179.57	-179.72
N3-C13-C18-C17	176.3(2)	177.59	177.98
C8C9-C10-C11	-176.7(3)	179.64	179.73
C8-C9-C10-S1	6.1(4)	-0.30	-0.26
C12-S1-C10-C9	173.8(3)	179.10	179.11
C12-N2-C11-O3	-176.9(3)	179.60	179.29
C19-N2-C11-C10	177.1(2)	-179.82	-179.68
S1-C10-C11-O3	-178.9(2)	-179.10	-178.84
C9-C10-C11-N2	-176.3(3)	-179.13	-179.04
C13-N3-C12-N2	177.1(2)	177.15	178.11
C13-N3-C12-S1	-4.7(4)	-4.39	-2.98
C19-N2-C12-S1	-179.91(16)	179.18	179.01
C10-S1-C12-N3	-173.1(3)	-177.97	-178.42
N2-C19-C20-C21	178.42(12)	179.30	179.42
F2-C22-C23-C24	178.68(13)	-179.84	-179.81
C21-C22-C23-C24	0.00	-179.71	0.37
N2-C19-C24-C23	-178.42(12)	-178.84	-178.91
O2-N1-C1-C6	155.5(2)	156.92	157.75
O1-N1-C1-C6	-25.9(3)	-24.10	-23.12
C6-C1-C2-C3	0.00	0.87	0.68
C4-C5-C6C7	-179.60(14)	-178.39	-178.81
N1-C1-C6-C5	176.56(19)	178.71	178.96
C2-C1-C6-C7	179.58(15)	177.16	178.96

obtained for C–N–C were [119.51° (15) (X-ray), 119.022° (B3LYP), and 119.571° (CAM-B3LYP)].

Torsion angles linking the four segments of the molecule allow us to interpret and compare the planarity in relation to each other. For example, the dihedral angle for C8–C9–C10–S1 was equal to 6.1°, C5–C6–C7–C8 (-29.4°), C12–N3–C13–C14 (-68.6°), and C12–N2–C19–C20 (78.4°). These values show that the nitro-phenyl and the thiazole ring are considerably deviated from each other, while the fluoro-phenyls are practically perpendicular to the thiazole ring. However, the allylidene moiety remains the closest group to the thiazole plan. In fact, the R² correlation values obtained by the B3LYP and CAM-B3LYP functionals are (0.988, 0.971, and 0.997) for the B3LYP and (0.985, 0.980, and 0.999) for the CAM-B3LYP level, corresponding to bond lengths, bond angles, and dihedral angles, respectively. These plots confirmed the good consistency of computed and experimental results and demonstrated that, as shown in Fig. 2, the results generated by CAM-B3LYP for geometric parameters are closer to experimental ones than the B3LYP level. We can summarize that our results are reasonably close and pleasing compared to similar studies carried out and published before [66].

3.2. IR and NMR spectroscopy

3.2.1. IR spectral analysis

Infrared spectroscopy is an efficient approach for the determination of functional groups in organic molecules. The title molecule was characterized by Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy, and the theoretical vibrational frequencies were estimated. The F2NTh molecule has 104 vibration modes. The computed vibrational assignments of the standard modes were carried out on the basis of the potential energy distribution (PED) and presented in Table 3. The theoretical frequency values are considerably higher than the experimental ones. In this context, the errors have been reduced by the scaling factor of 0.967 for the B3LYP/6-311 G (d,p) level of theory. The theoretical and experimental FT-IR spectra obtained were overlaid for a better comparison and are given in Fig. 3. The B3LYP functional seems to have given more similar results to the experimental spectrum than those established by CAM-B3LYP [67]. Due to this rationale, we have exclusively presented the theoretical outcomes achieved at the B3LYP level.

3.2.1.1. Aromatic ring vibrations. The literature has shown that absorption of aromatic C–H stretching mode is typically anticipated in the region of 3000–3100 cm⁻¹ [68,69], which is approximately consistent with our results, that are around 2840 cm⁻¹ experimentally and 3085 cm⁻¹ theoretically. The carbon-carbon stretching vibrations were determined experimentally and through B3LYP/6-311 G (d, p) calculations. The observed C–C stretching vibrations in the FT-IR spectrum appeared at 1121, 1295, 1571, and 1633 cm⁻¹, while the calculated values were 1088, 1262, 1554, and 1589 cm⁻¹. The CCC in-plane bending bands were observed in the IR spectrum at 646 and 695 cm⁻¹, which closely matched the calculated values of 632 and 678 cm⁻¹ with intensities of 30 % and 22 %, respectively. These findings are in excellent accordance with previously published research [70].

3.2.1.2. Nitro group vibrations. Asymmetric stretching vibrations of substituted nitrobenzene occur in the range of 1380–1560 cm⁻¹ [71]. In the FT-IR spectra of the titled compound, a distinct peak at 1343 cm⁻¹ is observed, which is assigned to the asymmetric stretching vibrations of the NO₂ group. This value closely corresponds to the B3LYP/6-311 G (d, p) level calculation result of 1311 cm⁻¹. Additionally, the anticipated N–C stretching vibration between the nitrogen of the nitro group and the carbon of aromatic ring 1 was predicted to be 1092 cm⁻¹ through B3LYP calculation, and it was found to be 1063 cm⁻¹ in the FT-IR spectrum.

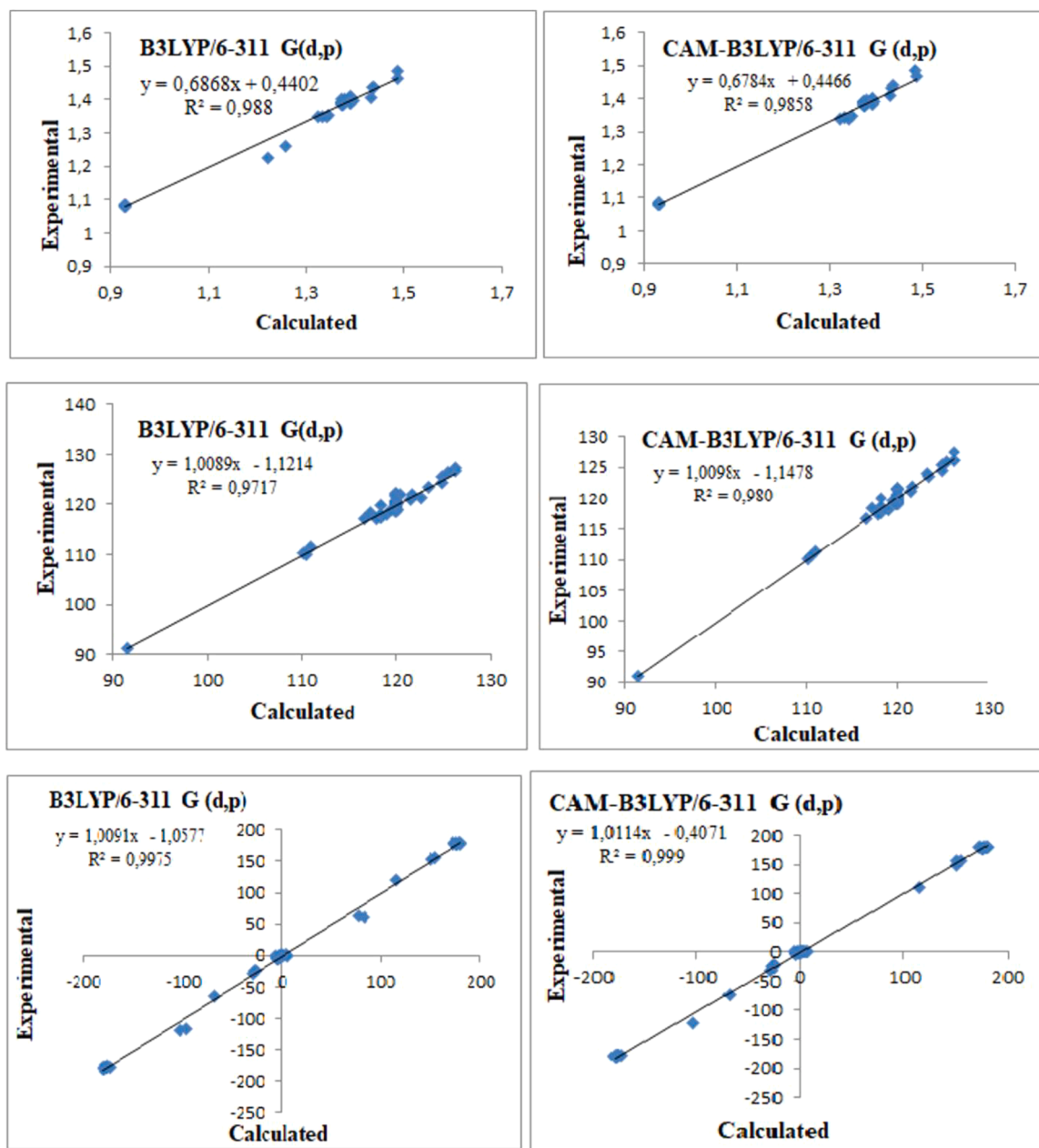


Fig. 2. Correlation plots of experimental and computed geometrical parameters for F2NTh.

3.2.1.3. Carbon–oxygen vibrations. Depending on the type of stereoisomerism of the molecule, (C = O) stretching frequencies are commonly observed in the field of $1600\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ [72]. A strong band was identified at 1721 cm^{-1} in the experimental spectrum as carbonyl (C = O) stretching vibration, corresponding to the calculated one at the B3LYP level with a value of 1698 cm^{-1} and 73 % PED.

3.2.1.4. Carbon–sulfur vibrations. The single bond C–S stretching vibration of the thiazole ring is reported in the literature [73] in the region of $500\text{--}700\text{ cm}^{-1}$. This agrees well with the obtained peak in the FT-IR spectrum at 506 cm^{-1} , as well as the calculated value by B3LYP/6-311 G(d, p) level at 477 cm^{-1} . Additional vibration modes have been found corresponding to out-of plan bending, which have values of 436 and 469 cm^{-1} . These have been assigned to asymmetric and symmetric out-of-plan bending, calculated by the B3LYP level of theory. On the other hand, the observed values in the FT-IR spectrum are 427 and 466 cm^{-1} .

3.2.1.5. Carbon–Nitrogen vibrations. Usually, the vibrational modes in the region of $1640\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ are referred to as stretching vibration bands of the imine group (C = N) [74]. In the current section, C = N stretching vibrations (linked to the thiazole ring) were identified in the middle region of the FT-IR spectrum at 1681 cm^{-1} and reported at 1639 cm^{-1} by the B3LYP level. It may also be discerned from our experimental results that an asymmetric stretching vibration band of C–N belonging to the thiazole ring is obtained at an average of 1370 cm^{-1} and reported theoretically at 1325 cm^{-1} . The out-of-plan and twisting mode vibrations of the C–N attached to the thiazole ring were noticed at 581 and 599 cm^{-1} as asymmetric vibrations at the B3LYP level and the FT-IR spectrum, respectively.

3.2.1.6. Carbon–Fluorine vibrations. The aromatic C–F stretching vibrations are anticipated to be in the region of $1000\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ [75]. According to the calculation performed by B3LYP level, the stretching vibration of C–F has a value corresponding to 1220 cm^{-1} with a 46 %

Table 3
Experimental and calculated wavenumbers (cm^{-1}) of F2NTh.

Mode	FT-IR	B3LYP/6-311 G (d, p)			Assignments with PED ($\geq 10\%$)	
		Unscaled	Scaled	I_{IR}		
104		3211	3124	2.44	ν_s CH (96 %) (ring 1)	
103		3200	3114	0.68	ν_s CH (94 %) (ring 3)	
102		3198	3112	0.92	ν_s CH (94 %) (ring 3)	
101		3189	3103	4.25	ν_s CH (88 %) (ring 2)	
100		3187	3101	2.62	ν_s CH (88 %) (ring 2)	
99		3186	3100	3.78	ν_s CH (40 %) + ν_s CH (49 %) (ring 1)	
98		3185	3099	0.15	ν_{as} CH (40 %) (ring 3) + ν_s CH (59 %) (ring 3)	
97		3185	3099	9.03	δ_s HCC (59 %) (ring 2) + ν_{as} CH (32 %) (ring 1)	
96		3184	3098	10.60	ν_{as} CH (32 %) (ring 1) + ν_s CH (62 %) (ring 1)	
95		3178	3092	6.50	ν_{as} CH (65 %) (ring 3) + ν_s CH (34 %) (ring 3)	
94		3173	3087	2.17	ν_{as} CH (33 %) (ring 2) + ν_s CH (65 %) (ring 2)	
93	2840	3171	3085	9.48	ν_{as} CH (21 %) (ring 2) + ν_s CH (65 %) (ring 2)	
92	2755	3162	3077	2.00	ν_{as} CH (30 %) (ring 1) + ν_{CH} (70 %) (ring 1)	
91		3148	3063	1.83	ν_s C9H9 (92 %)	
90		3130	3045	4.53	ν_s C8H8 (91 %)	
89	1721	1745	1698	130.77	ν_s OC (73 %) (thiazol) + ν_s NC (thiazol) (10 %)	
88	1682	1684	1639	915.11	ν_s NC (thiazol) (68 %)	
87		1647	1603	66.22	ν_s C7C8 (28 %) + ν_s CC (10 %) (ring 1)	
86		1642	1598	38.25	ν_{as} CC (11 %) (ring 3) + ν_s CC (38 %) (ring 3)	
85		1638	1594	27.54	ν_s CC (36 %) (ring 2)	
84	1633	1633	1589	46.89	ν_{as} C7C8 (22 %) + ν_s CC (14 %) (ring 1)	
83		1628	1584	9.39	ν_{as} CC (29 %) (ring 3) + ν_s CC (23 %) (ring 3)	
82		1622	1578	69.37	ν_s CC (thiazol) (53 %)	
81		1611	1568	6.15	ν_{as} CC (17 %) (ring 2) + ν_s CC (34 %) (ring 2)	
80	1571	1597	1554	250.89	ν_{as} CC (21 %) (ring 1) + ν_s CC (23 %) (ring 1) + δ_s HCC (11 %) (ring 1)	
79		1554	1512	250.89	ν_{as} O1N1 (37 %) + ν_s O2N1 (36 %) (ring 1)	
78		1538	1496	257.13	δ_s HCC (32 %) (ring 3) + δ_{as} HCC (27 %) (ring 3) + δ_s CCC (10 %) (ring 3)	
77		1530	1489	233.48	δ_{as} HCC (33 %) (ring 2) + δ_s HCC (24 %) (ring 2)	
76	1499	1500	1460	4.5889	δ_s HCC (51 %) (ring 1)	
75		1468	1446	13.12	ν_{as} CC (13 %) (ring 1) + δ_{as} HCC (36 %) (ring 1) + δ_s HCC (19 %) (ring 1)	
74		1442	1403	0.41	ν_{as} CC (21 %) (ring 3) + ν_s CC (20 %) (ring 3)	
73	1436	1435	1396	3.62	ν_{as} CC (23 %) (ring 2) + ν_s CC (24 %) (ring 2)	
72		1418	1371	1334	226.15	δ_{as} H9C9C8 (10 %) + δ_s HCC (29 %) (ring 1)
71	1369	1362	1325	389.15	ν_{as} NC (20 %) (thiazol) + ν_s NC (23 %) (thiazol) + δ_s HCC (12 %) (ring 1)	
72	1343	1348	1311	174.83	ν_{as} O1N1 (52 %) + δ H8C8C7 (11 %) + δ_s O2N1O1 (10 %)	
69		1339	1303	30.88	ν_s C7C8 (15 %) + δ_s H8C8C7 (26 %) + δ_{as} HCC (12 %) (ring 1)	
68		1326	1290	100.47	ν_{as} CC (10 %) (ring 1) + ν_s CC (16 %) (ring 1) + δ_s H8C8C7 (12 %) (ring 1) + δ_s HCC (13 %) (ring 1)	
67		1324	1288	12.32	ν_s CC (21 %) (ring 3) + δ_{as} HCC (12 %) (ring 3) + δ_s HCC (12 %) (ring 3)	

Table 3 (continued)

