



République Algérienne Démocratique et Populaire
UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS - MOSTAGANEM
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés



N° D'ORDRE :...../2025

THESE

Présentée Par

M. OULD RABAH Amine

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des procédés de l'environnement

Analyse structurale et vibrationnelle et activité biologique de certains dérivés de thiazolidinones d'intérêt pharmaceutique

Date de soutenance/2025

Devant le jury :

Président	KHELIFA Amine	Pr	Université de Mostaganem
Examineurs	MEGROUSS Youcef	Pr	Université de Chlef
	SAIDJ Merzouk	MCA	Université de Mostaganem
	TABTI Charef	MCA	Université de Mostaganem
Directeur de thèse	CHOUAIIH Abdelkader	Pr	Université de Mostaganem
Co-directeur de thèse	BOUKABCHA Nourdine	MCA	Université de Chlef
Membre invité	BELKAFOUF Nour El Houda	MCB	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciement

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur le **Professeur CHOUAÏH Abdelkader** pour avoir accepté de me superviser tout au long de cette thèse. Votre confiance et votre soutien ont été essentiels pour la réussite de ce travail. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir guidé avec patience et bienveillance.

Je remercie également **Monsieur BOUKABCHA Nourdine**, Professeur à l'Université Hassiba Ben Bouali de Chlef, pour avoir accepté de co-encadrer cette thèse et pour sa collaboration à la supervision de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude aux membres du Comité de Filière Doctorale (CFD) pour leur soutien précieux. Leur présence et leur aide ont été d'une grande importance. Merci à chacun d'entre vous pour avoir répondu présent et m'avoir soutenu dans mon moment difficile, en apportant vos conseils et en me permettant de poursuivre mon travail dans les meilleures conditions possibles.

Je tiens à remercier sincèrement le Président du jury **Monsieur KHELIFA Amine**, Professeur à l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem et président du CFD de génie des procédés, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je suis très honoré de bénéficier de son expertise et de ses conseils, et je lui suis reconnaissant pour l'attention qu'il portera à mon travail sans oublier ses encouragements constants lors des doctoriales.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à **Messieurs MEGROUSS Youcef**, Professeur à l'Université Hassiba Ben Bouali de Chlef, **Dr. SAIDJ Merzouk** et **Dr. TABTI Charef**, maitres de conférences à l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail. Votre expertise et vos remarques constructives ont été d'une grande aide dans l'amélioration de ce projet. Merci pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à l'évaluation de ma thèse, ainsi que pour vos observations et suggestions précieuses. Votre contribution a enrichi cette démarche de manière significative.

Je tiens aussi à adresser mes sincères remerciements au **Dr. BELKAFOUF Nour El Houda**, Maître de conférences B à l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour avoir accepté notre invitation à participer au jury de soutenance de cette thèse. Sa présence et son expertise constituent un apport précieux à l'évaluation scientifique de ce travail.

Je tiens à remercier **Professeur BOUADJEMI Bouabdellah**, directeur du laboratoire de Technologie et propriétés des solides (LTPS), pour l'accès aux ressources et au matériels nécessaires à la réalisation de ce travail, sa confiance et son soutien et la mise à disposition des équipements et l'environnement de travail ont grandement contribué à l'avancement de mes recherches.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toute l'équipe du laboratoire LTPS, qui a été bien plus qu'une simple équipe de travail pour moi. Grâce à leur accueil, leur bienveillance et leur esprit de collaboration, j'ai eu la chance de développer non seulement mes compétences scientifiques, mais aussi des liens amicaux et fraternels précieux. Chaque échange, chaque moment partagé dans ce laboratoire a enrichi mes connaissances, m'a permis de grandir personnellement et de vivre des expériences humaines inoubliables. Je suis fier d'avoir travaillé aux côtés de personnes si inspirantes, qui sont devenues de véritables frères et sœurs dans cette aventure.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, A mon frère : toujours présent là pour moi,

A mon épouse, mes proches, A toute ma famille

A tous mes amis.

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	1
Références bibliographiques :	4
I Chapitre : Rappel bibliographique sur les dérivés thiazoliques	9
I.1 Introduction	9
I.2 Structure et propriétés des thiazoles	9
I.2.1 Les thiazoles	9
I.2.2 Propriétés chimiques	10
I.2.3 Synthèse des thiazoles	12
I.2.4 Domaines d'application des thiazoles	14
I.3 Dérivés des thiazoles :	14
I.3.1 Classification des Dérivés des Thiazoles	14
I.3.2 Thiazolidinones : Importance, Applications et Développements	16
I.4 Conclusion	19
I.5 Références bibliographiques	20
II. Chapitre : Diffraction des Rayons X (DRX)	26
II.1 Introduction	26
II.2 Historique de la Diffraction des Rayons X	26
II.2.1 Les premières découvertes et la loi de Bragg	26
II.2.2 Évolution de la technique au 20e siècle	27
II.3 Interaction des Rayons X avec la Matière	27
II.3.1 Nature des rayons X	27
II.3.2 Phénomène de diffraction	28
II.3.3 Diffusion élastique et inélastique	28
II.4 Correction des Intensités	31
II.4.1 Effets d'absorption et correction géométrique	31
II.4.2 Correction de l'absorption	31

II.4.3	Correction des facteurs de Lorentz et de polarisation.....	32
II.4.4	Effet de la température : le facteur de Debye-Waller.....	32
II.5	La DRX des Monocristaux.....	33
II.5.1	Principe de la DRX des monocristaux	33
II.5.2	Paramètres Cristallins et Systèmes Cristallins	34
II.5.3	Indices de Miller et Distance Interplanare	34
II.6	Enregistrement et Traitement des Données.....	34
II.6.1	Représentation dans l'Espace Réciproque.....	34
II.6.2	Méthodes d'intégration des intensités	35
II.6.3	Résolution du Problème de Phase	35
II.6.4	Synthèse de Fourier.....	36
II.7	Résolution et Affinement de Structure.....	37
II.7.1	Affinement des paramètres cristallins par la méthode des moindres carrés .	37
II.7.2	Facteurs de fiabilité et critère de convergence.....	37
II.8	Conclusion.....	38
II.9	Références bibliographiques	39
III.	<i>Chapitre : Méthodes de Calcul en Chimie Quantique</i>	41
III.1	Introduction	41
III.2	Concepts Fondamentaux en Mécanique Quantique.....	41
III.2.1	La Fonction d'Onde :.....	41
III.2.2	L'Opérateur Hamiltonien : Énergie Totale du Système	42
III.2.3	L'Équation de Schrödinger :.....	42
III.3	L'Approximation de Born-Oppenheimer.....	43
III.4	La Méthode de Hartree-Fock	43
III.4.1	L'Approximation Orbitale	44
III.4.2	Le Principe de Pauli et le Déterminant de Slater	44
III.4.3	L'Approximation LCAO	44

III.4.4	Les Équations de Hartree-Fock-Roothaan	45
III.4.5	Limites de la Méthode de Hartree-Fock	45
III.5	La Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT)	45
III.5.1	Le Théorème de Hohenberg-Kohn :	46
III.5.2	Les Équations de Kohn-Sham :	46
III.5.3	Les Approximations du Terme d'Échange-Corrélation.....	47
III.6	Fonctions de base :	48
III.6.1	Fonctions de Base en Chimie Quantique :	48
III.7	Références bibliographiques	53
IV	Chapitre : Détermination structurale du EMBTh et EN2Th	56
IV.1	Introduction	56
IV.2	Synthèses et caractérisations	56
IV.2.1	Synthèse de la molécule EMBTh.....	56
IV.2.2	Synthèse de la molécule EN2Th.....	57
IV.3	Détermination structurale de EMBTh et EN2Th	58
IV.3.1	Détermination structurale des composés EMBTh et EN2Th par diffraction des rayons X sur monocristal.....	58
IV.3.2	Détermination structurale des composés EMBTh et EN2Th par modélisation moléculaire	71
IV.4	Analyse structurale des composés EMBTh et EN2Th.....	73
IV.4.1	Description de la géométrie moléculaire du EMBTh et EN2Th	73
IV.5	Références bibliographiques	84
V	Chapitre : Propriétés structurales et électroniques	87
V.1	Introduction	87
V.2	Analyse de surface Hirshfeld des deux molécules (EMBTh et EN2Th)	87
V.2.1	Tracé de l'empreinte digitale et contributions d'interaction	89
V.2.2	Indice de forme et analyse de la courbure	91
V.3	Analyse RDG-NCI des molécules EMBTh et EN2Th.....	93

V.4	Gap énergétique et les descripteurs globaux de la réactivité chimique (DGRC) :.....	95
V.4.1	Analyse HOMO-LUMO	95
V.4.2	Analyse des descripteurs de réactivité chimique globale (GCRD).....	97
V.5	Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	99
V.6	Conclusion.....	101
VI	Chapitre : Activité biologique	107
VI.1	Introduction	107
VI.2	Évaluation toxicologique des composés EMBTh et EN2Th.....	107
VI.3	Classification de la toxicité selon la dose létale médiane (LD50)	108
VI.4	Règles de Lipinski : Critères d'absorption orale	108
VI.5	Élimination des Composés	110
VI.5.1	La Clairance Plasmatique (CL).....	110
VI.5.2	Les Paramètres de Toxicité	111
VI.6	Docking moléculaire	112
VI.6.1	Étape du docking moléculaire.....	113
VI.6.2	Application du docking et visualisation des résultats	119
VI.7	Références bibliographiques	131
	Conclusion générale.....	135

Liste des figures

Figure I-1: Structure du thiazole.....	10
Figure I-2: Bilan de la synthèse de Hantzsch.	13
Figure I-3: Thiazolidines et leurs dérivés Thiazolidinones.	15
Figure I-4: Thiazoline et ses isomères : 2-Thiazoline, 3-Thiazoline et 4-Thiazoline ...	15
Figure I-5: Structure du benzothiazole	16
Figure I-6: Thiazolidinone et ses isomères: Thiazolidin-2-one, Thiazolidin-4-one, Thiazolidin-5-one.....	17
Figure I-7: Structures des médicaments Pioglitazone et Rosiglitazone.	18
Figure II-1: Diffraction des rayons X- Lois de Bragg.....	27
Figure II-2: Le facteur de diffusion en fonction de $\sin \theta/\lambda$	29
Figure II-3: Facteur de structure en fonction des facteurs de diffusion atomique.	30
Figure IV-1 : Synthèse de la (Z)-éthyl-2-(2-((E)-4-(méthylthio)benzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EMBTh).	57
Figure IV-2 : Synthèse de la (Z)-Éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EN2Th).	58
Figure IV-3 : Présentation du groupe d'espace $P2_1/c$ dans un système cristallin monoclinique.	60
Figure IV-4 : Structure finale de la molécule EMBTh après l'affinement.....	64
Figure IV-5 : Structure finale de la molécule EN2Th après l'affinement.	68
Figure IV-6 : Structure optimale de la molécule EMBTh obtenue par B3LYP/6-311++G(d,p).	72
Figure IV-7 : Structure optimale de la molécule EN2Th obtenue par B3LYP/6-311++G(d,p).	73
Figure IV-8 : Structure de EMBTh obtenue par (a) modélisation moléculaire et par (b) DRX sur monocristal.	74
Figure IV-9 : Structure de EN2Th obtenue par (a) DRX sur monocristal et par (b) modélisation moléculaire.	77
Figure IV-10 : Représentation des liaisons intermoléculaires dans le cristal de (A) EMBTh et (B) EN2Th.	81
Figure IV-11 : Empilement moléculaire du cristal dans la maille élémentaire de (A) EMBTh et (B) EN2Th.	82
Figure V-1 : Surface cartographiée Hirshfeld selon <i>dnorm</i> pour l'EMBTh.....	88