Mode	FT-IR	B3LYP/6-311 G (d, p)			Assignments with PED ($\geq 10\%$)
		Unscaled	Scaled	I_{IR}	
66		1313	1278	3.02	ν_s CC (22 %) (ring 3) + δ_{as} HCC (16 %) (ring 3) + δ_s HCC (14 %) (ring 3)
65	1314	1312	1277	3.08	δ_{as} HCC (44 %) (ring 2) + δ_s HCC (39 %) (ring 2)
64		1301	1266	72.17	ν_{as} CC (16 %) (ring 1) + δ H9C9C8 (24 %) + δ_s HCC (10 %) (ring 1)
63	1295	1297	1262	1.46	ν_{as} CC (37 %) (ring 2) + ν_s CC (48 %) (ring 2)
62		1288	1253	53.64	ν_{as} NC (13 %) (thiazol) + ν_s NC (22 %) (thiazol)
61	1272	1280	1245	26.47	ν_s CC (12 %) (ring 1) + δ_s H8C8C7 (15 %)
60		1259	1225	285.66	ν_{as} CC (10 %) (ring 3) + ν_s FC (48 %) (ring 3)
59	1214	1254	1220	111.15	ν_s FC (46 %) (ring 2) + δ_{as} HCC (11 %) (ring 2)
58		1236	1203	3.42	ν_{as} CC (11 %) (ring 1) + ν_{as} CC (13 %) (ring 1) + ν_s CC (19 %) (ring 1) + δ_s HCC (10 %) (ring 1)
57		1198	1166	134.55	ν_s C8C9 (17 %)
56	1184	1188	1156	44.45	δ_{as} HCC (17 %) (ring 1) + δ_s HCC (52 %) (ring 1)
55		1178	1146	66.83	ν_s C8C9 (14 %) + δ_s HCC (24 %) (ring 3)
54		1174	1142	186.29	δ_s HCC (56 %) (ring 3)
53		1172	1140	89.83	δ_s HCC (65 %) (ring 2)
52		1157	1126	105.94	ν_s CC (11 %) (ring 1) + ν_s NC (12 %) (thiazol)
51	1149	1153	1122	73.82	ν_{NC} (12 %) (thiazol)
50	1120	1118	1088	12.41	ν_{as} CC (12 %) (ring 3) + ν_s CC (14 %) (ring 3) + δ_{as} HCC (33 %) (ring 3) + δ_s HCC (30 %) (ring 3)
49		1115	1085	11.01	ν_{as} CC (12 %) (ring 2) + ν_s CC (13 %) (ring 2) + δ_{as} HCC (30 %) (ring 2) + δ_s HCC (38 %) (ring 2)
48	1092	1093	1063	8.10	ν_{as} NC (12) (ring 1) + δ_{as} HCC (14) (ring 1) + δ_s CCC (20) (ring 1)
47		1067	1038	3.50	ν_s CC (22 %) (ring 1)
46		1062	1033	36.02	ν_s CC (13 %) (ring 1) + ν_{as} CC (17 %) (thiazol)
45		1029	1001	6.27	δ_s CCC (15 %) (ring 3) + δ_{as} CCC (58 %) (ring 3)
44		1023	995	2.99	δ_s CCC (70 %) (ring 2) + δ_{as} CCC (16 %) (ring 2)
43	1012	1015	988	3.21	τ_s HCCC (54 %) (ring 1) + τ_{as} HCCC (16 %) (thiazol)
42		1002	975	42.24	τ_s HCCC (39 %) (ring 1) + τ_{as} HCCC (32 %) (ring 1) + τ_{as} HCCC (12 %) (thiazol)
41	991	990	963	1.37	τ_{as} HCCC (37 %) (ring 1) + τ_s HCCC (55 %) (ring 1)
40	976	968	942	0.36	τ_s HCCC (73 %) (ring 2)
39		967	941	0.12	τ_{as} HCCC (53 %) (ring 3) + τ_s HCCC (20 %) (ring 3)
38		948	922	1.93	τ_{as} HCCC (20 %) (ring 3) + τ_s HCCC (50 %) (ring 3)
37		947	921	2.27	τ_{as} HCCC (36 %) (ring 2) + τ_s HCCC (12 %) (ring 2) + τ_{as} HCCC (27 %) (ring 2)
36	934	941	916	0.41	τ_{as} HCCC (64 %) (thiazol) + τ_s HCCC (23 %) (ring 1)
35	899	913	888	0.77	τ_{as} HCCC (11 %) (ring 1) + τ_s HCCC (54 %) (ring 1)
34	880	879	855	6.72	τ_{as} H8C8C7C6 (15 %) + τ_{as} HCCC (35 %) (ring 1)
33		877	853	27.62	δ_s ONO (20 %)
32	863	858	835	38.33	τ_{as} HCCC (17 %) (ring 3) + γ_{as} FCCC (10 %) (ring 3)
31		855	832	20.89	τ_{as} HCCC (29 %) (ring 2) + τ_s HCCC (28 %) (ring 2) + γ_{as} FCCC (10 %) (ring 2)
30		848	825	46.06	δ_s O2N1O1 (23 %) + δ_s CCC (10 %) (ring 1)

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Mode	FT-IR	B3LYP/6-311 G (d, p)			Assignments with PED ($\geq 10\%$)
		Unscaled	Scaled	I_{IR}	
29	828	827	805	1.58	τ_{as} HCCC (24 %) (ring 1) + τ_{as} HCCC (20 %) (ring 2) + τ_s HCCC (53 %) (ring 2)
28		822	780	4.81	τ_{as} HCCC (29 %) (ring 3) + τ_s HCCC (55 %) (ring 3)
27	800	819	797	42.68	δ_{as} OCC (10 %) (thiazol) + τ_s HCCC (13 %) (ring 3)
26		804	782	14.98	τ_{as} HCCC (32 %) (ring 1) + τ_s HCCC (19 %) (ring 1) + γ_s OCON (27 %) (ring 1)
25	786	800	778	5.22	ν_s FC (14 %) (ring 3) + ν_{as} CCC (11 %) (ring 3)
24		765	744	15.29	τ_s HCCC (23 %) (ring 1) + γ_{as} OCON (20 %) (ring 1)
23	751	755	735	24.20	γ_{as} ONCC (68 %) (thiazol)
22	735	727	707	2.15	τ_{as} CCCC (52 %) (ring 2) + τ_s CCCC (12 %) (ring 2)
21	718	718	699	16.02	τ_{as} CCCC (10 %) (ring 1) + τ_{as} OCON (13 %) (ring 1)
20	707	715	696	8.49	τ_{as} CCCC (21 %) (ring 1) + τ CCCC (14 %) (ring 3)
19	695	697	678	2.44	δ_{as} O2N1O1 (11 %) + δ_s CCC (22 %) (ring 1)
18	674	661	643	10.65	δ_{as} CCC (11 %) (ring 2)
17		656	638	8.19	δ_s CCC (10 %) (ring 2)
16	646	650	632	0.40	δ_{as} CCC (30 %) (ring 3) + δ_s CNC (26 %) (thiazol)
15		625	608	2.34	δ_s CNC (12 %) (thiazol)
14	610	611	595	4.76	τ_s NCNC (15 %) (thiazol)
13	599	597	581	4.47	τ_{as} NCNC (41 %) (thiazol) + γ_{as} CCCC (11 %) (thiazol)
12		574	559	3.07	δ_s ONC (18 %) (ring 1) + δ_s CCC (10 %) (ring 1)
11		552	537	80.59	δ_s CCN (16 %) (thiazol)
10	543	540	525	36.51	τ_{as} HCCC (11 %) (ring 3) + γ_s FCCC (23 %) (ring 3) + γ_{as} NCCC (14 %) (ring 3)
09	532	522	508	11.48	τ_{as} CCCC (28 %) (ring 2)
08	505	490	477	5.70	ν_s SC (23 %) (thiazol) + δ_s OCC (10 %) (thiazol)
07	469	479	466	8.60	γ_s SCCC (14 %) (thiazol)
06		448	436	4.95	ν_{as} FCC (10 %) (ring 2)
05	436	439	427	0.73	δ_{as} NCC (11 %) (ring 3) + δ_s FCC (23 %) (ring 3) + γ_{as} SCCC (11 %) (ring 3)
04		433	421	0.61	τ_{as} HCCC (20 %) (ring 3) + τ_{as} CCCC (15 %) (ring 3) + τ_s CCCC (54 %) (ring 3)
03		432	420	1.87	τ_s CCCC (44 %) (ring 2)
02		425	414	12.93	δ_{as} ONC (12 %) (ring 1)
01		405	394	0.13	ν_s NC (19 %) (ring 1) + δ_s CCC (10 %) (ring 1)

ν : stretching; s : symmetric; as : asymmetric; γ : out of plan; τ : twisting; δ : bending. **Ring 1**: C1/C6; **ring 2**: C13/C18, **ring 3**: C19/C24.

PED; this value fits to 1214 cm^{-1} in the FT-IR spectrum and fits well with the above-mentioned interval.

3.2.2. ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts

It is known that NMR crystallography combines both theory and experiment to obtain previously inaccessible information on the structure and behavior of organic molecules. This combination of experimental and calculated chemical shifts for a structural model is used to confirm the crystal structure [76]. The ^{13}C and ^1H NMR chemical shifts of the title compound were predicted using the Gauge-Inclusive Atomic Orbital (GIAO) [53] at the B3LYP/6-311 G (d,p) level of theory. Table 4 provides calculated chemical shifts considering the tetramethylsilane (TMS) alongside the experimental results as a reference, with chemical shielding at 32.50 ppm (^1H) and 184.48 ppm (^{13}C) for B3LYP/6-311 G (d,p). As anticipated, the ^{13}C NMR chemical shifts were found to vary in the range of 122 to 171 ppm. For the first benzene ring carbons (ring 1),

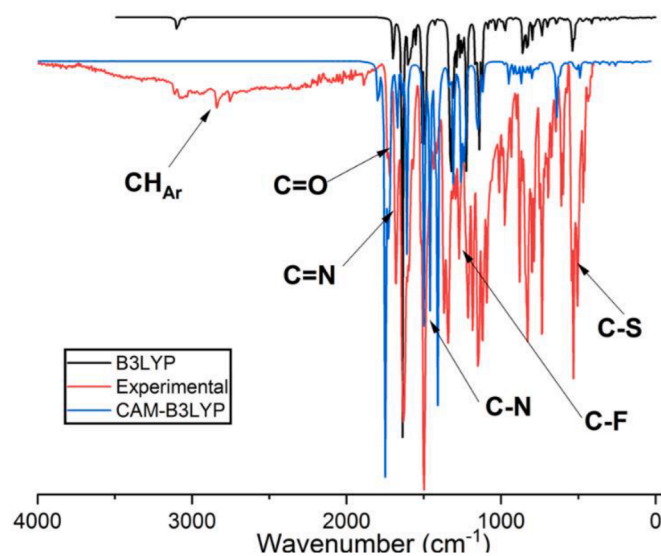


Fig. 3. Experimental and theoretical IR spectra of F2NTh.

Table 4

Experimental and calculated ^1H and ^{13}C NMR isotropic chemical shifts (ppm) using B3LYP/6-311G (d,p) for F2NTh.

Atoms	Chemical shifts		Atoms	Chemical shifts		
	^{13}C	Experimental		Theoretical	^1H	Experimental
C1	158.44	156.82	H2	9.80	8.70	
C2	130.02	132.66	H3	7.95	7.98	
C3	131.27	135.51	H4	8.02	8.18	
C4	143.89	140.89	H5	8.03	8.22	
C5	131.16	134.80	H7	8.01	8.10	
C6	143.86	140.33	H8	7.28	7.40	
C7	147.34	148.00	H9	7.90	7.94	
C8	130.44	133.39	H14	6.64	7.31	
C9	135.47	137.53	H15	7.40	7.49	
C10	132.64	135.61	H17	7.71	7.60	
C11	170.58	170.71	H18	7.03	7.51	
C12	161.66	157.25	H20	7.98	8.04	
C13	155.55	152.11	H21	7.80	7.66	
C14	127.49	126.00	H23	8.75	7.66	
C15	122.44	121.21	H24	7.85	7.87	
C16	169.71	169.57				
C17	122.56	121.95				
C18	129.95	129.69				
C19	136.46	139.01				
C20	133.85	137.44				
C21	122.25	121.02				
C22	171.32	172.33				
C23	122.35	121.13				
C24	133.32	136.79				

the carbons C2, C3, and C5 have close chemical shifts ranging between 130.02 and 131.27 ppm for the experimental spectrum and from 132.66 to 135.61 ppm for the theoretical calculations. This could probably be due to their similar molecular environment. On the other hand, the chemical shift of the C1 linked directly to the electron-attractant NO_2 group with both an inductive and mesomeric effect is more important, having an experimental value of 158.44 ppm and a theoretical value of 156.82 ppm. The carbon C4 of the same ring has a chemical shift from the experimental spectrum of 143.89 ppm to a theoretical value of 140.83 ppm. This high value compared to the rest of the carbons constituting ring 1 can be explained by the hydrogen bonding formed between C4-H4 and oxygen O3 (C4-H4...O3), thus increasing the polarity of this bond and varying the polarization of the carbon C4. Regarding the NMR results of the thiazole ring, the two carbons C11 and C12 of the ring have high chemical shift values due to their proximity to

the heteroatoms of the ring (nitrogen and oxygen), with a chemical shift for C11 in the average of 170.58 and 170.71 ppm for the experimental and theoretical spectra, respectively. For C12, the experimental and theoretical shifts are 161.56 and 157.27 ppm, respectively. It should be noted that the experimental and theoretical shifts of C11 are largely higher than those of C12 because the linked oxygen atom O3 to C11 acts as a nucleophile and strongly participates in the intermolecular interactions of the title molecule, thus polarizing the bond and increasing the shift of the carbon C11. This statement will be soon confirmed in the MEP analysis, atomic charges, and Fukui functions sections, where we will study more precisely the nucleophilic and electrophilic behavior of F2NTh atoms and be able to relate them to NMR results. We can also explain the reason that makes the theoretical values slightly different from the experimental ones by the fact that the molecule is in its isolated state in the gas phase. For the three carbons (C7, C8, and C9) of the allylidene bridge, we found chemical shift values within the norms of the literature [37], except for carbon C7 ($\delta = 147.34$ ppm for experimental and $\delta = 148.00$ ppm for theoretical shift), which has a higher shift than the others due to its close position to the nitrophenyl ring. In the two remaining fluoro-phenyl rings (ring 2 and ring 3), we found the same behavior and chemical shifts of the carbons constituting these two rings due to their similar structure, except for the two carbon atoms linked to the fluorine ones: C16 ($\delta = 169.71$ ppm for experimental and $\delta = 169.57$ ppm for theoretical shift) and C22. Table 4 shows that C22 holds the highest experimental and theoretical chemical shifts ($\delta_{\text{exp}} = 171.32$ ppm and $\delta_{\text{theo}} = 172.33$ ppm). These significant values are due to the direct connection of the considered atom with the F1 atom, which is more active in the molecule than the F2 atom. This reactivity is due to the involvement of the F1 atom in the intermolecular interactions compared to the F2 atom.

Regarding the ^1H NMR results, the chemical shifts of the aromatic ring protons are in good agreement with those previously published [59, 69], where the observed values in the experimental spectrum ranged from 6.64 to 9.80 ppm and those established by B3LYP/6-311 G (d, p) ranged from 7.31 to 8.70 ppm.

3.3. UV-visible spectral analysis

The absorption or emission of radiation by organic molecules is the key to the interpretation of charge transfer phenomena within the

molecule. Using the TD-DFT method with the B3LYP and CAM-B3LYP functionals, some properties of the excited states occurring in the F2NTh molecule were determined. The experimental UV spectrum of the title compound was measured in the region of 200–600 nm using chloroform as a solvent. According to the literature, the CAM-B3LYP calculation functional would be a correction of B3LYP for a more reliable result and for the study of certain parameters and could lead to theoretical spectra that are more aligned with experimental ones [77]. Among these parameters is the UV-visible analysis, which can be clearly observed in Fig. 4 which represents the superposition of the three UV spectra: B3LYP, CAM-B3LYP, and the experimentally measured spectrum. In addition, vertical excitation energy, oscillator strength (f), transition wavelength (λ), and atomic orbital contributions were determined by TD-DFT using the B3LYP and CAM-B3LYP functionals and are collected in Table 5. It can be seen from Fig. 4 that the experimental spectrum has two ultraviolet peaks at 270 and 365 nm; there are also two peaks for CAM-B3LYP that are slightly close to the experimental ones at 289 and 346 nm. On the other hand, for B3LYP, the two peaks appeared at 369 and 450 nm, also in the ultraviolet range and fairly close to the visible range. The computed results for oscillator factor strength and atomic orbital contributions for both B3LYP and CAM-B3LYP 6–311 G (d, p) levels were as follows: $\lambda = 369$ nm, $f = 0.594$ corresponding to HOMO-1 \rightarrow LUMO (14 %) and HOMO-2 \rightarrow LUMO+1 (83 %); also $\lambda = 450$ nm, $f = 0.511$ corresponding to HOMO \rightarrow LUMO (97 %) for B3LYP. However, for CAM-B3LYP, reported results were $\lambda = 289$ nm, $f = 1.189$, corresponding to HOMO \rightarrow LUMO+1 (67 %) and $\lambda = 346$ nm, $f = 0.097$, corresponding to HOMO \rightarrow LUMO (83 %). The experimental bands measured at 270 and 365 nm have been assigned to $n\text{-}\pi^*$ and $\pi\text{-}\pi^*$ transitions. Finally, for the UV analysis, it can be stated that experimental results and those of the CAM-B3LYP calculation are in good agreement [77].