Figure V-2 : Surface cartographiée Hirshfeld selon <i>dnorm</i> pour l'EN2Th.	89
Figure V-3 : Empreintes 2D de l'EMBTh montrant la contribution individuelle de chaque interaction à la surface totale de Hirshfeld.	90
Figure V-4 : Empreintes 2D de l'EN2Th montrant la contribution individuelle de chaque interaction à la surface totale de Hirshfeld.	91
Figure V-5 : Surface Hirshfeld du EMBTh avec d_i , d_e , d_{norm} , index de forme et courbure.	92
Figure V-6 : Surface Hirshfeld du EN2Th avec d_i , d_e , d_{norm} , indice de forme, courbure.	92
Figure V-7 : Diagrammes de dispersion RDG et structure 2D montrant les interactions faibles et fortes pour EMBTh.	94
Figure V-8 : Diagrammes de dispersion 2D-RDG décrivant les interactions non liées de EN2Th.	95
Figure V-9 : Le diagramme HOMO-LUMO de l'EMBTh.	96
Figure V-10 : Le diagramme HOMO-LUMO de EN2Th.	97
Figure V-11 : Carte de distribution du potentiel électrostatique pour EMBTh.	100
Figure V-12 : Carte de distribution du potentiel électrostatique pour EN2Th.	101
Figure VI-1 : Cycle de démangeaison et dégradation de la barrière cutanée dans la DA.	115
Figure VI-2: Inhibition de l'interaction IL-4/IL-4R α	116
Figure VI-3: Blocage de la protéase Mpro pour interrompre la maturation virale.	117
Figure VI-4: Une pose du composé EMBTh avec IL-4 et son récepteur IL-4R α	120
Figure VI-5: Une pose du composé EN2Th avec IL-4 et son récepteur IL-4R α	120
Figure VI-6: Interactions du EMBTh avec l'IL-4 et son récepteur.	122
Figure VI-7: Un graphique 2D des interactions du EMBTh avec l'IL-4 et son récepteur.	123
Figure VI-8: Interactions du EN2Th avec l'IL-4 et son récepteur.	124
Figure VI-9: Un graphique 2D des interactions du EN2Th avec l'IL-4 et son récepteur.	125
Figure VI-10 : Une pose du composé EMBTh avec Mpro.	126
Figure VI-11: Une pose du composé EN2Th avec Mpro.	126
Figure VI-12: Interactions du EMBTh avec Mpro.	127
Figure VI-13: Un graphique 2D des interactions du EMBTh avec Mpro.	128
Figure VI-14: Interactions du EN2Th avec Mpro.	129

Figure VI-15: Un graphique 2D des interactions du EN2Th avec Mpro. 130

Liste des tableaux

Tableau I-1: Valeurs des Caractéristiques Spectroscopiques des Thiazoles.....	12
Tableau IV-1 : Données cristallines et conditions d'enregistrement du EMBTh.	61
Tableau IV-2 : Données cristallines et conditions d'enregistrement du EN2Th	62
Tableau IV-3 : Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent du EMBTh.....	65
Tableau IV-4 : Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope.....	66
Tableau IV-5 : Les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule EMBTh.....	67
Tableau IV-6 : Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent du EN2Th.	69
Tableau IV-7 : Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope.....	69
Tableau IV-8 : Les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule EN2Th.	70
Tableau IV-9 : Paramètres géométriques expérimentaux et calculés de EMBTh.....	75
Tableau IV-10 : Paramètres géométriques expérimentaux et calculés de EN2Th.	77
Tableau IV-11 : Liaisons hydrogènes de la molécule EMBTh.....	80
Tableau IV-12 : Liaisons hydrogènes de la molécule EN2Th.	80
Tableau V-1 : Descripteurs de réactivité globale calculés (eV) pour les deux molécules EMBTh et EN2Th.....	99
Tableau VI-1 : Classe de toxicité et règles de Lipinski pour EMBTh et EN2Th.	109
Tableau VI-2 : Classification de la clairance plasmatique et interprétation.	110
Tableau VI-3 : Prédications de toxicité pour EMBTh et EN2Th	112
Tableau VI-4: Interactions d'EMBTh et EN2Th avec IL-4 et IL-4 α : Énergie d'affinité et constante d'inhibition.	119
Tableau VI-5: Analyse des interactions du composé EMBTh avec IL-4/IL-4R α	121
Tableau VI-6: Analyse des interactions du composé EN2Th avec IL-4/IL-4R α	124
Tableau VI-7: Interactions d'EMBTh et EN2Th avec Mpro : Énergie d'affinité et constante d'inhibition.	125
Tableau VI-8: Analyse des interactions du composé EMBTh avec Mpro.....	127
Tableau VI-9: Analyse des interactions du composé EN2Th avec Mpro.	129

Liste des abréviations

EMBTh	(Z)-éthyl-2-(2-((E)-4-(méthylthio)benzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate
EN2Th	(Z)-Éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène) acétate (EN2Th).
DRX	Diffraction des rayons X
DFT	Théorie de la fonctionnelle de densité
B3LYP	Fonctionnelle hybride pour la DFT
GGA	Approximation du gradient généralisé
STO	Orbital de type Slater
LCAO	Combinaison linéaire d'orbitales atomiques
HF	Hartree Fock
LDA	Approximation de la densité locale
FMO	Orbitales moléculaires frontières
HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée
LUMO	La plus basse orbitale moléculaire inoccupée
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire
NCI-RDG	Analyse des interactions non covalentes - Gradient de densité réduit
ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination, Toxicité.
LD50	Dose létale médiane
TPSA	Surface polaire topologique (Topological Polar Surface Area)
PDB	Banque de données de protéines (Protein Data Bank)
RCSB	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics.

Introduction générale

Introduction générale

La recherche scientifique dans le domaine des composés organiques hétérocycliques a connu un intérêt significatif notamment avec les thiazoles et leurs dérivés. Les thiazolidinones en particulier se sont révélées d'un intérêt majeur en raison de leurs propriétés biologiques variées et de leur capacité à interagir efficacement avec des cibles biologiques. Ces composés dotés d'un cycle à cinq chaînons avec des atomes de soufre et d'azote ont montré un potentiel thérapeutique important pour traiter des maladies telles que le cancer, les infections bactériennes et virales, les maladies inflammatoires, ainsi que les maladies métaboliques comme le diabète. En outre les thiazolidinones ont montré des caractéristiques physico-chimiques intéressantes notamment en optoélectronique et en photovoltaïque, ce qui a élargi leur champ d'application au-delà du domaine médical [1–3].

Les thiazolidinones sont considérées comme des fragments magiques en raison de leurs propriétés uniques. D'une part la présence de soufre leur confère des caractéristiques distinctes telles que la présence d'orbitales C-S σ^* basses créant des régions de faible densité électronique autour du soufre [4,5]. Ces régions, appelées trous σ , peuvent jouer un rôle crucial dans les interactions médicament-cible et d'autre part, les électrons pi (π) sont libres de se déplacer d'une liaison à une autre ce qui confie au cycle thiazole la stabilité et les propriétés des cycles aromatiques [6]. Les dérivés de thiazolidinones contenant un ou deux anneaux à cinq chaînons ont démontré des activités biologiques significatives en raison de leur petite taille et de leur capacité à se lier fortement aux récepteurs [7]. Pour cela les dérivées des thiazoles ont suscité l'intérêt des chimistes dans plusieurs articles de synthèse montrant l'importance du noyau thiazole dans la conception et l'optimisation de nouveaux candidats-médicaments bioactifs en raison de leur potentiel thérapeutique dans le traitement de plusieurs maladies notamment, les infections virales, les allergies[8], les maladies inflammatoires [9], les maladies auto-immunes [10] et le diabète[11] parmi d'autres affections [12–14].

De plus notre laboratoire de recherche de Technologie et Propriétés du Solide (LTPS) a mené plusieurs travaux sur les dérivés de thiazolidinones mettant en évidence leur potentiel dans divers applications biologiques [15–17]. Dans cette continuité le présent travail vise à contribuer à un environnement plus sain et à une meilleure qualité de vie en explorant l'activité de nouveaux dérivés thiazolidinones contre deux pathologies ciblées. La première concerne l'infection virale SARS-CoV-2, le virus facilement transmissible

par l'air dont la propagation a créé une crise sanitaire mondiale. Cette infection a provoqué des complications respiratoires graves en particulier chez les personnes âgées ou fragiles entraînant dans de nombreux cas une hospitalisation voire un décès [18]. Au-delà de ses effets directs cette maladie a eu des impacts psychologiques, économiques et sociaux importants en raison de la panique et des mesures sanitaires prises à l'échelle mondiale qui ont déstabilisé la vie des communautés [19,20]. La seconde pathologie est l'eczéma, une affection cutanée chronique qui touche un grand nombre de personnes et altère considérablement la qualité de vie au quotidien. Les patients souffrent de démangeaisons persistantes, de douleurs cutanées, de troubles du sommeil et parfois d'un isolement social en raison des lésions visibles sur la peau [21]. Chez certaines personnes les poussées peuvent être déclenchées ou aggravées par des conditions extérieures comme la chaleur, le froid, l'humidité ou l'exposition à des produits irritants [22,23]. L'étude de ces composés permet ainsi de s'inscrire dans une démarche visant à proposer des solutions adaptées à des problématiques de santé qui impactent fortement la vie des patients pour un environnement sain et meilleur.

Dans le cadre de cette thèse nous avons entrepris une approche multidisciplinaire en combinant des méthodes expérimentales et théoriques pour évaluer les propriétés structurales, vibratoires et biologiques de ces deux nouveaux dérivés thiazolidinone : (Z)-Ethyl-2-(2-((E)-4-(methylthio)benzylideneamino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene)acetate (EMBTh) et (Z)-Ethyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylideneamino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene) acetate (EN2Th). Les deux dérivés possèdent la même fonction cœur constituée d'un cycle thiazolidinone relié à un noyau benzénique et comportant une fonction ester représentée par un groupe carboxylate éthylique (-COOCH₂CH₃). Cependant le composé EMBTh se distingue par la présence d'un noyau benzénique substitué par un groupement méthylthio (-SCH₃) tandis que le composé EN2Th se caractérise par un noyau benzénique substitué par deux groupes nitro (-NO₂) en positions 2 et 4.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier de manière approfondie les deux nouveaux dérivés de thiazolidinones à travers une caractérisation structurale et électronique. Cette démarche repose sur l'exploitation des données expérimentales issues de la diffraction des rayons X (DRX) permettant d'élucider avec précision l'arrangement atomique et les paramètres cristallographiques des composés d'une part, et d'autre part sur la modélisation moléculaire basé sur la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) afin de

simuler et de prédire leurs propriétés électroniques et leurs réactivités. Cette approche combinée vise à approfondir la compréhension des relations structure-activité en mettant en évidence le potentiel de ces composés dans deux axes d'activités biologiques ciblés à savoir leur capacité d'interaction avec ces cibles thérapeutiques et leur comportement toxicologique simulé *in silico*.

Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique détaillée des thiazoles et de leurs dérivés, avec un accent particulier sur les thiazolidinones. Nous y examinons leur synthèse, leurs propriétés biologiques et les diverses applications que ces composés peuvent avoir dans le domaine pharmaceutique : le traitement des infections, des inflammations, du diabète et du cancer. Le deuxième et le troisième chapitre sont dédiés à la méthodologie utilisée dans cette étude. Ils présentent les techniques expérimentales et théoriques appliquées en particulier la diffraction des rayons X (DRX) pour la détermination des structures cristallines des composés ainsi que la modélisation théorique par DFT permettant ainsi d'évaluer les propriétés structurales et électroniques des composés.

Le reste des chapitres constitue la partie expérimentale de la thèse, le chapitre quatre porte sur la détermination des structures des deux composés EMBTh et EN2Th en utilisant les données de diffraction des rayons X. Ensuite, le chapitre cinq fait l'objet d'une étude approfondie des propriétés électroniques des composés réalisée grâce aux simulations DFT permettant de déterminer les interactions inter et intramoléculaires, les énergies des orbitales moléculaires, ainsi que d'autres paramètres essentiels pour caractériser leur comportement électronique. Enfin, le chapitre six se concentre sur l'application biologique de ces deux dérivés de thiazolidinones où une étude de docking moléculaire a été menée pour évaluer l'interaction des composés avec des protéines cibles spécifiques afin d'examiner leur potentiel d'activité contre les pathologies précédemment citées. De plus des simulations *in silico* ont été réalisées pour évaluer la toxicité et la biodisponibilité des composés fournissant ainsi des informations utiles pour le développement de futurs médicaments.

Ainsi, cette thèse se veut une contribution à l'étude des thiazolidinones en mettant en lumière les caractéristiques structurales et biologiques de ces composés. Elle ouvre également la voie à de futures recherches visant à optimiser leur potentiel thérapeutique notamment pour des applications contre des maladies infectieuses et inflammatoires.

Références bibliographiques :