3.4. Hydrogen bonding, Hirshfeld surface and RDG analysis

3.4.1. Hydrogen bonding

In recent decades, interest in studies of systems, including H-bonds, has increased [78]. Hydrogen bond donation plays a more prominent role. These bonds occur between a hydrogen atom and an electronegative atom, such as oxygen, fluorine, or nitrogen. Understanding hydrogen bonding helps researchers analyze the structure, stability, and

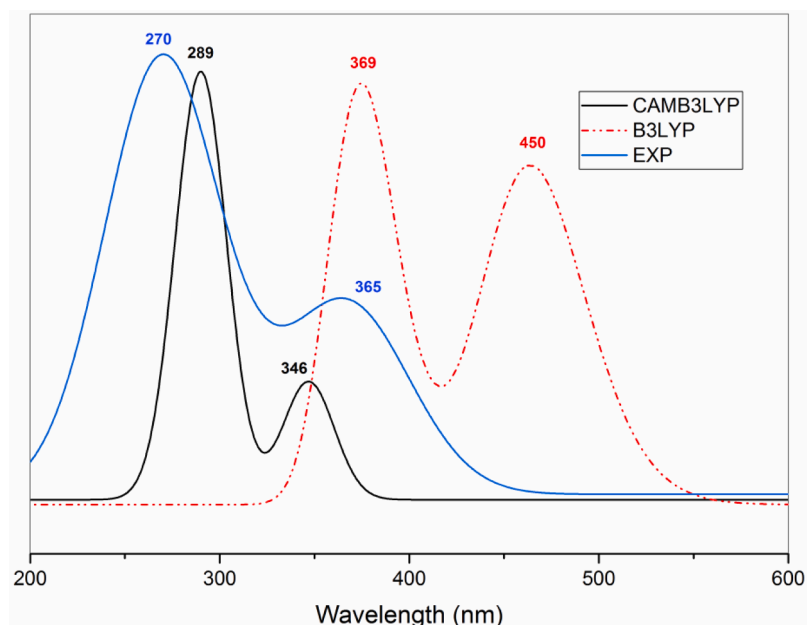


Fig. 4. Experimental and theoretical UV-Vis spectra for F2NTh.

Table 5
Electronic transitions computed by TD-DFT method (MO Contribution $\geq 10\%$).

Electronic transitions	B3LYP				CAM-B3LYP			
	λ (nm)	Energy (eV)	Osc. Stren. (<i>f</i>)	MO Contributions	λ (nm)	Energy (eV)	Osc. Stren. (<i>f</i>)	MO Contributions
S0→S1	450.12	2.221	0.511	H→L (97 %)	345.89	3.584	0.097	H→L (83 %)
S0→S2	399.99	2.500	0.034	H→L (84 %)	305.78	4.054	0.016	H→L (17 %)
				H→L + 1 (14 %)				H→L + 1 (17 %)
								H→L + 1 (16 %)
S0→S3	368.71	2.712	0.594	H→L (14 %)	288.76	4.293	1.189	H→L + 1 (13 %)
				H→L + 1 (83 %)				H→L + 1 (67 %)
				H→L (94 %)				
S0→S4	346.27	2.887	0.021	H→L (94 %)	277.61	4.466	0.075	H→L (44 %)
S0→S5	334.86	2.986	0.089	H→L + 1 (87 %)	270.78	4.578	0.002	H→L + 1 (21 %)
								H→L + 1 (24 %)
S0→S6	325.91	3.068	0.029	H→L (25 %)	255.40	4.854	0.053	H→L + 1 (21 %)
				H→L (29 %)				H→L + 1 (10 %)
S0→S7	306.87	3.258	0.062	H→L (18 %)	254.46	4.872	0.069	H→L (11 %)
				H→L (12 %)				H→L (10 %)
				H→L (47 %)				H→L (28 %)
S0→S8	302.93	3.301	0.017	H→L (12 %)	249.07	4.978	0.086	H→L (16 %)
				H→L (10 %)				H→L (32 %)
				H→L (42 %)				H→L + 1 (10 %)
				H→L (13 %)				H→L + 1 (10 %)
S0→S9	298.94	3.345	0.001	H→L (40 %)	242.97	5.102	0.070	H→L (33 %)
				H→L (43 %)				H→L (13 %)
S0→S10	296.45	3.373	0.008	H→L + 1 (91 %)	241.47	5.134	0.032	H→L + 5 (17 %)
								H→L + 4 (15 %)

Table 6
Hydrogen bonds observed in the F2NTH by X-ray diffraction (\AA , $^\circ$).

D–H...A	D–H (\AA)	H...A (\AA)	D...A (\AA)	D–H...A ($^\circ$)	Symmetry
C24–H24...F1	0.93	2.60	3.492 (2)	160.7	-x + 1, y-1/2, -z + 1/2
C14–H14...N3	0.93	2.86	3.521 (3)	129.1	-x + 1, y-1/2, -z + 1/2
C17–H17...F1	0.93	2.60	3.372(3)	141.0	-x + 1, -y + 1, -z
C17–H17...F2	0.93	2.63	3.442(3)	146.3	x, -y + 3/2, z-1/2
C7–H7...O3	0.93	2.78	3.489(4)	133.6	-x, y-1/2, -z + 1/2
C9–H9...O1	0.93	2.65	3.516(4)	154.6	-x, y + 1/2, -z + 1/2
C20–H20...O1	0.93	2.78	3.474(3)	132.6	x, y + 1, z
C21–H21...O3	0.93	2.89	3.740(3)	153.0	x, y + 1, z
C21–H21...O2	0.93	2.65	3.043(3)	105.8	-x, y + 3/2
C20–H20...O2	0.93	2.77	3.103(3)	102.3	-x, y + 3/2
C24–H24...F1	0.93	2.97	3.623(3)	128.5	x, -y + 1/2, z + 1/2
C4–H4...O3	0.93	2.22	3.078 (3)	152.4	x, -y-1/2
C5–H5...F2	0.93	2.78	3.517 (3)	136.8	x, -y + 1/2, -1/2

reactivity of molecules, as well as their physical and chemical properties. The electron density of the molecules' heteroatoms influences the strength of hydrogen bonding connections between the constituent molecules. The C – F bond is recognized for its ability to serve as a hydrogen bond acceptor [79]. The nonlinear optical properties of materials can also be affected by hydrogen bonding. This phenomenon occurs due to the strong dipole-dipole interactions between hydrogen atoms and electronegative atoms. These interactions can enhance the material's ability to exhibit optical nonlinearity, making it useful in various applications such as optical switches and frequency converters [80]. Numerous hydrogen bonds are present in the title molecule, according to a supramolecular study. The most important H-bonds, present in the title compound are C4–H4...O3 and C17–H17...F1 with a bond length equal to 2.22 \AA and 2.60 \AA , respectively, in which the carbon (C) atom acts as a donor while oxygen (O) and fluorine (F) act as acceptors. The stability of the molecular packing in the unit cell is supported by these intermolecular interactions. As found in X-ray data, H-bonds occurring within the title compound are listed in Table 6 and are shown in Fig. 5.

3.4.2. Hirshfeld surface analysis

The Hirshfeld surface (HS) analysis provides surface features common to several kinds of interactions among molecules [81]. It constitutes an efficient tool for understanding the contribution that each intermolecular interaction generates [82]. The molecular HS in the crystal structure was established on the basis of the electron density distribution, calculated as the sum of the electron densities of spherical atoms [83]. A weight function $W_a(r)$ offers a description of each atom from the framework of the theoretical description of the Hirshfeld surface:

$$w_a(r) = \rho_a^{\text{at}} / \sum_{\text{molecule}} \rho_a^{\text{at}}(r)$$

Where $\rho_a^{\text{at}}(r)$ represent the averaged spherical electron density of the respective atoms [84]. Dipole interactions via hydrogen bonds are crucial for stabilizing the structures, so according to these hydrogen bonds, the 2D fingerprint plot for the Hirshfeld isosurface indicates two distances for each point: d_e , which represents the distance from the point to the closest nucleus external to the surface, and d_i , which represents the distance from the closest nucleus internal to the surface [85]. The following equation describes the d_{norm} (normalized contact distance), which is determined from the d_e , d_i , and interior/exterior Vander Waals

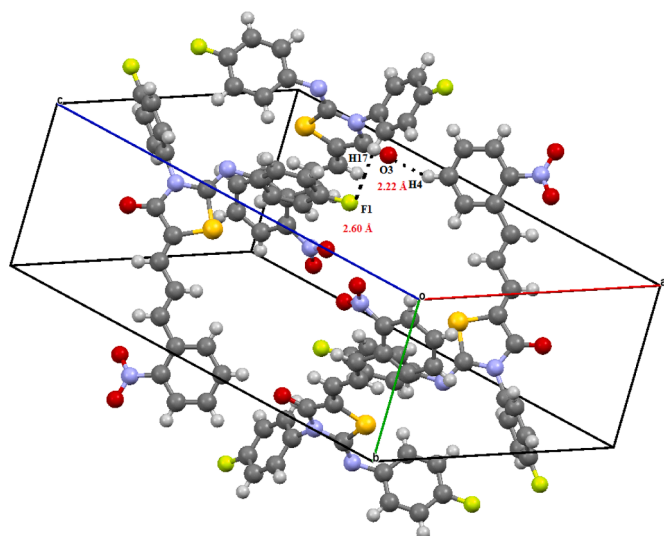


Fig. 5. Crystal packing of F2Nth in the unit cell.

radii of atoms (r_i^{vdw} and r_e^{vdw}):

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}}$$

The HS analysis, combined with the study of hydrogen bonding in thiazolidinone molecules, enables us to visualize and quantify the various intermolecular interactions on the total surface of the molecule. This leads us to a deeper understanding of the stability, structure, and energy implications occurring within the molecule. The HS analysis and 2D fingerprint plots are key tools for providing information on the nature of intermolecular interactions and the arrangement of molecules in the crystal structure [86]. Different regions of the HS represent specific types of interatomic interactions, such as hydrogen bonding, van der Waals interactions, and steric collisions. By analyzing these regions, we can gain an overview of the dominant forces that govern the arrangement and stability of molecules in the crystal lattice. 2D fingerprint diagrams allow the identification of the most important interactions and their contributions, including hydrogen bonds and close van der Waals contacts. For interpreting HS, a color system is used; the latter enables us to state that when established contact is shorter than the Vander Waals radii, the point is colored red. On the other hand, the contacts approaching the Vander Waals interval value are colored white. Lastly, blue is used for longer contacts. The d_{norm} surface is illustrated using the red-blue-white color scheme in Fig. 6, in addition to shape index and curvedness maps. The three-dimensional HS derived from the title compound structure is represented in Fig. 7, where d_{norm} is mapped over

the range of -0.398 (blue) to 1.569 (red), with a total volume of 525.81 \AA^3 and a surface area of 472.64 \AA^2 . The distribution of these surfaces reveals the regions that are exposed to both strong and weak interactions. The two-dimensional fingerprint maps are shown in Fig. 8. These plots can be used to define the nature of the intermolecular contacts between the atoms inside and outside the molecule. They also provide the percentage contribution of each contact type to the total HS [19]. For the title molecule, the two-dimensional fingerprint plot indicates that H...H makes the most contacts, forming 23.6 % of HS. The rest of the fingerprint map is made up of O...H/H...O (17.8 %), F...H/H...F (14 %), C...C (4.2 %), O...C/C...O and N...H/H...N (both 3.6 %), and S...C/C...S (2.8 %) contact areas. Remarkably, the molecular structure is stabilized by π - π stacking intermolecular interactions, which are indicated by red and blue triangles on the shape index surface (Fig. 6). Due to the presence of aromatic ring carbon atoms inside the surface, the blue triangles have convex areas, whereas the red triangles have concave areas.

3.4.3. Reduced density gradient (RDG) analysis

The RDG methodology, based on electronic density, aims to reveal the nature of non-covalent interactions, including steric effects, H-bonds, and van der Waals interactions [87]. These weak interactions are fundamental for the comprehension of the exploration of many biological systems and represent an essential tool for understanding how molecules interact with each other [88]. By conducting the RDG study, we will be able to visualize the regions of strongest electronic interactions, which may be essential for understanding preferred interaction sites. In addition, the strength of these interactions can be quantified, helping us to assess their relative importance compared with other intermolecular forces. These previous interactions and their graphic representation are obtained from the following equation [89]:

$$RDG(r) = \frac{1|\nabla\rho(r)|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}(r)}$$

where $\rho(r)$ and $\nabla\rho(r)$ are the electron density and the gradient of $\rho(r)$ at the point r , respectively. The different forms of interaction and their strengths were identified using the λ_2 value. The graphical representation of $\rho(r)$ versus $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ informs us usefully about the strength and nature of interactions. The non-bonding interactions are denoted by the large positive values of $\text{sign}(\lambda_2)\rho$. On the other hand, the presence of attractive interactions is denoted by the large negative sign of $(\lambda_2)\rho$ as the dipole-dipole or hydrogen bonding. The van der Waals interactions (weak interactions) appear when the value of $(\lambda_2)\rho$ is close to zero [90]. The 2D scatter plot was obtained by generating the graph of the RDG versus $\text{sign}(\lambda_2)\rho$. The identification of various interactions occurring in F2Nth was achieved and represented in Fig. 9. Notably, a larger value than zero indicates bonding, while a value lower than zero indicates nonbonding [91]. As can be seen in the figure, the threshold value for

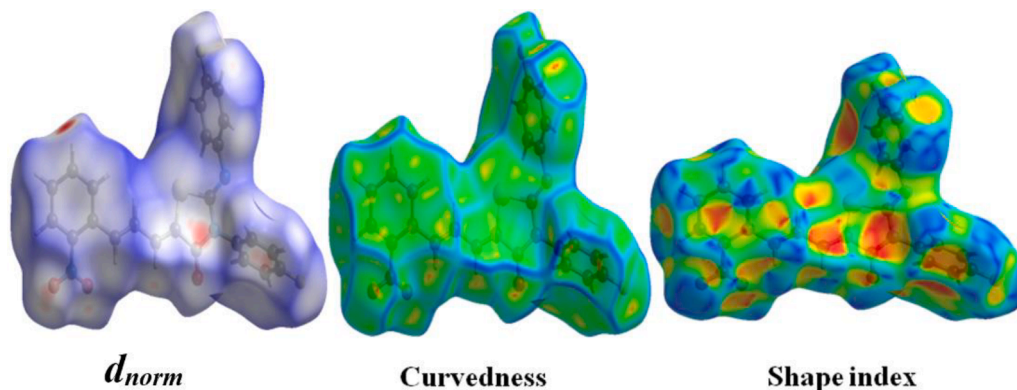


Fig. 6. d_{norm} HS, Curvedness and shape index maps for F2Nth.

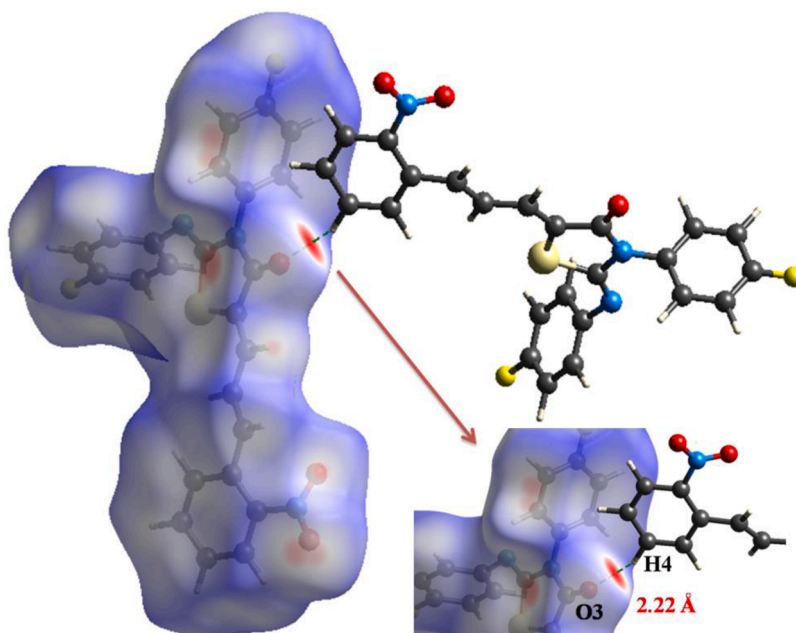


Fig. 7. Molecular HS map showing intermolecular interactions of F2NTh.