- [1] T. V. Shokol, N. V. Gorbulyenko, A. V. Turov, V.P. Khilya, Synthesis of 6-alkyl-4-[5-dialkylaminomethyl-4-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,3-benzenediols, *Chem. Heterocycl. Compd.* 49 (2013) 325–330. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1250-0>.
- [2] S. Saeed, N. Rashid, P. Jones, R. Hussain, M. Bhatti, Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and antifungal activity of thiourea derivatives containing a thiazole moiety, *Open Chem.* 8 (2010) 550–558. <https://doi.org/10.2478/s11532-010-0014-2>.
- [3] K. Toubal, A. Djafri, A. Chouaih, A. Talbi, Synthesis and Structural Determination of Novel 5-Arylidene-3-N(2-alkyloxyaryl)-2-thioxothiazolidin-4-ones, *Molecules.* 17 (2012) 3501–3509. <https://doi.org/10.3390/molecules17033501>.
- [4] S. Cascioferro, B. Parrino, D. Carbone, D. Schillaci, E. Giovannetti, G. Cirrincione, P. Diana, Thiazoles, Their Benzofused Systems, and Thiazolidinone Derivatives: Versatile and Promising Tools to Combat Antibiotic Resistance, *J. Med. Chem.* 63 (2020) 7923–7956. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01245>.
- [5] B.R. Beno, K.-S. Yeung, M.D. Bartberger, L.D. Pennington, N.A. Meanwell, A Survey of the Role of Noncovalent Sulfur Interactions in Drug Design, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 4383–4438. <https://doi.org/10.1021/jm501853m>.
- [6] M. Alajarín, J. Cabrera, A. Pastor, P. Sánchez-Andrada, D. Bautista, On the [2+2] Cycloaddition of 2-Aminothiazoles and Dimethyl Acetylenedicarboxylate. Experimental and Computational Evidence of a Thermal Disrotatory Ring Opening of Fused Cyclobutenes, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 5328–5339. <https://doi.org/10.1021/jo060664c>.
- [7] A. Nekrouf, K. Toubal, Y. Megrouss, N.E.H. Belkafouf, A. Djafri, N. Khelloul, J.-C. Daran, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, structural, spectroscopic, intermolecular interactions, kinetic stability, charge transfer method with DNA bases and electronic properties of (E)-3-(2-ethoxyphenyl)-5-(3-(2-methoxyphenyl)-4methylthiazol-2(3H)-ylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one:, *J. Mol. Struct.* 1262 (2022) 133002. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133002>.

-
- [8] Z. A. Muhammad, G. S. Masaret, M. M. Amin, M. A. Abdallah, T. A. Farghaly, Anti-inflammatory, Analgesic and Anti-ulcerogenic Activities of Novel bis-thiadiazoles, bis-thiazoles and bis-formazanes, *Med. Chem. (Los. Angeles)*. 13 (2017) 226–238. <https://doi.org/10.2174/1573406412666160920091146>.
- [9] Y. Ali, M.S. Alam, H. Hamid, A. Husain, A. Dhulap, S. Bano, C. Kharbanda, Novel 2,4-dichlorophenoxy acetic acid substituted thiazolidin-4-ones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis and biological screening, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27 (2017) 1017–1025. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.069>.
- [10] S.S. Abd El-Karim, H.S. Mohamed, M.F. Abdelhameed, A. El-Galil E. Amr, A.A. Almehezia, E.S. Nossier, Design, synthesis and molecular docking of new pyrazole-thiazolidinones as potent anti-inflammatory and analgesic agents with TNF- α inhibitory activity, *Bioorg. Chem.* 111 (2021) 104827. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104827>.
- [11] M.F. Ansari, S.M. Siddiqui, K. Ahmad, F. Avecilla, S. Dharavath, S. Gourinath, A. Azam, Synthesis, antimicrobial and molecular docking studies of furan-thiazolidinone hybrids, *Eur. J. Med. Chem.* 124 (2016) 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.053>.
- [12] 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>.
- [13] A. Ayati, S. Emami, A. Asadipour, A. Shafiee, A. Foroumadi, Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery, *Eur. J. Med. Chem.* 97 (2015) 699–718. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.015>.
- [14] M. Gümüş, M. Yakan, İ. Koca, Recent Advances of Thiazole Hybrids in Biological Applications, *Future Med. Chem.* 11 (2019) 1979–1998. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0196>.
- [15] F.Z. Boudjenane, F. Triki-Baara, N. Boukabcha, N.E.H. Belkafouf, N. Dege, M. Saidj, N. Khelloul, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, crystallographic and spectroscopic investigation, chemical reactivity, hyperpolarizabilities and in silico molecular docking study of (Z)-2N-(tert-butylimino)-3N'-(4-methoxyphenyl)
-

- thiazolidin-4-one, *J. Mol. Struct.* 1287 (2023) 135620. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135620>.
- [16] M. Saidj, A. Djafri, R. Rahmani, N.E.H. Belkafouf, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, Molecular Structure, Experimental and Theoretical Vibrational Spectroscopy, (HOMO-LUMO, NBO) Investigation, (RDG, AIM) Analysis, (MEP, NLO) Study and Molecular Docking of Ethyl-2-{{4-Ethyl-5-(Quinolin-8-yloxyMethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-yl} Sulfanyl} Acetat, *Polycycl. Aromat. Compd.* 43 (2023) 2152–2176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [17] Z.D. Benyahlou, F.T. Baara, S. Yahiaoui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface, energy framework, NCI-RDG, theoretical calculations and molecular docking of (Z)4,4'-bis[3-N-ethyl-2-N'-(phenylimino) thiazolidin-4-one] methane, *J. Mol. Struct.* 1277 (2023) 134781. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134781>.
- [18] S.I. Mallah, O.K. Ghorab, S. Al-Salmi, O.S. Abdellatif, T. Tharmaratnam, M.A. Iskandar, J.A.N. Sefen, P. Sidhu, B. Atallah, R. El-Lababidi, M. Al-Qahtani, COVID-19: breaking down a global health crisis, *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 20 (2021) 35. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00438-7>.
- [19] B. Javed, A. Sarwer, E.B. Soto, Z.-R. Mashwani, Impact of SARS-CoV-2 (Coronavirus) Pandemic on Public Mental Health, *Front. Public Heal.* 8 (2020). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00292>.
- [20] M. Nicola, Z. Alsafi, C. Sohrabi, A. Kerwan, A. Al-Jabir, C. Iosifidis, M. Agha, R. Agha, The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review, *Int. J. Surg.* 78 (2020) 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>.
- [21] S.R. Feldman, L.S. Cox, L.C. Strowd, R.A. Gerber, S. Faulkner, D. Sierka, T.W. Smith, J.C. Cappelleri, M.E. Levenberg, The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States., *Am. Heal. Drug Benefits.* 12 (2019) 83–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31057694>.
- [22] M. Talamonti, M. Galluzzo, D. Silvaggio, P. Lombardo, C. Tartaglia, L. Bianchi, Quality of Life and Psychological Impact in Patients with Atopic Dermatitis, *J. Clin. Med.* 10 (2021) 1298. <https://doi.org/10.3390/jcm10061298>.

- [23] A.M. Bashyam, S. Ganguli, P. Mahajan, S.R. Feldman, Lifelong Impact of Severe Atopic Dermatitis on Quality of Life: A Case Report, *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 11 (2021) 1065–1070. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00515-x>.