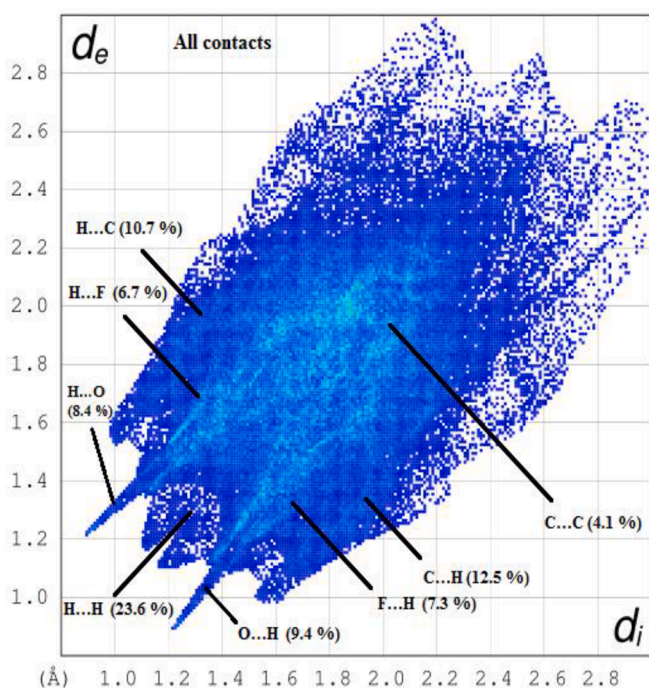


Fig. 8. 2D fingerprint plot for F2NTh revealing the contribution of each interaction to the total HS.

the RDG scatter plots is set from -0.05 to 0.05 , and the range of the RDG isosurface is from -0.035 to 0.02 a.u. It can also be observed in the figure that the red area indicates the strong repulsive interactions that are commonly observed in the barycenter of the aromatic rings, in our case the nitrophenyl, fluorophenyl, and thiazole rings. The brownish-green area indicates the presence of intermediary van der Waals interactions, weak interactions that are mostly due to H...H contacts; at last, strong attraction is marked by the blue area. The RDG scatter plots indicate that the blue region spans between 0.80 and 1.20 a.u., while the red and green regions span from -0.035 to $+0.020$ a.u. This observation can be explained by the fact that the strong hydrogen bonds

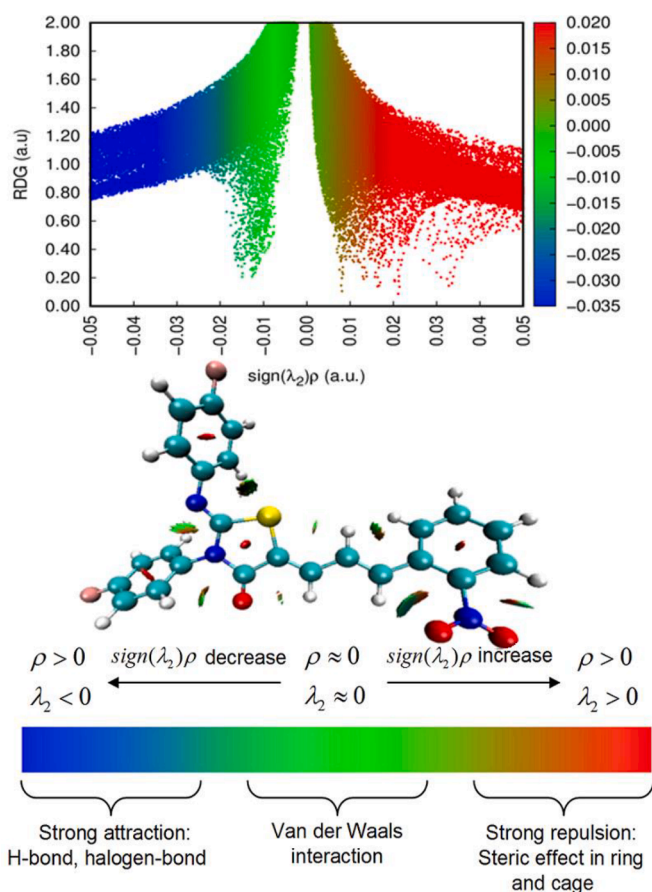


Fig. 9. Scatter density and 2D isosurface plots showing weak and strong interactions of F2NTh.

are almost non-existent in F2NTh and can be confirmed by the established distances of the H-bonds using SC-XRD given in Table 5. Notably, the most significant hydrogen bonding is the C4-H4...O3 bond with a

length of 2.22 Å. This can also be confirmed by referring to the 2D scatter plot, where we can see that the blue spots symbolizing the presence of strong H-bonds are almost non-existent too.

3.5. Frontier molecular orbitals and density of state analysis

Frontier molecular orbitals' (FMO's) are the highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO). These orbitals have the property of exchanging electrons; HOMO represents the ability to yield an electron, and LUMO represents the ability to receive an electron. They also have an essential contribution in the study of the optical properties of the molecule, as well as in quantum chemistry and the UV spectrum [92]. In addition, they inform us about the chemical stability and reactivity of organic molecules [93]. HOMO and LUMO energies may also allow us to characterize the reactivity and kinetic stability of molecules [94]. In addition, the charge transfer properties of the molecule are determined by the difference in energy between HOMO and LUMO [95]. The energy gap is a useful resource for the comprehension of the spectroscopic and chemical properties of organic molecules [96]. The amplitude of the energy separating HOMO and LUMO computed using the B3LYP functional with the 6-311 G (d, p) basis set is 3.086 eV and 5.830 eV by the CAM-B3LYP functional. The value of the energy gap using the B3LYP level is relatively low in comparison with that obtained using the CAM-B3LYP level of theory and with other molecules [59,97], which indicates that the structure of the title compound is sufficiently stable and promotes its application as a non-linear optical material. Moreover, this relatively minor HOMO-LUMO energy gap explains the fact that a possible charge transfer interaction is occurring within the molecule [98]. It is common that molecules with a small boundary orbital gap are easily polarized, exhibit high chemical reactivity, and can be considered soft molecules [99]. Furthermore, various studies show that the HOMO, LUMO, and energy gap can be important quantum descriptors in determining the correlation in various chemical and biochemical systems [100]. The distribution of HOMO and LUMO orbitals with their corresponding energies is shown in Fig. 10. The first point that can be

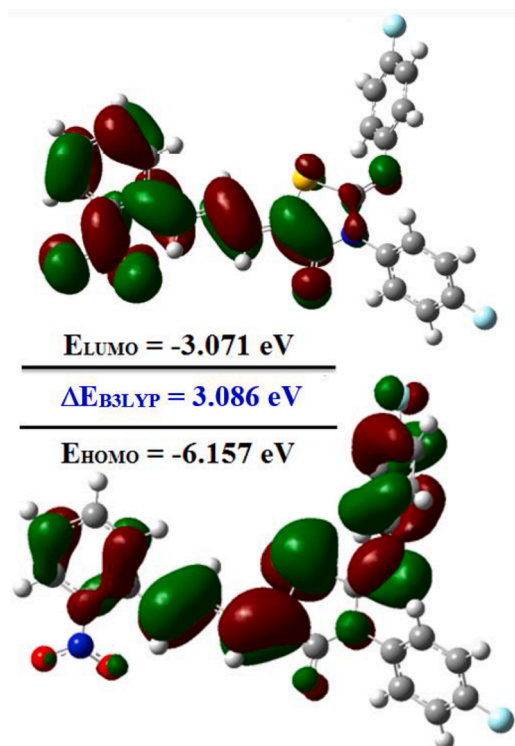


Fig. 10. HOMO and LUMO plot of F2NTh using the B3LYP functional.

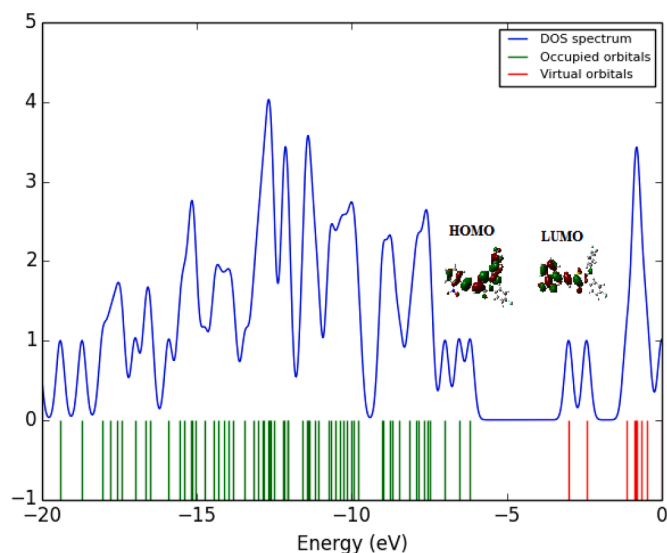


Fig. 11. Partial DOS diagram of F2NTh using the B3LYP functional.

noticed from the represented figure is that the distribution of the two orbitals follows the conjugation plan in the title compound; the HOMO orbital is delocalized on both the thiazole ring and the fluorophenyl fragment (C13/C18). Whereas, the LUMO orbital is located on the nitrophenyl and allylidene fragments, which indicates that the charge transfer takes place from the fluorophenyl aromatic fragment to the nitrophenyl fragment. It can be explained by the fact that the NO₂ group is strongly attractive by the inductive and mesomeric effects and that the fluorine atom is a donor through its non-bonding doublets by the mesomeric effect. Other molecules with nearby structures have found a similar charge transfer result as the title compound using the same level of calculations [91,97]. The density of states (DOS) is extensively used to describe the electronic behavior of molecular materials [101]. The FMO distribution was verified by partial DOS spectra performed using the B3LYP/6-311 G (d, p) basis set by the GaussSum program [102]. Fig. 11 illustrates the DOS drawing, in which red and green lines indicate the occupied orbitals. The DOS diagram is usually the result of the combined effect of the donor and acceptor groups on the delocalization of electrons.

3.6. Global and local chemical reactivity descriptors

3.6.1. Global chemical reactivity descriptors (GCRD)

The calculation of Global Chemical Reactivity Descriptors (GCRD) parameters highlights the correlation between chemical reactivity and molecular structure; they can also describe the stability of organic molecules [74]. GCRD parameters (ionization potential (I), electron affinity (A), electronegativity (χ), chemical potential (P), chemical hardness (η), chemical softness (s), electrophilicity index (ω), and hyper-hardness (Γ)) were calculated through the use of HOMO and LUMO energy values and are listed in Table 7 using the following equations [103]:

$$I = -E_{HOMO}, A = -E_{LUMO}, \chi = \frac{(I + A)}{2}, P = -\frac{(I + A)}{2}, \eta = \frac{(I - A)}{2}, s = \frac{1}{2\eta}, \omega = \frac{P^2}{2\eta}$$

$$G = E_{LUMO} - 2E_{HOMO} + E_{HOMO-1}$$

Where $I = -E_{HOMO}$ and $A = -E_{LUMO}$ are the ionization potential and electron affinity, respectively. The global electrophilicity index (ω) informs us about the electrophilic behavior of the molecule, with a reasonably high value of 7.88 eV for B3LYP and 4.17 eV for CAM-B3LYP.

Table 7
Calculated quantum chemical molecular descriptors for F2NTh.

Parameters (eV)	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE	I	A	χ	P	η	s	ω	Γ
B3LYP	-6.157	-3.071	3.086	6.16	3.07	4.61	-4.61	1.54	0.32	7.88	2.69
CAM-B3LYP	-7.564	-1.734	5.830	7.56	1.73	4.65	-4.65	2.92	0.17	4.17	5.46

The low chemical hardness (η) of 1.54 eV for B3LYP and 2.92 eV for CAM-B3LYP may indicate that charge transfer is taking place within the molecule. The stability of the title molecule is confirmed by the negative value of the chemical potential, which is of the order of -4.61 eV for B3LYP and -4.65 eV for CAM-B3LYP. The chemical stability can also be confirmed by the positive value of the hyper-hardness parameter (Γ) [19,20], which is valued at +2.69 eV for B3LYP and +5.46 eV for CAM-B3LYP.

3.6.2. Fukui functions (FF)

The most commonly used local reactivity parameters are the Fukui functions, which are typically employed to characterize the nucleophilic and electrophilic reactivity of chemical entities. They also describe a molecular system's electronic behavior and help in the investigation of molecular stereoselectivity [104]. Their definition is given as the derivative of the electron density versus the charge in the electron number density, keeping the positions of the nuclei unchanged [105]. The general Fukui function is expressed by [106]:

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(r)}$$

where $\rho(\vec{r})$, N and $v(r)$ are the electronic density, number of electrons, and external potential extended by the nucleus, respectively. To study the tendency of each atom in the molecule, with a numerical value indicating the capacity of the atoms to be reactive sites, we used Fukui

functions calculated according to the following equations [107]:

$$fk^+ = qk(N+1) - qk(N)$$

$$fk^- = qk(N) - qk(N-1)$$

$$fk^0 = \frac{qk(N+1) - qk(N-1)}{2}$$

Where fk^+ represents nucleophilic attack, fk^- electrophilic attack, and fk^0 is the free radical attack, in these equations; qk is the atomic charge at the k_{th} atomic site in the neutral (N), cationic ($N+1$) and anionic ($N-1$) chemical entities. From the natural bond orbital charges, it was able to calculate the values of the Fukui functions [108]. To investigate the local electrophilic indices, the global electrophilicity indices (ω) and Fukui indices (fk^+ , fk^-) were linked together according to the following equations [109]:

$$\omega_k^+ = \omega fk^+ \rightarrow \text{for nucleophilic attack}$$

$$\omega_k^- = \omega fk^- \rightarrow \text{for electrophilic attack}$$

The results associated with the Fukui functions for the atoms of the title molecule are reported in Table 8. Atoms with a high value of softness ΔS_k are very susceptible to radical attacks [110]. In this context, we have calculated the values of this parameter in order to confirm the presence of atoms that can be exposed to this sort of interaction.

Table 8
Local reactivity descriptors calculated by B3LYP/6-311 G (d, p) for F2NTh.

Atoms	Fukui functions (eV)				Local electrophilicity index (eV)			Local softness (eV)		
	fk^-	fk^+	fk^0	Δf_k	ω_k^-	ω_k^+	$\Delta \omega_k$	S_k^-	S_k^+	ΔS_k
S1	0.0506	0.1186	0.0846	0.0680	0.3988	0.9347	0.5358	0.0164	0.0385	0.0220
F1	0.0145	0.0419	0.0282	0.0274	0.1144	0.3305	0.2161	0.0047	0.0136	0.0089
F2	0.0153	0.0188	0.0170	0.0034	0.1208	0.1480	0.0272	0.0049	0.0061	0.0011
O1	0.0585	0.0051	0.0318	-0.0534	0.4613	0.0402	-0.4210	0.0190	0.0016	-0.0173
O2	0.0815	0.0324	0.0570	-0.0491	0.6424	0.2555	-0.3869	0.0264	0.0105	-0.0159
O3	0.0564	0.0386	0.0475	-0.0178	0.4444	0.3041	-0.1403	0.0183	0.0125	-0.0057
N1	0.0199	0.0023	0.0111	-0.0176	0.1573	0.0181	-0.1392	0.0064	0.0007	-0.0057
N2	-0.0065	0.0092	0.0013	0.0157	-0.0512	0.0727	0.1239	-0.0021	0.0029	0.0051
N3	0.0393	0.0605	0.0499	0.0211	0.3096	0.4765	0.1668	0.0127	0.0196	0.0068
C1	0.0200	0.0181	0.0190	-0.0019	0.1581	0.1425	-0.0155	0.0065	0.0058	-0.0006
C2	0.0541	0.0401	0.0471	-0.0140	0.4265	0.3158	-0.1106	0.0175	0.0130	-0.0045
C3	0.0795	0.0568	0.0681	-0.0227	0.6266	0.4474	-0.1791	0.0258	0.0184	-0.0073
C4	0.0716	0.0300	0.0508	-0.0415	0.5642	0.2369	-0.3273	0.0232	0.0097	-0.0134
C5	0.0404	0.0230	0.0317	-0.0173	0.3184	0.1819	-0.1365	0.0131	0.0074	-0.0056
C6	0.0248	-0.0134	0.0056	-0.0383	0.1956	-0.1062	-0.3018	0.0080	-0.0043	-0.0124
C7	0.0557	0.0824	0.0690	0.0267	0.4388	0.6495	0.2107	0.0180	0.0267	0.0086
C8	0.0590	0.0207	0.0399	-0.0382	0.4650	0.1636	-0.3013	0.0191	0.0067	-0.0124
C9	0.0566	0.0749	0.0658	0.0183	0.4462	0.5906	0.1444	0.0183	0.0243	0.0059
C10	0.0352	0.0063	0.0208	-0.0289	0.2779	0.0501	-0.2278	0.0114	0.0020	-0.0093
C11	0.0382	0.0128	0.0255	-0.0254	0.3012	0.1011	-0.2000	0.0124	0.0041	-0.0082
C12	0.0109	0.0125	0.0117	0.0015	0.0863	0.0986	0.0122	0.0035	0.0040	0.0005
C13	-0.0169	-0.0046	-0.0108	0.0123	-0.1337	-0.0364	0.0973	-0.0055	-0.0015	0.0040
C14	0.0010	0.0412	0.0211	0.0402	0.0078	0.3252	0.3173	0.0003	0.0134	0.0130
C15	0.0215	0.0552	0.0384	0.0337	0.1697	0.4353	0.2656	0.0069	0.0179	0.01094
C16	0.0092	0.0304	0.0198	0.0212	0.0726	0.2398	0.1672	0.0029	0.0098	0.0068
C17	0.0264	0.0615	0.0440	0.0350	0.2086	0.4843	0.2757	0.0086	0.0199	0.0113
C18	0.0206	0.0612	0.0409	0.0405	0.1625	0.4821	0.3196	0.0067	0.0198	0.0131
C19	-0.0057	-0.0193	-0.0125	-0.0135	-0.0455	-0.1521	-0.1065	-0.0018	-0.0062	-0.0043
C20	0.0046	-0.0009	0.0018	-0.0056	0.0369	-0.0078	-0.0448	0.0015	-0.0003	-0.0018
C21	0.0272	0.0306	0.0289	0.0033	0.2147	0.2410	0.0262	0.0088	0.0099	0.0010
C22	0.0088	0.0099	0.0093	0.0011	0.0693	0.0782	0.0089	0.0028	0.0032	0.0003
C23	0.0261	0.0322	0.0292	0.0061	0.2061	0.2541	0.04804	0.0084	0.0104	0.0019
C24	0.0003	0.0100	0.0052	0.0096	0.0029	0.0789	0.0759	0.0001	0.0032	0.0031

Table 9
Calculated atomic charges by MPA, NPA, ESP and MC5 models for F2NTh.

Atoms	MPA	NPA	MC5	ESP
S1	0.233	0.277	-0.029	-0.151
F1	-0.235	-0.350	-0.108	-0.214
F2	-0.228	-0.345	-0.101	-0.211
O1	-0.264	-0.380	-0.194	-0.398
O2	-0.256	-0.378	-0.201	-0.412
O3	-0.320	-0.570	-0.266	-0.475
N1	0.145	0.513	0.263	0.695
N2	-0.495	-0.493	-0.018	-0.223
N3	-0.326	-0.504	-0.157	-0.517
C1	0.112	0.084	0.026	0.011
C2	0.103	-0.176	0.023	-0.206
C3	0.021	-0.187	0.027	-0.080
C4	0.045	-0.166	0.033	-0.118
C5	0.034	-0.173	0.022	-0.157
C6	-0.011	-0.055	0.008	0.123
C7	0.106	-0.137	0.021	-0.292
C8	-0.004	-0.202	0.015	-0.090
C9	0.154	-0.169	0.040	-0.025
C10	-0.414	-0.246	-0.032	-0.190
C11	0.526	0.676	0.179	0.567
C12	0.222	0.371	0.117	0.391
C13	-0.012	0.123	0.037	0.363
C14	0.062	-0.213	0.001	-0.150
C15	-0.013	-0.260	0.002	-0.316
C16	0.240	0.417	0.086	0.381
C17	-0.015	-0.259	0.003	-0.290
C18	0.065	-0.192	0.003	-0.229
C19	0.086	0.136	0.038	0.206
C20	0.117	-0.165	0.017	-0.199
C21	-0.021	-0.263	0.008	-0.266
C22	0.252	0.437	0.097	0.389
C23	-0.018	-0.262	0.010	-0.275
C24	0.107	-0.165	0.023	-0.170

According to Table 9, the low calculated local softness values indicate a poor possibility of susceptible sites to radical attacks and can be explained by the fact that our system is conjugated and influenced by the electronics effect (mesomeric) resulting from the conjugation of our system, which is more predominant than the electronegativity effect. Then, it can be presumed that the atoms are more susceptible to electrophilic and nucleophilic attacks, leading us thereafter to calculate more parameters to confirm this fact. These additional parameters, which are important to differentiate between electrophilic and nucleophilic attacks and predict the important reactive sites of the molecule [111], are the dual (Δf_k) and multiphilic ($\Delta \omega_k$) descriptors. They have been calculated based on the following equations [74]:

$$\Delta f_k = [f_k^+ (r) - f_k^- (r)]$$

$$\Delta \omega_k = \omega (f_k^+ - f_k^-) = \omega \Delta f_k$$

Where the positive values of (Δf) and ($\Delta \omega$) confirm the electrophilic character of the reactive molecular sites and promote nucleophilic attacks. The negative values of these last parameters show the nucleophilic character of the reactive molecular sites and favor electrophilic attacks. Based on this statement, we deduced from the calculated results of Table 8 that the nucleophilic sites are O1, O2, O3, N1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10, C11, C19, and C20 atoms, while the electrophilic sites are the S1, F1, F2, N2, N3, C7, C9, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C21, C22, C23, and C24 atoms.

3.7. Molecular electrostatic potential (MEP) analysis

The MEP is well identified as the interaction between the molecular charge distribution (electrons and nuclei) and the positive unit charge at any point in space surrounding the molecule. The electrostatic potential experimentally determined using X-ray diffraction as well as by calculation remains one of the most commonly used techniques for predicting the reactivity of molecules [112]. Mathematically, MEP can be defined by the following equation:

$$V(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}'$$

Where Z_A is the nucleus charge, which is located at R_A , and $\rho(r')$ is the electron density. To describe the reactive sites for electrophilic and nucleophilic attacks of the investigated molecule, the MEP map for F2NTh is illustrated in Fig. 12. The range of the limits for total electron density is over -5.342×10^{-2} to $+5.342 \times 10^{-2}$ a.u. As can be seen in Fig. 12, the possible sites for electrophilic attacks are the oxygen atoms O1, O2, and O3. The blue regions (positive areas) are located on the hydrogen atoms of the phenyl rings, indicating a possible site for nucleophilic attacks. It can also be seen that the yellow color covers the two fluorine atoms F1 and F2, indicating a relatively negative potential that can be explained by the H-bonds formed with the fluorine atoms. The neighboring regions close to the sulfur atom are positive due to the surrounding electropositive atoms [66]. These sites can give us information about susceptible regions to intermolecular interactions and evidence of biological activity [113].

3.8. Population atomic charge analysis (MPA, NPA, MC5, ESP)

The distribution of electron density within a molecule is identified via population atomic charge analysis. This research provides important additional knowledge on the molecule's chemical composition and electrical structure. Furthermore, it is possible to determine areas of high and low electron density by calculating atomic charges, which can explain the molecule's reactivity and binding behaviors. Population atomic charge analysis is also essential for understanding intermolecular interactions and anticipating the activity of compounds in various environments. This analysis provides valuable insights into the electronic structure and chemical properties of the molecule [114]. The calculation of atomic charges is crucial in the application of quantum chemical calculations in molecular systems. Atomic charges can affect dipole moment, electronic structure, molecular polarizability, NLO properties, and acid-base behavior [115]. They can also play an important role in describing electron distribution in organic molecules. Among the oldest methods of calculating charges, Mulliken's method [116] remains the fastest and least expensive at the same time, but due to the lack of deficiencies it represents, such as the dependence on the basis set [117], other methods have been introduced, such as NPA (natural population

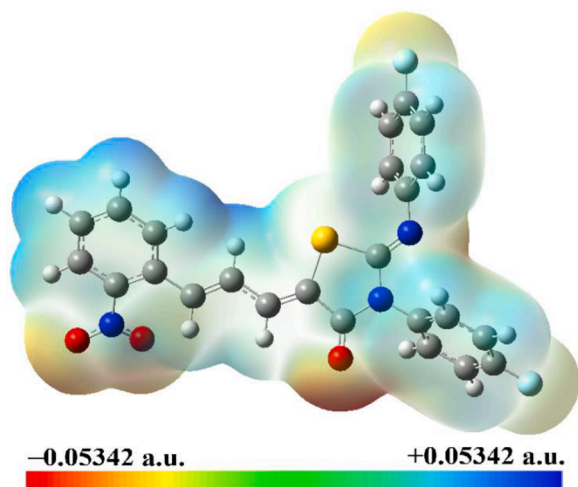


Fig. 12. MEP map calculated using B3LYP.

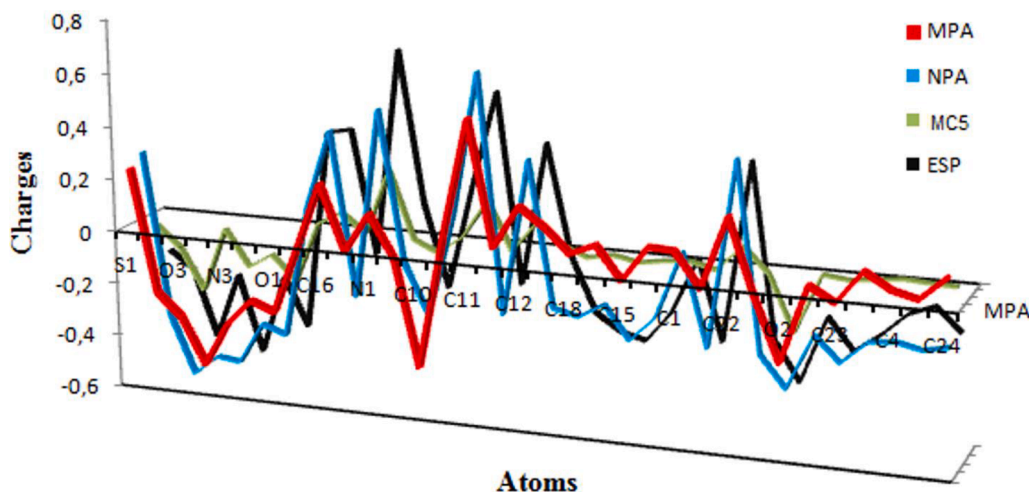


Fig. 13. The 3D-graphics representation of the attribution of MPA, NPA, MC5 and ESP charges to F2NTh atoms.

analysis), MC5 (Hirshfeld charges), and ESP (Merz-Kollman charges). Natural population analysis (NPA) is known to be a more reliable approach as it considers the impact of electron density and the polarization effect [118]. The Hirshfeld approach has the advantage of being able to eliminate randomness in the choice of promolecule and enhance the magnitude of the charges. Therefore, the resulting Hirshfeld charges correlate well with the atomic charges obtained from the electrostatic potential [119]. Merz Kollman charges provide the best potential and moments; their disadvantage is a low dependence on the way the molecule is oriented [120]. Based on these atomic charge descriptions, we performed the charge analysis using the B3LYP/6–311 G (d, p) level for comparative purposes, with the aim also of confirming the electrostatic potential (electrophilic or nucleophilic sites) of the title molecule studied in previous sections. Thereafter, for a better comparison, the obtained results have been reported in Table 9 and plotted in Fig. 13. As anticipated, most negative charges were located on the O, N, and F

Table 10

Thermodynamic parameters of F2NTh calculated at 298.15 K in the ground state.

Thermodynamic parameters	6–311G (d, p)	
	B3LYP	CAM-B3LYP
Zero-point vibrational energy (Kcal.mol ⁻¹)	214.344	213.505
Rotational constant (GHZ)	0.138	0.140
	0.052	0.056
	0.039	0.041
Rotational temperature (Kelvin)	0.006	0.006
	0.002	0.002
	0.001	0.001
Energy (Kcal.mol ⁻¹)	231.389	227.372
Total	0.889	0.889
Translational	0.889	0.889
Rotational	229.611	225.594
Vibrational		
Molecular capacity at constant volume (Cal .mol ⁻¹ .K ⁻¹)	105.120	86.025
Total	2.981	2.981
Translational	2.981	2.981
Rotational	99.158	80.063
Vibrational		
Entropy (Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	186.170	157.273
Total	44.287	44.287
Translational	38.245	38.128
Rotational	103.638	74.858
Vibrational		
Zero point correction (Hartree/Particle)	0.341	0.340
Thermal correction to Energy	0.368	0.362
Thermal correction to Enthalpy	0.369	0.363
Thermal correction to Gibbs Free Energy	0.281	0.288

Table 11

Calculated thermodynamic parameters for F2NTh at different temperatures.

T (K)	B3LYP/6–311G (d, p)			CAM-B3LYP/6–311G (d, p)		
	Cp (J/molK)	S (J/molK)	ΔH (KJ/mol)	Cp (J/molK)	S (J/molK)	ΔH (KJ/mol)
100	335.70	613.97	19.68	188.806	496.43	12.40
200	595.87	924.69	66.00	316.74	665.47	37.52
298.15	862.61	1212.23	134.74	449.15	816.56	75.09
300	867.90	1218.01	139.26	451.77	819.57	75.99
400	1114.14	1502.36	238.69	574.07	966.76	127.44
500	1316.56	1773.56	360.61	674.70	1106.08	190.07
600	1476.77	2028.34	500.59	754.45	1236.43	261.68
700	1603.37	2265.87	654.84	817.55	1357.66	340.40
800	1704.73	2486.83	820.43	868.13	1470.25	424.78
900	1787.19	2692.54	995.16	909.31	1574.96	513.72
1000	1855.22	2884.47	1177.39	943.32	1672.58	606.40

(except N1 of the nitro group) atoms for all four calculated types of atomic charges. Otherwise, the electrophilic regions were located on the C6, C8, C10, C15, C17, C21, and C23 atoms. The remaining carbons of the title molecule and S1 and N1 hold positive charges. Furthermore, the

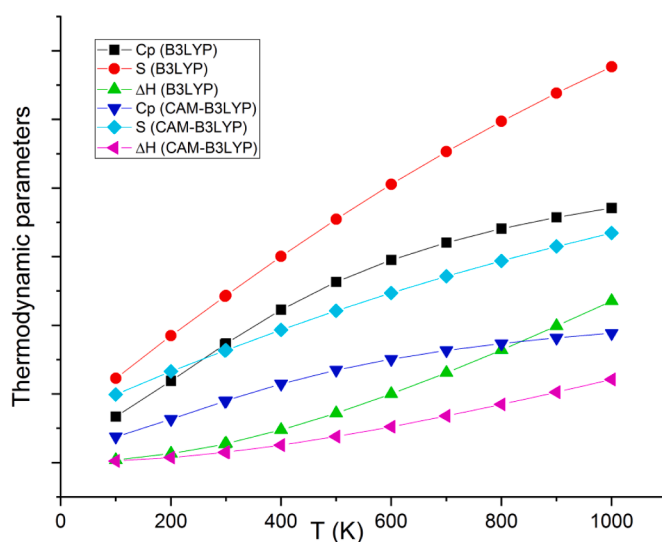


Fig. 14. The evolution curve of thermodynamic properties of F2NTh versus the temperature using B3LYP and CAM-B3LYP functionals.

atomic charges support the presence of hydrogen bonds (C–H...O) and (C–H...F) which is the case for the most important hydrogen bonds determined in the experimental section (hydrogen bonding) that occur with the oxygen and fluorine atoms (C21–H21...O2, C21–H21...O3, C24–H24...F1 and C17–H17...F2). Atomic charges also confirmed π - π stacking interactions occurring in the aromatic rings. The electrophilic and nucleophilic regions of the MEP surface show similar results to the charge analysis especially by MPA and NPA, which were subsequently verified by the Fukui indices. According to Fig. 13, we noticed that the MPA, NPA and ESP models gave similar results as well as a close distribution of atomic charges, except for the MC5 charges model, which represents a quite different plot. These differences between the three MPA, NPA, and ESP charge models and the MC5 model are due to different approaches in the estimation of the atomic charges [121]. It can be deduced from this study that the title molecule is considered to have a significant electrophilic character previously determined with a high value of the electrophilicity index (ω) of 7.875 eV.

3.9. Thermodynamic parameters

The theoretical calculation of the thermodynamic properties of the title compound at 298.15 K was established from the predicted harmonic frequencies. Among the parameters that have been calculated are zero-point vibrational energy, rotational constants, rotational temperatures, thermal energy, molecular capacity at constant volume, entropy, zero-point correction, thermal correction to energy, thermal correction to enthalpy, and thermal correction to Gibbs free energy. The theoretical calculated values using B3LYP and CAM-B3LYP functionals with a 6–311 G (d, p) basis set are listed in Table 10. We noticed in the results that values obtained from the two levels of theory are approached, except for the molecular capacity at constant volume, where we found a value of 105.120 cal.mol⁻¹.K⁻¹ for the B3LYP and 86.025 cal.mol⁻¹.K⁻¹ for the CAM-B3LYP. An apparent difference was also noticed in the entropy values, which are about 186.170 Cal.mol⁻¹.K⁻¹ and 157.273 Cal.mol⁻¹.K⁻¹ for the B3LYP and CAM-B3LYP, respectively. Thermodynamic functions such as entropy (S), constant heat capacity (Cp), and enthalpy variation ($\Delta H = H_T - H_0$) for a temperature range between 100 and 1000 K were calculated and reported in Table 11. The collected data indicate a consistent increase in heat capacities, entropies, and enthalpies as the temperature rises. Table 11 further illustrates that the calculated results using both B3LYP and CAM-B3LYP exhibit a similar evolution. Notably, the values obtained from the B3LYP consistently surpass those obtained from the CAM-B3LYP. The above results are of great interest for predicting the directions of chemical reactions according to the second law of thermodynamics [65,122]. Fig. 14 shows the evolution of the thermodynamic parameters calculated with temperature. It should be noted that the same plots were obtained for B3LYP and CAM-B3LYP functionals.

3.10. NLO analysis

Fluoro-substituted organic molecules containing one or more fluorine atoms in their structure are a very important class of materials. These substitutions can significantly alter the properties and reactivity of the organic compound. Fluorine's high electronegativity leads to considerable electronic polarization within the molecule under study. More specifically, the presence of two fluorine atoms results in a significant dipole moment, giving rise to an unequal distribution of electrical charges [123,124]. This polarity can also influence the polarizability and hyperpolarizability parameters, making the molecule more sensitive to electric field changes.