Chapitre I

Rappel bibliographique sur les dérivés thiazoliques

I Chapitre : Rappel bibliographique sur les dérivés thiazoliques

I.1 Introduction

Les composés thiazoliques, en particulier les thiazolidinones, ont suscité un intérêt croissant en raison de leur large éventail d'applications, qui s'étend de la pharmacologie à l'optoélectronique. Ces hétérocycles se caractérisent par un cycle à cinq membres comprenant un atome de soufre et un atome d'azote, conférant à la molécule une réactivité et une flexibilité qui permet aux thiazolidinones d'interagir avec diverses cibles moléculaires, ce qui explique la diversité de leurs activités biologiques, telles que des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antitumorales, et antidiabétiques, largement explorées dans la recherche scientifique [1–3].

En chimie médicinale, la capacité des thiazolidinones à moduler l'activité des enzymes et des récepteurs biologiques en fait des candidates prometteuses pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Mais leur potentiel ne s'arrête pas là, leur structure adaptable les rend également précieuses dans la conception de matériaux aux propriétés optiques et électroniques innovantes. Cela ouvre la porte à des applications technologiques avancées, comme dans les dispositifs de détection, les cellules photovoltaïques et les écrans OLED. Ainsi, la polyvalence des thiazolidinones, tant sur le plan pharmacologique que technologique, justifie l'intérêt qu'elles continuent de susciter dans la communauté scientifique [4–6].

Ce chapitre offre une vue d'ensemble sur les thiazoles et, plus particulièrement, à explorer les propriétés, les méthodes de synthèse et les diverses applications des thiazolidinones, en mettant l'accent sur leurs utilisations en pharmacologie.

I.2 Structure et propriétés des thiazoles

I.2.1 Les thiazoles

Les thiazoles sont des composés hétérocycliques aromatiques à cinq chaînons contenant un atome de soufre en position 1 et un atome d'azote en position 3, en plus de trois atomes de carbone. Cette classe de composés chimiques comprenant du soufre et de l'azote, ont attiré l'attention des chercheurs depuis leur découverte en raison de leurs propriétés uniques et de leurs nombreuses applications. Découverts au XIXe siècle, grâce aux

travaux d'Arthur Rudolf Hantzsch et Oscar Widman, ces composés ont jeté les bases de la chimie moderne des thiazoles. Un des premiers dérivés thiazoliques, le rhodanine, découvert en 1877 par Marcell Nencki, a ouvert la voie à des recherches intensives sur les applications thérapeutiques des thiazoles.

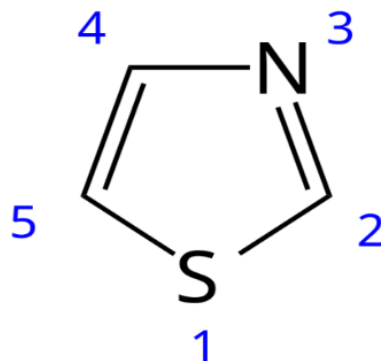


Figure I-1: Structure du thiazole.

Au début du XXe siècle, l'intérêt pour ces composés a grandi, notamment en chimie médicinale, où ils ont été identifiés comme ayant un potentiel pharmacologique important. Un exemple notable est la thiamine (vitamine B1), un dérivé thiazolique essentiel au métabolisme énergétique[7]. Les années 1950 ont marqué une période de grande exploration, avec la découverte des propriétés antimicrobiennes des sulfamides thiazoliques, utilisés dans le traitement des infections bactériennes. Ces avancées ont intensifié la recherche sur les dérivés thiazoliques, renforçant leur importance en médecine.

I.2.2 Propriétés chimiques

Les thiazoles, ces composés chimiques contenant à la fois du soufre et de l'azote dans un petit cycle à cinq membres, possèdent des caractéristiques chimiques uniques qui les rendent très intéressants et utiles dans divers domaines. Ces propriétés spécifiques proviennent en grande partie de la structure particulière de leur noyau thiazolique, qui influence à la fois la manière dont ils se comportent en tant que molécules et la façon dont ils réagissent avec d'autres composés.

I.2.2.1 Structure et Réactivité

Le cœur du thiazole est un petit cycle aromatique de cinq atomes, avec le soufre en position 1 et l'azote en position 3. Cette organisation des atomes permet une stabilisation par résonance, ce qui rend la molécule relativement stable. Cependant, la présence de ces deux atomes (soufre et azote) crée une polarisation, rendant certaines parties de la molécule plus réactives que d'autres. Par exemple, la position 2 du cycle (juste à côté du soufre) est particulièrement réactive et sert souvent de point d'entrée pour ajouter d'autres groupes chimiques à la molécule. Cette réactivité est très utile pour créer une grande variété de dérivés du thiazole en laboratoire.

I.2.2.2 Propriétés Acidobasiques

L'azote présent dans le thiazole est faiblement basique, ce qui signifie qu'il peut réagir avec des acides pour former des composés appelés sels de thiazolium. Ces sels peuvent avoir des propriétés intéressantes, surtout dans le cadre de la fabrication de matériaux comme les liquides ioniques ou des substances conductrices. De plus, grâce à la faible basicité de l'azote, le thiazole peut se lier à des métaux pour former des complexes. Ces complexes sont souvent utilisés en catalyse, une branche de la chimie qui facilite et accélère les réactions chimiques[8].

I.2.2.3 Comportement en Oxydoréduction

Les thiazoles ont également un comportement intéressant lorsqu'ils réagissent avec des substances oxydantes. Le soufre peut être transformé en sulfoxyde ou en sulfone, ce qui modifie fortement les propriétés de la molécule, notamment sa polarité. Ces transformations sont importantes pour développer des dérivés thiazoliques plus polaires, souvent utilisés dans la recherche pharmaceutique ou dans la conception de nouveaux matériaux [9]. Bien que moins courantes, les réactions de réduction du thiazole sont aussi possibles, et elles permettent de produire des composés comme les thiazolidinones, qui ont des propriétés biologiques spécifiques.

I.2.2.4 Propriétés Spectroscopiques

Les thiazoles possèdent des signatures spectroscopiques spécifiques qui les rendent faciles à identifier et à analyser. Par exemple, en spectroscopie infrarouge (IR), les vibrations des liaisons entre le carbone, l'azote et le soufre produisent des bandes d'absorption caractéristiques. De même, en résonance magnétique nucléaire (RMN), les protons du cycle thiazolique se situent dans une région bien définie du spectre, ce qui

permet de distinguer les différentes parties de la molécule. Enfin, en spectroscopie UV-Vis, les thiazoles absorbent généralement dans la région de l'ultraviolet, un phénomène exploité pour étudier leurs interactions avec d'autres molécules, en particulier dans les systèmes biologiques et les matériaux optoélectroniques[10,11] .