Theoretical calculation methods have proven useful for the prediction of polarization and hyperpolarization, avoiding the costly experimental synthesis work necessary for the measurement of optic nonlinear (NLO) properties. The estimation of the total dipole moment (μ), the mean polarizability ($\langle\alpha\rangle$), and the first and second hyperpolarizabilities (β

Table 12

Calculated static NLO parameters for F2NTh (μ , Debye; $\langle\alpha\rangle$ and $\Delta\alpha$, $\times 10^{-24}$ esu; β_{tot} , $\times 10^{-30}$ esu; γ , $\times 10^{-36}$ esu).

Dipole moment	B3LYP	CAM-B3LYP
μ_x	0.653	0.810
μ_y	1.675	1.675
μ_z	-0.728	-0.744
μ (D)	4.93	5.09
α (0, 0)	B3LYP	CAM-B3LYP
α_{xx}	79.625	71.200
α_{yy}	11.468	11.964
α_{zz}	32.374	32.725
α_{xy}	11.695	11.639
α_{yz}	-4.287	-3.427
α_{zx}	56.697	55.502
$\langle\alpha\rangle$	56.232	53.143
$\Delta\alpha$	50.35	44.65
$\beta_{ }(0,0,0)$	B3LYP	CAM-B3LYP
β_{xxx}	35.600	15.893
β_{yxx}	16.030	9.836
β_{yyx}	7.246	5.286
β_{yyy}	2.848	2.194
β_{xxy}	-0.218	-0.951
β_{yyz}	-0.387	0.257
β_{yzy}	0.353	0.993
β_{zzz}	0.236	-1.496
β_{zyz}	-0.968	-1.481
β_{zzx}	0.744	0.022
β_{tot}	28.00	13.40
$\gamma_{ }(0,0,0,0)$	B3LYP	CAM-B3LYP
γ_{xxxx}	669.751	297.726
γ_{yyyy}	23.358	15.831
γ_{zzzz}	78.812	69.876
γ_{xxyy}	69.750	37.333
γ_{xxzz}	142.427	103.757
γ_{yyzz}	14.282	10.852
γ	244.98	137.47

and γ) allows a better understanding of the relationship between molecular structure and NLO properties [125]. Recently, organic molecules with conjugated π -electrons have received considerable attention because of their eventual applications as non-linear optical materials [82]. The NLO phenomenon can be defined as an interaction between the electromagnetic field and the material that will subsequently create new fields differing in their diffusion properties. A molecule with high dipole moment, polarizability, and hyperpolarizability values is more active in NLO. The Taylor series expansion has been used to calculate the total energy (E) of the material in the presence of an intensive electric field [126]. The following equation provides the total energy:

$$E(F) = E(0) - \mu_i F_i - \frac{1}{2!} \alpha_{ij} F_i F_j - \frac{1}{3!} \beta_{ijk} F_i F_j F_k - \frac{1}{4!} \gamma_{ijkl} F_i F_j F_k F_l$$

where the indices (i, j, k) denote the various components of the cartesian coordinate system (x, y, z). $E(0)$ represents the energy of the compound in the absence of an external electric field F . μ_i is the electric dipole moment, and F_i indicates the i^{th} cartesian component of the applied electric field. α , β and γ are the linear mean polarizability, and first- and second-order hyperpolarizabilities, respectively. The molecular dipole moment (μ), mean polarizability ($\langle\alpha\rangle$), the anisotropy of the polarizability $\Delta\alpha$, and first- and second-order hyperpolarizabilities (β and γ) were calculated using the following equations:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2}$$

$$\langle\alpha\rangle = 1/3(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$$

$$\Delta\alpha = 2^{-1/2} \left((\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xx}^2 \right)^{1/2}$$

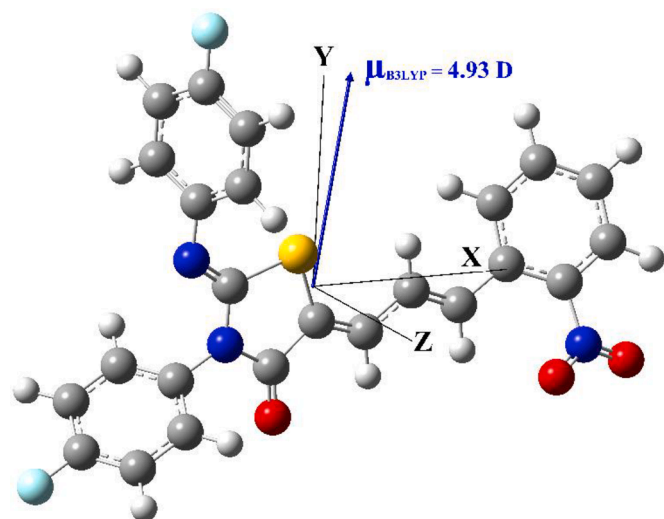


Fig. 15. . The dipole moment direction of the title compound.

$$\beta_{tot} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2}$$

where

$$\beta_x = (\beta_{xxx} + \beta_{yyy} + \beta_{zzz}); \beta_y = (\beta_{yyy} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz}); \beta_z = (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})$$

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{5} [\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})]$$

The values of polarizability (α), and first and second hyperpolarizabilities (β_{tot} , γ) are reported in atomic units (a.u.), so the calculated values have been converted to electrostatic units (esu) (α : 1 a.u. = 0.148×10^{-24} esu, β : 1 a.u. = 8.639×10^{-33} esu, and for γ : 1 a.u. = 5.037×10^{-40} esu).

3.10.1. Static NLO properties

The values of NLO parameters were predicted using B3LYP and CAM-B3LYP functionals with the 6–311 G (d, p) basis set, and the results are assembled in Table 12. The dipole moment of a molecule is an essential feature describing the movement of charge through molecules [127]. The calculated dipole moment (μ) values are 4.93 and 5.09 Debye obtained with B3LYP and CAM-B3LYP functionals, respectively. The direction of the dipole moment vector differs depending on the positive and negative charge centers. For the title molecule, this direction is shown in Fig. 15. As can be seen, the vector is directed from the fluoro-phenyl (ring 2) to the nitro-phenyl (ring 1), which confirms the charge transfer discussed above. As can be seen from Table 12, the final predicted values of (α) are 56.232 and 53.143×10^{-24} esu by B3LYP and CAM-B3LYP, respectively. For β_{tot} , the two functionals give predicted values of 28.0 and 13.4×10^{-30} esu. From the above results, we noticed that the theoretical calculated (β_{tot}) values for F2NTH using the two levels of theory are much greater than those of urea, which is considered a prototype molecule used in the study of the NLO properties of molecular systems [128]. Moreover, to assess the higher-order nonlinearity of the investigated molecule, the static second hyperpolarizability (γ) values are computed. The two values, 244.98 and 137.47×10^{-36} esu obtained by B3LYP and CAM-B3LYP, respectively, are rather different. However, that obtained with B3LYP functional is quite large. Therefore, the above results serve as validation of the title compound's strong NLO behavior.

3.10.2. Dynamic NLO properties

Nowadays, for photonic devices, compounds with greater frequency-dependent NLO responses are of huge interest. In this section, we performed frequency-dependent calculations for our compound to further describe its NLO activity using the two functionals B3LYP and CAM-B3LYP. The corresponding findings are gathered in Table 13. As is well known, the frequency-dependent hyperpolarizabilities include the prediction of the electro-optic Pockels effect (PE), which corresponds to $\alpha(-\omega, \omega)$ and $\beta_{||}(-\omega, \omega, 0)$, and the second harmonic generation phenomenon (SHG), which corresponds to $\beta_{||}(-2\omega, \omega, 0)$ at $\omega = 911.3$ nm. Likewise, the dc-Kerr effect (quadratic electro-optical Kerr effect) and

Table 13

Calculated dynamic NLO parameters for F2NTH ($\langle \alpha \rangle$ and $\Delta\alpha$, $\times 10^{-24}$ esu; β_{tot} , $\times 10^{-30}$ esu; γ , $\times 10^{-36}$ esu), ($\omega = 911.3$ nm).

Parameters	B3LYP	CAM-B3LYP		
Polarizability	$\alpha(-\omega, \omega)$	$\alpha(-\omega, \omega)$		
α_{xx}	87.514	76.027		
α_{yx}	13.594	13.447		
α_{yy}	33.464	33.646		
α_{zx}	13.891	13.347		
α_{zy}	-3.996	-3.114		
α_{zz}	58.807	57.387		
$\langle \alpha \rangle$	59.928	55.687		
$\Delta\alpha$	58.09	49.59		
First-order hyperpolarizability	$\beta_{ }(-\omega, \omega, 0)$	$\beta_{ }(-2\omega, \omega, 0)$	$\beta_{ }(-\omega, \omega, 0)$	$\beta_{ }(-2\omega, \omega, 0)$
β_{xxx}	65.236	1197.74	23.42	68.05
β_{yxx}	26.334	390.267	13.15	29.81
β_{yxy}	11.692	147.734	7.04	14.97
β_{yyy}	4.703	64.071	2.98	6.96
β_{xzx}	0.433	74.199	-1.20	1.98
β_{yxz}	-0.534	19.563	0.26	1.48
β_{yyz}	0.182	32.047	1.07	4.34
β_{zxx}	0.779	39.274	-1.84	-3.17
β_{zyz}	-0.833	11.514	-1.63	-2.22
β_{zzz}	0.538	7.1526	-0.36	-1.65
β_{tot}	50.05	885.22	19.32	54.26
Second-order hyperpolarizability	$\gamma_{ }(-\omega; \omega, 0, 0)$	$\gamma_{ }(2\omega; \omega, \omega, 0)$	$\gamma_{ }(-\omega; \omega, 0, 0)$	$\gamma_{ }(2\omega; \omega, \omega, 0)$
γ_{xxxx}	1353.33	212,026.0	445.13	1425.08
γ_{yyyy}	41.167	4136.99	21.03	51.94
γ_{zzzz}	101.987	496.62	86.37	158.38
γ_{xxyy}	152.193	26,065.3	57.15	180.62
γ_{xxzz}	230.181	2922.77	145.95	292.96
γ_{yyzz}	22.242	-54.174	13.01	23.77
γ	452.30	56,281.5	194.121	541.935

dc-SHG are associated with $\gamma_{||}(-\omega; \omega, 0, 0)$ and $\gamma_{||}(2\omega; \omega, \omega, 0)$. Using both B3LYP and CAM-B3LYP functionals, $\alpha(-\omega, \omega)$ values are 59.928 and 55.687×10^{-24} esu, respectively. As can be seen in Table 13, the components of the dynamic polarizability tensor have almost similar values, which makes it possible to have a value by B3LYP closer to that by CAM-B3LYP. The third-order NLO response, expressed by the second-order hyperpolarizability, is also predicted at 911.3 nm, which includes the electro-optic dc-Kerr effect (EOKE) and the electric field-induced second harmonic generation (EFISHG). The most important value of $\gamma_{||}(2\omega; \omega, \omega, 0)$ ($56,281.5 \times 10^{-36}$ esu) is obtained by B3LYP functional.

Conclusions

In summary, new fluorine-substituted thiazolidi-4-one, namely, (2E, 5Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenylimino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene) thiazolidin-4-one (F2NTh) was synthesized and characterized by several experimental spectroscopic techniques. SC-XRD has been employed to determine the crystalline structure of F2NTh, which crystallized in the monoclinic $P2_1/c$ space group. The geometry of F2NTh was optimized by using B3LYP and CAM-B3LYP functionals with the 6-311G(d,p) basis set. The calculated geometrical parameters were compared with experimental ones, showing a good agreement between both results. Along with the experimental characterization, the IR vibrational frequencies and NMR chemical shifts were calculated, assigned, and discussed. The findings revealed that the predicted and experimental chemical shift values, in general, were consistent. Furthermore, the structural study has shown the existence of some intermolecular interactions in the crystal packing of the title compound. These interactions are dominated by C-H...O and C-H...F hydrogen bonds. Using the Hirshfeld surface and its corresponding two-dimensional fingerprint, all the intercontacts were identified and their contributions calculated. Thus, the H...H contact interactions represent the most significant contribution to the HS of the title molecule, with 23.6 %. The nocovalent and Van der Waals interactions were also investigated using RDG analysis. The considerable charge transfer interactions occurring within the molecule are explained by the computed HOMO-LUMO energy gap (3.086 eV with B3LYP and 5.830 eV with CAM-B3LYP) and the global chemical reactivity descriptors quantum parameters, which further support molecular stability. Hence, Fukui parameters indicate that fluorine atoms were identified as electrophilic sites. This last statement was confirmed by the MEP distribution, in which the electrophilic sites are located on the fluorine and oxygen atoms and the nucleophilic sites are located on the hydrogen atoms of the phenyl rings. To describe the electron distribution throughout the title molecule, MPA, NPA, MC5, and ESP atomic charges were estimated. The findings of this analysis suggested that the title molecule is considered to have a significant electrophilic character, as confirmed by the high value of the electrophilicity index of 7.875 eV. The theoretical UV-visible spectrum was computed using the TD-DFT method with both B3LYP and CAM-B3LYP functionals, and then it was compared against the experimental spectrum. The most intense peaks are assigned to $n-\pi^*$ and $\pi-\pi^*$ electronic transitions, and the experimental results are close to those of the CAM-B3LYP calculation. Thermodynamic properties were theoretically investigated and discussed. Finally, the static and dynamic NLO properties were investigated by calculating the electric dipole moment (μ), polarizability (α), and first and second hyperpolarizability (β and γ) using the B3LYP and CAM-B3LYP functionals. The obtained results revealed that, in comparison to previously studied materials, F2NTh exhibits significant NLO behavior.

CCRediT authorship contribution statement

N. Kheddam: Methodology, Investigation, Writing - review & editing. **A. Djafri:** Synthesis, Writing - review & editing, Data curation. **Y. Megrouss:** Methodology, Investigation, Software, Writing - review & editing, Formal analysis. **R. Rahmani:** Investigation, Software, figures

preparation. **A.R. Guerroudj:** X-ray Data Processing, Structure Determination, CIF validation. **S. Belhachemi:** Methodology, Investigation, Writing - review & editing. **A. Djafri:** Synthesis, Supervision, Spectroscopic analysis, reviewing. **A. Chouaih:** Supervision, Conceptualization, Methodology, review & editing.

Supplementary crystallographic data

CCDC 2287992 contains supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data center via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data center, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; Fax: +44 1223 336033.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

This work was supported by the ministry of higher education and scientific research, the Directorate General for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), and the Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.molstruc.2023.136967](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136967).

References

- [1] A. El Hallaoui, S. Chehab, B. Malek, T. Ghailane O.Zimou, S. Boukhris, A. Souizi, R. Ghailane, Valorization of the modified mono ammonium phosphate by cobalt in the synthesis of 3,4-dihydropyranochromene derivatives, *ChemistrySelect* 4 (11) (2019) 3062-70, <https://doi.org/10.1002/slct.201803551>.
- [2] S. Chehab, Y. Merroun, T. Ghailane, N. Habbadi, S. Boukhris, A. Hassikou, R. Ghailane, A new process for $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ synthesis and its application as a heterogeneous catalyst in Knoevenagel condensation, *Mediterr. J. Chem.* 7 (1) (2018) 56-67, <https://doi.org/10.13171/mjc71/0180411125-souizi>.
- [3] Y. Merroun, S. Chehab, T. Ghailane, S. Boukhris, R. Ghailane, N. Habbadi, A. Hassikou, B. Lakhrissi, A. Souizi, An effective method to synthesize 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one using phosphate fertilizers (MAP, DAP and TSP) as green heterogeneous catalysts, *J. Turk. Chem. Soc. Section A: Chem.* 5 (1) (2017) 303-316, <https://doi.org/10.18596/jotcsa.363818>.
- [4] S. Ferraa, Y. Merroun, H. Barebita, S. Cheha, B. Baach, A. Nimour, R. Ghailane, A. Souizi, T. Guedira, Synthesis and characterization of $\text{Bi}_7\text{Ba}_0,45\text{V}_2,1-\text{xPxO}_{3,2}$ composite and their application as heterogeneous catalysts in biscoumarins derivatives synthesis, *Res. Chem.* 5 (2023), 100746, <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100746>.
- [5] S. Chehab, Y. Merroun, T. Ghailane, R. Ghailane, S. Boukhris, A. Souizi, Mono-ammonium phosphate fertilizer modified by cadmium: an efficient and recyclable catalyst for 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives synthesis, *Polycycl. Aromat. Compd.* 42 (9) (2022) 6199-6214, <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1977348>.
- [6] A. El Hallaoui, T. Ghailane, S. Chehab, Y. Merroun, R. Ghailane, S. Boukhris, T. Guedira, A. Souizi, Synthesis of new bimetallic phosphate ($\text{Al}/\text{Ag}_3\text{PO}_4$) and study for its catalytic performance in the synthesis of 1,2-dihydro-1-phenyl-3H-Naphth [1,2-e]-[1,3] oxazin-3-one derivatives, *Mediterr. J. Chem.* 11 (3) (2021) 215-228, <https://doi.org/10.13171/mjc02108091579elhallaoui>.
- [7] Y. Merroun, S. Chehab, T. Ghailane, R. Ghailane, S. Boukhris, A. Hassikou, N. Habbadi, B. Lakhrissi, A. Souizi, Comparative study between the titanium phosphate TiP_2O_7 and the phosphate fertilizers in the catalysis of the quinazolin-4(3H)-one derivatives synthesis, *Mediterr. J. Chem.* 10 (6) (2020) 553-67, <https://doi.org/10.13171/mjc106020201368sym>.

- [8] S. Chehab, Y. Merroun, T. Ghailane, R. Ghailane, S. Boukhris, M. Akhazzane, A. Kerbal, A. Souizi, Synthesis of 9-arylhexahydroacridine-1,8-diones using phosphate fertilizers as heterogeneous catalysts, *Russ. J. Org. Chem.* 55 (9) (2019) 1380–86, <https://doi.org/10.1134/S1070428019090185>.
- [9] Y. Merroun, S. Chehab, A. El Hallaoui, T. Guedira, S. Boukhris, A. Souizi, R. Ghailane, A new heterogeneous catalyst of triple superphosphate/titanium tetrachloride is used for the synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes and tetrahydrobenzo[*b*]pyrans, *J. Mol. Struct.* 1294 (2023), 136554, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136554>.
- [10] S. Chehab, Y. Merroun, A. El Hallaoui, T. Ghailane, S. Boukhris, T. Guedira, R. Ghailane, A. Souizi, Catalytic performance of cadmium pyrophosphate in the Knoevenagel condensation and one-pot multi component reaction of chromene derivatives, *J. Chem. Sci.* 135 (3) (2023) 95, <https://doi.org/10.1007/s12039-023-02213-x>.
- [11] Y. Merroun, S. Chehab, A. El Hallaoui, T. Guedira, S. Boukhris, R. Ghailane, A. Souizi, Triple superphosphate modified by tin (II) chloride: as a reusable and efficient catalyst for the one-pot synthesis of xanthene and xanthenone derivatives under green conditions, *J. Mol. Struct.* 1294 (2023), 136383, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136383>.
- [12] Y. Merroun, S. Chehab, A. Hallaoui, T. Guedira, S. Boukhris, R. Ghailane, A. Souizi, Synthesis, characterization, and catalytic application of SnP2O7 for the highly efficient synthesis of xanthene derivatives, *Polycycl. Aromat. Compd.* 115 (2023), <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2247128>.
- [13] A. El Hallaoui, Y. Merroun, S. Chehab, S. Boukhris, H. Hassoune, R. Ghailane, A. Souizi, Efficient synthesis of symmetrically substituted pyridines and substituted alkenes through green and heterogeneous catalysis with zinc phosphate, *Org. Biomol. Chem.* 21 (31) (2023), 63686378, <https://doi.org/10.1039/D3OB00634D>.
- [14] S. Chehab, Y. Merroun, R. Ghailane, S. Boukhris, A. Souizi, Na₂Ca (HPO₄)₂, an efficient, reusable eco-friendly catalyst for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and biscoumarin derivatives, *Polycycl. Aromat. Compd.* 43 (6) (2023) 4906–4923, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2094421>.
- [15] Y. Merroun, S. Chehab, A. El Hallaoui, R. Ghailane, S. Boukhris, A. Souizi, Tin pyrophosphate (SnP2O7) as a novel heterogeneous and highly efficient catalyst for the one pot-three component synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyran and Dihydropyran[*c*]chromene derivatives, *Iranian J. Chem. Chem. Eng.* (2022), <https://doi.org/10.30492/IJCE.2022.562958.5619>.
- [16] S. Chehab, Y. Merroun, T. Ghailane, R. Ghailane, S. Boukhris, B. Lakhri, A. Souizi, A facile and efficient synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans and dihydropyrano[4,3-*b*] pyrans derivatives using phosphate fertilizers MAP, DAP, and TSP as heterogeneous catalysts, *J. Iran. Chem. Soc.* 18 (10) (2021) 2665–2678, <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02223-x>.
- [17] Y. Merroun, S. Chehab, T. Ghailane, M. Akhazzane, A. Souizi, R. Ghailane, Preparation of tin-modified mono-ammonium phosphate fertilizer and its application as heterogeneous catalyst in the benzimidazoles and benzothiazoles synthesis, *React. Kinet. Mech. Catal.* 126 (1) (2019) 249–264, <https://doi.org/10.1007/s11144-018-1446-5>.
- [18] A. Souizi, S. Chehab, Y. Merroun, T. Ghailane, R. Ghailane, S. Boukhris, A green and efficient method for the synthesis of 3,4-dihydropyrano[*c*]chromene using phosphate fertilizers (MAP, DAP and TSP) as heterogeneous catalysts, *J. Turk. Chem. Soc. Section A: Chem.* 5 (2) (2018) 355–370, <https://doi.org/10.18596/jotcsa.358609>.
- [19] N. Khelloul, K. Toubal, N. Boukabcha, N. Dege, A. Djafri, N.E.H. Belkhouf, N. Benhalima, A. Djafri, A. Chouaih, Y. Atalay, 2-thioxo-3N-(2-ethoxyphenyl)-5-[4'-methyl-3'N-(2'-ethoxyphenyl)thiazol-2'(3H)-ylidene]thiazolidin-4-one: growth, spectroscopic behavior, single-crystal investigation, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT computational studies and NLO evaluation, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 198 (3) (2023) 199–214, <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2134373>.
- [20] R. Rahmani, F. Perveen, N. Benhalima, A. Djafri, N. Khelloul, A. Chouaih, A. Djafri, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, FTIR, NMR and UV-visible spectral investigations, theoretical calculations, topological analysis, chemical stability, and molecular docking study on novel bioactive compound: the 5-(5-nitro furan-2-ylmethylene), 3-N-(2-methoxy phenyl), 2-N'-(2-methoxyphenyl) imino thiazolidin-4-one, *Polycycl. Aromat. Compd.* 43 (5) (2023) 4685–4706, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2094971>.
- [21] Y.O. Mekhlif, A.M. AboulMagd, A.M. Gouda, Design, synthesis, molecular docking, and biological evaluation of novel 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-one derivatives as potential anti-inflammatory and cytotoxic agents, *J. Bioorg. Chem.* (2023), 106411, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106411>.
- [22] H.M.A. Abumelha, A. Saed, Synthesis of some 5-arylidene-2-(4-acetamidophenylimino)thiazolidin-4-one derivatives and exploring their breast anticancer activity, *J. Heterocycl. Chem.* 57 (2020) 1816–1824, <https://doi.org/10.1002/jhet.3906>.
- [23] E. Popiołek, I. Piątkowska-Chmiel, M. Gawrońska-Grzywacz, A. Biernasiuk, M. Izdebska, M. Herbet, M. Sysa, A. Malm, J. Dudka, M. Wujec, New hydrazide-hydrazone and 1,3-thiazolidin-4-ones with 3-hydroxy-2-naphthoic moiety: synthesis, in vitro and in vivo studies, *J. Biomed. Pharmacother.* 103 (2018) 1337–1347, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.163>.
- [24] N. Kerru, L. Gummid, S.V.H.S. Bhaskaruni, S.N. Maddila, S.B. Jonnalagadda, Ultrasound-assisted synthesis and antibacterial activity of novel 1,3,4-thiadiazole-1H-pyrazol-4-yl-thiazolidin-4-one derivatives, *J. Monatsh Chem.* 151 (2020) 981–990, <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02625-2>.
- [25] Y.K. Abhale, A. Shinde, M. Shelke, L. Nawale, D. Sarkar, P.C. Mhaske, Synthesis of new 2-(thiazol-4-yl)thiazolidin-4-one derivatives as potential anti-mycobacterial agents, *J. Bioorg. Chem.* 115 (2021), 105192, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105192>.
- [26] N. Saini, A. Sharma, V.K. Thakur, C. Makatsoris, A. Dandia, M. Bhagat, R.K. Tonk, P.C. Sharma, Microwave assisted green synthesis of thiazolidin-4-one derivatives: a perspective on potent antiviral and antimicrobial activities, *J. CRGSC.* 3 (2020), 100021, <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2020.100021>.
- [27] S.K. Pandey, U. Yadava, M.L. Sharma, A. Upadhyay, M.P. Gupta, A.R. Dwivedi, A. Khatoun, Synthesis, molecular structure investigation, biological evaluation and docking studies of novel spirothiazolidinones, *J. Res. Chem.* 5 (2023), 100726, <https://doi.org/10.1016/j.rchem.2022.100726>.
- [28] A.D. Patel, T.Y. Pasha, P. Lunagariya, U. Shah, T. Bhambaroliya, R.K.P. Tripathi, A library of thiazolidin-4-one derivatives as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors: an attempt to discover novel antidiabetic agents, *J. ChemMedChem.* 15 (2020) 1229–1242, <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000055>.
- [29] T.S. Chitre, S.M. Patil, A.G. Sujalegaonkar, K.D. Asgaonkar, Designing of thiazolidin-4-one pharmacophore using QSAR studies for anti-HIV activity, *IJPER* 55 (2021) 581–589, <https://doi.org/10.5530/ijper.55.2.97>.
- [30] P. Roszczenko, S. Holota, O.K. Szewczyk, R. Dudchak, K. Bielawski, A. Bielawska, R. Lesyk, 4-thiazolidinone-bearing hybrid molecules in anticancer drug design, *J. Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022) 13135, <https://doi.org/10.3390/ijms232113135>.
- [31] G. Ramesh, B. Rathnakar, C. Narsaiah, N. Rameshwar, M. Srinivas, V. Namratha, G. Durgaiyah, Y.N. Reddy, B.V. Reddy, M. Satyanarayana, Synthesis, DFT computations, molecular docking studies and anticancer activity of 2-(4-fluorophenyl)-3-(5-methylisoxazol-3-yl)thiazolidin-4-one, *Chemical Data Collections.* 39 (2022) 100859, <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100859>.
- [32] R. Rahmani, A. Djafri, J.-C. Daran, A. Djafri, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Crystal structure of (2Z,5Z)-3-(4-methoxyphenyl)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-5-[(E)-3-(2-nitro-phenyl)allylidene]-1,3-thiazolidin-4-one, in: *Acta Cryst.*, E72, 2016, pp. 155–157, <https://doi.org/10.1107/S2056989016000207>.
- [33] T.A. Schaub, B. Padberg, M. Kivala, Bridged triarylboranes, -silanes, -amines, and -phosphines as minimalistic heteroatom-containing polycyclic aromatic hydrocarbons: progress and challenges, *J. Phys. Org. Chem.* 33 (2020) 4022–4049, <https://doi.org/10.1002/poc.4022>.
- [34] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652, <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [35] 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, Condens. Matter* 37 (2) (1988) 785–789, <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [36] A. Nekrouf, K. Toubal, Y. Megrouss, N.E.H. Belkhouf, 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)-2thioxothiazolidin-4-one: computational and experimental approach, *J. Mol. Struct.* 1262 (2022), 133002, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133002>.
- [37] A. Djafri, A. Chouaih, J.-C. Daran, A. Djafri, F. Hamzaoui, Crystal and molecular structure of (2Z,5Z)-3-(2-methoxy-phenyl)-2-[(2-methoxy-phenyl)imino]-5-(4-nitro-benzylidene)thiazolidin-4-one, *Acta Cryst. E.* 73 (2017) 511–514, <https://doi.org/10.1107/S2056989017003218>.
- [38] R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, R. Rizzi, A. Altomare, Synthesis, molecular and solid state structure of 5-(5-nitro furan-2-ylmethylene), 3-N-(2-methoxy phenyl), 2-N'-(2-methoxyphenyl) imino thiazolidin-4-one: X-ray powder diffraction and DFT studies, *J. Mol. Struct.* 1143 (2017) 259–264, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.091>.
- [39] I.K. Petruschenko, K.B. Petruschenko, Effect of methyl substituents on the electronic transitions in simple meso-aniline-BODIPY based dyes: RI-CG2 and TD-CAM-B3LYP computational investigation, *Spectrochim. Acta - A: Mol. Biomol.* 190 (2018) 239–245, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.09.025>.
- [40] Z.D. Benyahou, F. Triki-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>.
- [41] T. Yanai, D.P. Tew, N.C. Handy, A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *J. Chem. Phys. Lett.* 393 (2004) 51–57, <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>.
- [42] D.D. Nguyen, N.C. Jones, S.V. Hoffmann, J. Spangenberg, Near and vacuum UV polarization spectroscopy of 1,4-distyrylbenzene, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol.* 286 (2023), 122019, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.122019>.
- [43] M. Iqbal, A. Hussain, A. Naz, R. Hussain, M. Yar, K. Ayub, M.R.H. Shah Gilani, M. Imran, M.A. Assiri, Tailoring the solar cell efficiency of Y-series based non-fullerene acceptors through end cap modification, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol.* 291 (2023), 122322, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122322>.
- [44] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. Sect. A Foundat. Crystallogr.* 64 (2008) 112–122, <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [45] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. A Foundat. Crystallogr.* 71 (2015) 3–8, <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [46] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for Windows: an update, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849–854, <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- [47] 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. Cryst.* 39 (2006) 453–457, <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.