Tableau I-1: Valeurs des Caractéristiques Spectroscopiques des Thiazoles

Technique Spectroscopique	Caractéristique	Valeurs Normatives Typiques
Infrarouge (IR)	Bandes d'absorption caractéristiques des vibrations C-N et C-S	526–704 cm^{-1} (C-S), 1100–1300 cm^{-1} (C-N) [12,13]
Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	Signaux des protons du cycle thiazolique	6.0–8.0 ppm (protons aromatiques du thiazole) [14]
Spectroscopie UV-Vis	Absorption dans la région de l'ultraviolet	250–350 nm [15]

I.2.2.5 Stabilité Chimique et Dégradabilité

Les thiazoles sont généralement stables lorsqu'ils sont stockés dans des conditions normales. Cependant, leur stabilité chimique peut être influencée par les groupes chimiques ajoutés sur le cycle. Par exemple, l'ajout de groupes qui attirent ou donnent des électrons peut modifier la stabilité thermique et chimique des thiazoles, affectant ainsi leur comportement dans les réactions. La dégradabilité des thiazoles, notamment dans l'environnement, dépend beaucoup des substituants présents. Certains dérivés peuvent se décomposer facilement en produits non toxiques, ce qui est un atout dans le cadre de la chimie verte, où la dégradabilité des produits chimiques est un facteur important [16].

I.2.3 Synthèse des thiazoles

Les méthodes de synthèse des thiazoles commencent à la fin du XIXe siècle, avec les premières tentatives des chimistes pour créer ces hétérocycles soufrés. En 1887, Arthur Hantzsch [17] a développé une méthode pionnière, la "synthèse de Hantzsch", qui permettait de produire des thiazoles de manière relativement simple en combinant une α -halogéno-cétone avec un thiocarbamide. Cette méthode a ouvert la voie à l'exploration et

à la modification de ces composés, rendant possible la création de dérivés aux propriétés variées.

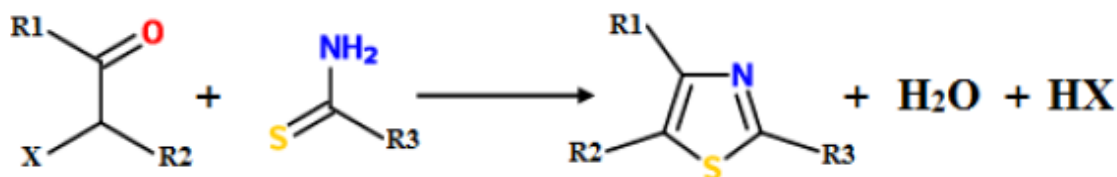


Figure I-2: Bilan de la synthèse de Hantzsch.

Au XXe siècle, la demande croissante pour les thiazoles dans les industries pharmaceutiques et chimiques a conduit à des améliorations significatives dans leurs méthodes de synthèse. L'introduction des réactions multi-composants, comme la réaction de Gewald en 1966 [18], a été particulièrement importante. Ces réactions permettent de synthétiser des thiazoles en une seule étape à partir de plusieurs réactifs, ce qui rend le processus plus rapide et efficace.

Avec l'émergence de la chimie verte, les méthodes de synthèse des thiazoles ont continué d'évoluer pour devenir plus respectueuses de l'environnement. Les chercheurs se sont concentrés sur la réduction des solvants toxiques, l'optimisation des conditions de réaction pour économiser l'énergie, et l'introduction de catalyseurs plus écologiques. Des techniques modernes, comme l'utilisation des micro-ondes et de la chimie en flux, ont permis d'accélérer les synthèses tout en améliorant les rendements et en rendant le processus plus sûr et plus économique [19].

I.2.4 Domaines d'application des thiazoles

Les thiazoles trouvent des applications variées dans les domaines suivants :

- **Biologie** : Les thiazoles constituent des motifs structurels clés dans de nombreux médicaments, tels que la thiamine (vitamine B1) [20] et la pénicilline G. Ils sont essentiels pour leurs propriétés antibactériennes, antifongiques, et antivirales. Des études ont montré que les thiazoles peuvent interférer avec les processus biologiques en ciblant des enzymes spécifiques, modifiant ainsi les fonctions cellulaires.
- **Industrie** : Les thiazoles sont utilisés comme agents vulcanisants dans la fabrication du caoutchouc, comme stabilisants dans les colorants et les pigments, et dans les matériaux supraconducteurs [21]. Leur capacité à stabiliser les radicaux libres est exploitée dans la formulation de produits antioxydants.
- **Optoélectronique** : Les thiazoles sont intégrés dans des dispositifs optoélectroniques en raison de leurs excellentes propriétés de transfert de charge. Ils sont utilisés dans les cellules solaires organiques, les transistors à effet de champ, et les dispositifs d'affichage [22]. Leur capacité à absorber et émettre de la lumière dans des plages spécifiques de longueurs d'onde est utilisée dans les capteurs et les dispositifs de détection.

I.3 Dérivés des thiazoles :

Les thiazoles, grâce à leur structure hétérocyclique unique, ont donné naissance à une large gamme de dérivés chimiques. Chacun de ces dérivés présente des propriétés distinctes, rendant les thiazoles et leurs dérivés particulièrement intéressants dans divers domaines scientifiques. Parmi les nombreux dérivés, les thiazolidinones occupent une place importante en raison de leur vaste champ d'applications, notamment en pharmacologie [7].

I.3.1 Classification des Dérivés des Thiazoles

Les dérivés des thiazoles peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction des modifications apportées au noyau thiazolique et de l'ajout de divers substituants. Voici un aperçu des principaux types de dérivés thiazoliques :

- **Thiazolidines** : Ces composés sont formés par la saturation du cycle thiazolique, donnant lieu à un cycle à cinq membres contenant du soufre et de l'azote. Les thiazolidines servent souvent de précurseurs dans la synthèse de thiazolidinones.
- **Thiazolidinones** : Résultant de la modification du cycle thiazolidine par l'introduction d'une fonction carbonyle en position 2, 4 ou 5, les thiazolidinones sont parmi les dérivés thiazoliques les plus étudiés. Elles possèdent des propriétés biologiques remarquables, ce qui en fait des molécules d'intérêt majeur en chimie médicinale.