- [48] M. Nardelli, PARST95 – an update to PARST: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses, *J. Appl. Cryst.* 28 (1995) 659, <https://doi.org/10.1107/S0021889895007138>.
- [49] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *J. Cryst. Eng. Comm.* 11 (2009) 19–32, <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [50] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, Gaussian 09, Revision A. 02, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Jr. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc, Pittsburgh PA, 2009.
- [51] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, Gauss View, Version 5, Semichem Inc, Shawnee Mission, 2009.
- [52] M.H. Jamróz, Vibrational energy distribution analysis (VEDA): scopes and limitations, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 220–230, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.05.096>.
- [53] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251–8260, <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>.
- [54] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: a multifunctional wave function analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580–592, <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [55] 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).
- [56] S. Canneaux, F. Bohr, E. Henon, KiSThelP: a program to predict thermodynamic properties and rate constants from quantum chemistry results, *J. Comput. Chem.* 35 (2014) 82–93, <https://doi.org/10.1002/jcc.23470>.
- [57] I. Singh, A.A. El-Emam, S.K. Pathak, R. Srivastava, V.K. Shukla, O. Prasad, L. Sinha, Experimental and theoretical DFT (B3LYP, X3LYP, CAM-B3LYP and M06-2X) study on electronic structure, spectral features, hydrogen bonding and solvent effects of 4-methylthiadiazole-5-carboxylic acid, *J. Mol. Simul.* 45 (2019) 1029–1043, <https://doi.org/10.1080/08927022.2019.1629434>.
- [58] A.M. Al-Majid, S.M. Soliman, H.A. Ghabbour, M. Ali, M.S. Islam, M.R. Shaik, A. Barakat, Synthesis and X-ray crystal structure of unexpected novel thiazolidinone/1,3,4-thiadiazole heterocycle via S-alkylation and Smiles rearrangement dual approaches, *J. Mol. Struct.* 1234 (2021), 130156, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130156>.
- [59] 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-chlorobenzeneamine: a combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1240 (2021), 130589, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130589>.
- [60] E. Bravanjalini Subi, D. Arul Dhas, S. Balachandran, I. Hubert Joe, Crystal growth, structural, vibrational, effects of hydrogen bonding (C-H...O and C-H...N), chemical reactivity, antimicrobial activity, inhibitory effects and molecular dynamic simulation of 4-methoxy-N-(Nitrobenzylidene)-aniline, *Polycycl. Aromat. Compd.* (2022) 1–55, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2052116>.
- [61] N. Benhalima, S. Yahiaoui, N. Boubegra, M. Boulakoud, Y. Megrouss, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Quantum chemical investigation of spectroscopic, electronic and NLO properties of (1E, 4E)-1-(3-nitrophenyl)-5-phenylpenta-1, 4-dien-3-one, *Int. J. Adv. Chem.* 6 (2018) 121–131.
- [62] M.H.M. Belhachemi, A. Benmohammed, H. Saiah, N. Boukabcha, M. Saidj, N. Dege, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, structural determination, molecular docking and biological activity of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione, *J. Mol. Struct.* 1265 (2022), 133342, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133342>.
- [63] M. Yaman, E. Aydemir, N. Dege, E. Agar, T.S. Iskenderov, Synthesis, crystallographic analysis and Hirshfeld surface analysis of 4-bromo-2-[[2-(5-bromo-2-nitro-phen-yl)hydrazin-1-yl-ylidene]meth-yl]-5-fluoro-phenol, *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun.* 74 (2018) 1628–1632, <https://doi.org/10.1107/S2056989018014627>.
- [64] E.G. COX, Crystal structure of benzene, *J. Rev. Mod. Phys.* 30 (1958) 159–162, <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.30.159>.
- [65] 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 acetate, *J. Polycycl. Aromat Compd.* 43 (3) (2023) 2152–2176, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [66] R. Srivastava, F.A.M. Al-Omary, A.A. El-Emam, S.K. Pathak, M. Karabacak, V. Narayan, S. Chand, O. Prasad, L. Sinha, A combined experimental and theoretical DFT (B3LYP, CAM-B3LYP and M06-2X) study on electronic structure, hydrogen bonding, solvent effects and spectral features of methyl 1H-indol-5-carboxylate, *J. Mol. Struct.* 1137 (2017) 725–741, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.084>.
- [67] J.B. Lambert, H.F. Shurvell, L.R. Verbit, R.G. Cooks, G.H. Stout, *Organic Structural Analysis*, Macmillan Publishing Company, 1976.
- [68] M. Azayez, S. Chetoui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djedouani, A. R. Guerroudj, N. Meddah Araibi, A. Chouaih, 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>.
- [69] A. Djafri, F. Perveen, N. Benhalima, N. Khelloul, R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, Experimental spectral characterization, Hirshfeld surface analysis, DFT/TD-DFT calculations and docking studies of (2Z,5Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(2-methoxyphenyl)-2-N'(2-methoxyphenylimino) thiazolidin-4-one, *Heliyon* 6 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05754>.
- [70] M.M. Ismail, G.M. Morsy, H.M. Mohamed, M.A.M. El-Mansy, M.M.A. Abd-Alrazk, FT-IR spectroscopic analyses of 4-hydroxy-1-methyl-3-[2-nitro-2-oxoacetyl-2(1H)quinolinone (HMNOQ)], *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 113 (2013) 191–195, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.04.117>.
- [71] G. Liu, Q. Fang, W. Xu, H. Chen, C. Wang, Vibration assignment of carbon–sulfur bond in 2-thione-1,3-dithiole-4,5-dithiolate derivatives, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 60 (2004) 541–550, [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(03\)00260-9](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(03)00260-9).
- [72] B.A. Trofimov, L.M. Sinegovskaya, N.K. Gusearova, Vibrations of the S–S bond in elemental sulfur and organic polysulfides: a structural guide, *J. Sulphur Chem.* 30 (2009) 518–554, <https://doi.org/10.1080/17415990902998579>.
- [73] 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>.
- [74] 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, pp. 1–22, <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2158882>.
- [75] P. Chawla, R. Singh, S.K. Saraf, Effect of chloro and fluoro groups on the antimicrobial activity of 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones: a comparative study, *J. Med Chem Res.* 21 (2012) 3263–3271, <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9864-1>.
- [76] C.M. Widdifield, S.O.N. Lill, A. Broo, M. Lindkvist, A. Pettersen, A.S. Ankarberg, P. Aldred, S. Schantz, L. Emsley, Does Z' equal 1 or 2? Enhanced powder NMR crystallography verification of a disordered room temperature crystal structure of a p38 inhibitor for chronic obstructive pulmonary disease, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 16650–16661, <https://doi.org/10.1039/C7CP02349A>.
- [77] S. Yahiaoui, A. Moliterni, N. Corriero, C. Cuocci, K. Toubal, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, 2-thioxo-3N-(2-methoxyphenyl)-5-[4'-methyl-3'N-(2'-methoxyphenyl)thiazol-2'(3'H)-ylidene]thiazolidin-4-one: synthesis, characterization, X-ray single crystal structure investigation and quantum chemical calculations, *J. Mol. Struct.* 1177 (2019) 186–192, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.052>.
- [78] S.J. Grabowski, *Hydrogen Bonding-New Insights*, Springer, Netherlands, 2006, <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-4853-1>.
- [79] N.G. Garrison, S.A. Harry, M.A. Siegler, G. Cariello, R.A. Cormanich, T. Lectka, The CF...HCF2 interaction: a combination of hydrogen bonding and n → σ* stabilization, *J. Fluor. Chem.* 272 (2023), 110191, <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2023.110191>.
- [80] M. Jini Pramila, D. Arul Dhas, I. Hubert Joe, S. Balachandran, G. Vinitha, Structural insights, spectral, fluorescence, Z-scan, C-H...O/N-H...O hydrogen bonding and AIM, RDG, ELF, LOL, FUKUI analysis, NLO activity of N-(2(Methoxy phenyl) acetamide), *J. Mol. Struct.* 1272 (2023), 134140, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134140>.
- [81] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *J. Cryst Eng Comm.* 11 (2009) 19–32, <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [82] K. Toubal, N. Boukabcha, Ö. Tamer, N. Benhalima, 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 (Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(2-ethoxyphenyl)-2-thioxo-thiazolidin-4-one (ARNO), *J. Mol. Struct.* 1147 (2017) 569–581, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.102>.
- [83] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *J. Theoret. Chim. Acta.* 44 (1977) 129–138, <https://doi.org/10.1007/BF00549096>.
- [84] R. Arulraj, S. Sivakumar, K. Rajkumar, J.P. Jasinski, M. Kaur, A. Thiruvalluvar, Synthesis, crystal structure, DFT calculations and hirshfeld surface analysis of 3-chloro-3-methyl-r(2),c(6)-bis(p-methoxyphenyl)piperidin-4-one, *J. Chem Crystallogr.* 50 (2020) 41–51, <https://doi.org/10.1007/s10870-018-0759-6>.
- [85] G. Saleh, C. Gatti, L.Lo Presti, Non-covalent interaction via the reduced density gradient: independent atom model vs experimental multipolar electron densities, *J. Comput. Theor. Chem.* 998 (2012) 148–163, <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.07.014>.
- [86] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, *J. Chem. Commun.* (2007) 3814–3816, <https://doi.org/10.1039/B704980C>.
- [87] B. Xu, J. Deng, X. Ding, J. Sun, J.Z. Liu, Van der Waals force-induced intralayer ferroelectric-to-antiferroelectric transition via interlayer sliding in bilayer group-IV monochalcogenides, *npj Comput. Mater.* 8 (2022) 1–9, <https://doi.org/10.1038/s41524-022-00724-8>.

- [88] C. Chiter, A. Bouchama, T.N. Mouas, H. Allal, M. Yahiaoui, I. Warad, A. Zarrouk, A. Djedouani, Synthesis, crystal structure, spectroscopic and Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, DFT computations and antibacterial activity of new asymmetrical azines, *J. Mol. Struct.* 1217 (2020), 128376, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128376>.
- [89] 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>.
- [90] A. Demirpolat, F. Akman, A.S. Kazachenko, An experimental and theoretical study on essential oil of *aethionema sancakense*: characterization, molecular properties and RDG analysis, *Molecules* 27 (2022) 6129, <https://doi.org/10.3390/molecules27186129>.
- [91] 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 DFT approach, *J. Mol. Struct.* 1222 (2020), 128952, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128952>.
- [92] Y. Tao, L. Han, Y. Han, Z. Liu, A combined experimental and theoretical analysis on molecular structure and vibrational spectra of 2,4-dihydroxybenzoic acid, *J. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 137 (2015) 1078–1085, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.151>.
- [93] W.B. Davis, W.A. Svec, M.A. Ratner, M.R. Wasielewski, Molecular-wire behaviour in p-phenylenevinylene oligomers, *Nature* 396 (1998) 60–63.
- [94] N. Günay, H. Pir, D. Avci, Y. Atalay, NLO and NBO analysis of sarcosine-maleic acid by using HF and B3LYP calculations, *J. Chem.* (2012), e712130, <https://doi.org/10.1155/2013/712130>, 2013.
- [95] R.F.W. Bader, R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, New York, 1994.
- [96] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions 1976*, Wiley and Sons, London, 1982.
- [97] F. El-Kalai, E.B. Çınar, C.-H. Lai, S. Daoui, T. Chelfi, M. Allali, N. Dege, K. Karrouchi, N. Benchat, Synthesis, spectroscopy, crystal structure, TGA/DTA study, DFT and molecular docking investigations of (E)-4-(4-methylbenzyl)-6-styrylpyridazin-3(2H)-one, *J. Mol. Struct.* 1228 (2021), 129435, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129435>.
- [98] B.J. Powell, T. Baruah, N. Bernstein, K. Brake, R.H. McKenzie, P. Meredith, M. R. Pederson, A first-principles density-functional calculation of the electronic and vibrational structure of the key melanin monomers, *J. Chem. Phys.* 120 (2004) 8608–8615, <https://doi.org/10.1063/1.1690758>.
- [99] P. Thanikaivelan, V. Subramanian, J. Raghava Rao, B. Unni Nair, Application of quantum chemical descriptor in quantitative structure activity and structure property relationship, *J. Chem. Phys. Lett.* 323 (2000) 59–70, [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00488-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00488-7).
- [100] R. Rahmani, A. Djafri, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, A. Krallafa, Molecular structure, FT-IR, NMR (13C/1H), UV-Vis spectroscopy and DFT calculations on (2Z, 5Z)-3-N'-(4-methoxy phenyl)-2-N'-(4-methoxy phenyl imino)-5-((E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene) thiazolidin-4-one, *S. Afr. J. Chem.* 72 (2019) 176–188, <https://doi.org/10.17159/0379-4350/2019/v72a23>.
- [101] M. Momeni, H. Yousefi Mashhour, M.M. Kalantarian, New approaches to consider electrical properties, band gaps and rate capability of same-structured cathode materials using density of states diagrams: layered oxides as a case study, *J. Alloys Compd.* 787 (2019) 738–743, <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.02.155>.
- [102] N.M. O'boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langner, cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.* 29 (2008) 839–845, <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>.
- [103] M.S. Thippeswamy, L. Naik, C.V. Maridevarmath, G.H. Malimath, A comprehensive studies on photophysical and electrochemical properties of novel π -A thiophene substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives for optoelectronic applications: a computational and experimental approach, *Chem. Phys.* 550 (2021), 111301, <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2021.111301>.
- [104] V.S. Jeba Reeda, V. Bena Jothy, Vibrational spectroscopic, quantum computational (DFT), reactivity (ELF, LOL and Fukui), molecular docking studies and molecular dynamic simulation on (6-methoxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl) methyl morpholine-4-carbodithioate, *J. Mol. Liq.* 371 (2023), 121147, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.121147>.
- [105] M.A.S. Sakr, F.F. Sherbiny, A.-A. Sh. El-Etrawy, Hydrazone-based materials; DFT, TD-DFT, NBO analysis, Fukui function, MESP analysis, and solar cell applications, *J. Fluoresc.* 32 (2022) 1857–1871, <https://doi.org/10.1007/s10895-022-03000-6>.
- [106] Ö. Tamer, M.H. Bhatti, U. Yunus, D. Avci, Y. Atalay, M. Nadeem, S.R. Shah, M. Helliwell, Structural, spectroscopic, nonlinear optical and electronic properties of calcium N-phthaloylglycinate: a combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1125 (2016) 315–322, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.084>.
- [107] 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>.
- [108] C.C. Ersanlı, G. Kaya Kantar, S. Şaşmaz, Crystallographic, spectroscopic (FTIR and NMR) and quantum computational calculation studies on bis(2-methoxy-4-((E)-prop-1-enyl)phenyl)oxalate, *J. Mol. Struct.* 1143 (2017) 318–327, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.032>.
- [109] A.-S. Badran, M.A. Ibrahim, Synthesis, spectral characterization, DFT and in silico ADME studies of the novel pyrido[1,2-a]benzimidazoles and pyrazolo[3,4-b]pyridines, *J. Mol. Struct.* 1274 (2023), 134454, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134454>.
- [110] P. Bultinck, C. Van Alsenoy, P.W. Ayers, R. Carbó-Dorca, Critical analysis and extension of the Hirshfeld atoms in molecules, *J. Chem. Phys.* 126 (2007), 144111, <https://doi.org/10.1063/1.2715563>.
- [111] E. Sigfridsson, U. Ryde, Comparison of methods for deriving atomic charges from the electrostatic potential and moments, *J. Comput. Chem.* 19 (1998) 377–395, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199803\)19:4<377::AID-JCC1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199803)19:4<377::AID-JCC1>3.0.CO;2-P).
- [112] M. Drissi, Y. Megrouss, N. Benhalima, R. Rahmani, A. Chouaih, F. Hamzaoui, Theoretical and experimental electrostatic potential around the m-nitrophenol molecule, *Molecules* 20 (3) (2015) 4042–4054, <https://doi.org/10.3390/molecules20034042>.
- [113] G. Durgadevi, V. Arjunan, S. Thirunaryanan, M.K. Marchewka, S. Mohan, Structure, electronic, spectroscopic and reactivity investigations of pharmacologically active compound 1-acetyl-3-indolecarboxaldehyde – an experimental and theoretical approach, *J. Mol. Struct.* 1164 (2018) 57–69, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.045>.
- [114] R.G. Parr, W. Yang, Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049–4050, <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [115] M. Yahya, N. Seferoğlu, G. Kaplan, Y. Nural, A. Barsella, Z. Seferoğlu, Synthesis, nonlinear optical properties, photophysical, and theoretical studies of azo dye bearing coumarin-thiophene, *J. Mol. Struct.* 1273 (2023), 134257, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134257>.
- [116] R. Satheeskumar, K. Prabha, K.N. Vennila, K. Sayin, E. Güney, W. Kaminsky, R. Acevedo, Spectroscopic (FT-IR, NMR, single crystal XRD) and DFT studies including FMO, Mulliken charges, and Hirshfeld surface analysis, molecular docking and ADME analyses of 2-amino-4-fluorobenzophenone (FAB), *J. Mol. Struct.* 1267 (2022), 133552, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133552>.
- [117] J.J. Philips, M.A. Hudspeth, P.M. Browne, J.E. Peralta, Basis set dependence of atomic spin populations, *Chem. Phys. Lett.* 495 (2010) 146–150, <https://doi.org/10.1016/j.cpl.2010.06.046>.
- [118] R. Yankova, I. Tankov, NLO response as a function of structural water presence: a comparative experimental (UV-vis) and DFT (structural, NPA, MEP) study on $\text{Cs}_2\text{Ni}(\text{SeO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Cs}_2\text{Ni}(\text{SeO}_4)_2$, *J. Mol. Struct.* 1224 (2021), 129047, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129047>.
- [119] A.V. Marenich, S.V. Jerome, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Charge model 5: an extension of Hirshfeld population analysis for the accurate description of molecular interactions in gaseous and condensed phases, *J. Chem. Theory Comput.* 8 (2012) 527–541, <https://doi.org/10.1021/ct200866d>.
- [120] O. Fizer, M. Fizer, V. Sidey, Y. Studenyak, R. Mariychuk, Benchmark of different charges for prediction of the partitioning coefficient through the hydrophilic/lipophilic index, *J. Mol. Model.* 24 (2018) 141, <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3692-x>.
- [121] C. Cárdenas, N. Rabi, P.W. Ayers, C. Morell, P. Jaramillo, P. Fuentealba, Chemical reactivity descriptors for amphiphilic reagents: dual descriptor, local hypersoftness, and electrostatic potential, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 8660–8667, <https://doi.org/10.1021/jp902792n>.
- [122] M. Kour, S. Kumar, A. Feddag, S. Andotra, A. Chouaih, V.K. Gupta, R. Kant, S. K. Pandey, Synthesis, characterization, single crystal X-ray and DFT analysis of disubstituted phosphorodithioates, *J. Mol. Struct.* 1157 (2018) 708–715, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.103>.
- [123] S.K. Khalaf, Q.M.A. Hassan, C.A. Emshary, H.A. Sultan, Concentration effect on optical properties and optical limiting of PVA doped with nigrosin films, *J. Photochem. Photobiol. A* 427 (2022), 113809, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.113809>.
- [124] B. Brahmaji, P. Viswarupachary, N. Sivaganga Kumari, L. Santosh Kumar, K. Ramchandra Rao, Idiosyncratic photoluminescence of europium added sulfamic acid single crystal a potential NLO material for optoelectronics and devise applications, *J. Lumin.* 257 (2023), 119649, <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2022.119649>.
- [125] R. Rahmani, N. Boukabcha, A. Chouaih, F. Hamzaoui, S. Goumri-Said, On the molecular structure, vibrational spectra, HOMO-LUMO, molecular electrostatic potential, UV-Vis, first order hyperpolarizability, and thermodynamic investigations of 3-(4-chlorophenyl)-1-(1-lyridine-3-yl) prop-2-en-1-one by quantum chemistry calculations, *J. Mol. Struct.* 1155 (2018) 484–495, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.033>.
- [126] A. Chouaih, F. Hamzaoui, G. Vergoten, Capability of X-ray diffraction to the determination of the macroscopic linear susceptibility in a crystalline environment: the case of 3-Methyl 4-Nitropyridine N-oxide (POM), *J. Mol. Struct.* 738 (1–3) (2005) 33–38, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.10.067>.
- [127] A.U. Hassan, S.H. Sumrra, M.F. Nazar, C. Gülleryüz, A DFT study on new photovoltaic dyes to investigate their NLO tuning at near infrared region (NIR) as pull–push effect by end capped acceptors, *J. Fluoresc.* 33 (2023) 239–253, <https://doi.org/10.1007/s10895-022-03075-1>.
- [128] K.S. Kumar, N. Haridharan, S. Ranjith, A. Nataraj, Studies on the DFT calculations and molecular docking of versatile molecular sensor 1-(6-Aminopyridin-2-yl)-3-(4-nitrophenyl) urea, *Chem. Phys. Impact* 6 (2023), 100139, <https://doi.org/10.1016/j.cphi.2022.100139>.