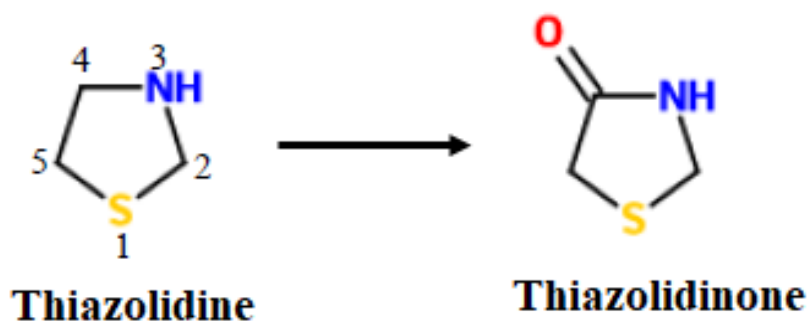


Figure I-3: Thiazolidines et leurs dérivés Thiazolidinones.

- **Thiazolines** : Ces composés sont partiellement saturés, avec une double liaison entre l'azote et le carbone adjacent au soufre. Les thiazolines sont souvent impliquées dans la synthèse d'autres hétérocycles et jouent un rôle important dans les mécanismes de certaines réactions enzymatiques.

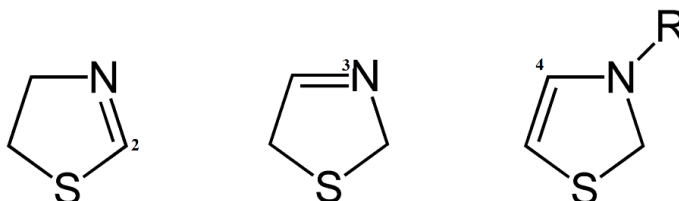


Figure I-4: Thiazoline et ses isomères : 2-Thiazoline, 3-Thiazoline et 4-Thiazoline

- **Benzothiazoles** : Formés par la fusion d'un cycle benzénique avec un noyau thiazole, ces composés possèdent une structure aromatique plus complexe. Les

benzothiazoles sont largement utilisés dans la conception de médicaments, de colorants et de matériaux optoélectroniques.

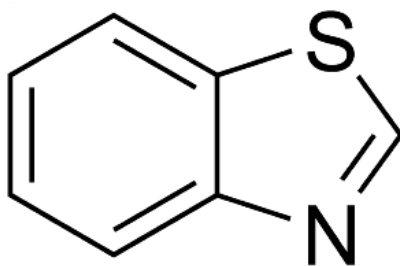


Figure I-5: Structure du benzothiazole

I.3.2 Thiazolidinones : Importance, Applications et Développements

Les thiazolidinones, une sous-famille dérivée des thiazoles, sont des composés hétérocycliques dotés d'un cycle à cinq membres comprenant du soufre, de l'azote et une fonction carbonyle. Ces composés ont suscité un intérêt scientifique croissant en raison de leurs propriétés chimiques uniques et de leur potentiel dans divers domaines, notamment la pharmacologie, la chimie des matériaux, et les sciences biologiques. Leur diversité structurelle et leur facilité de synthèse en font des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux médicaments et matériaux fonctionnels [23].

I.3.2.1 Structure des Thiazolidinones

La structure de base des thiazolidinones repose sur un cycle thiazolidine, qui est un cycle saturé à cinq membres contenant du soufre (en position 1) et de l'azote (en position 3). Le caractère distinctif des thiazolidinones réside dans la présence d'une fonction carbonyle en position 2, 4 ou 5 du cycle, qui confère à ces composés leurs propriétés physico-chimiques uniques.

- **Position de la fonction carbonyle** : La réactivité et les propriétés biologiques des thiazolidinones dépendent souvent de la position de ce groupe carbonyle. Par exemple, une thiazolidinone 2,4-dione (avec des carbonyles en position 2 et 4) présente généralement des propriétés chimiques différentes de celles d'une thiazolidinone substituée en position 2 ou 5.
- **Substituants** : La flexibilité de la structure permet l'ajout de divers groupes fonctionnels sur le cycle thiazolidinone, modifiant ainsi la réactivité chimique et

les interactions biologiques. Ces modifications permettent de concevoir des dérivés spécifiques pour répondre à des besoins thérapeutiques ou industriels précis.

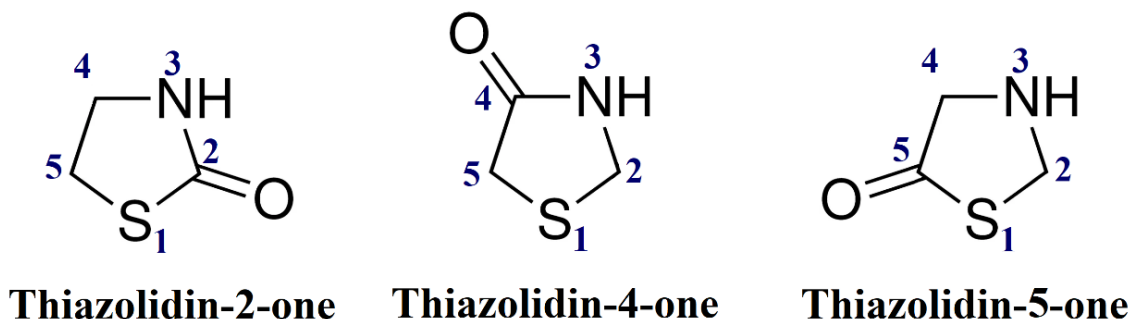


Figure I-6: Thiazolidinone et ses isomères: Thiazolidin-2-one, Thiazolidin-4-one, Thiazolidin-5-one.

I.3.2.2 Caractéristiques des Thiazolidinones

Les thiazolidinones se distinguent par plusieurs caractéristiques qui les rendent utiles à la fois pour des applications industrielles et pharmaceutiques. Ces caractéristiques sont principalement liées à leur structure chimique, leur réactivité et leur comportement dans diverses conditions. Voici les principales propriétés des thiazolidinones :

- **Propriétés Physico-chimiques :**

Les thiazolidinones possèdent une structure hétérocyclique qui les rend polaires, avec une solubilité variable dans les solvants aqueux et organiques. La présence de la fonction carbonyle en fait des molécules réactives, capables de former des liaisons hydrogène, ce qui influence leur comportement dans les solutions [24,25]. De plus, les thiazolidinones peuvent être modifiées facilement en ajoutant différents substituants sur le cycle, ce qui permet d'ajuster leurs propriétés pour des applications spécifiques, comme en pharmacologie ou dans les matériaux avancés.

- **Stabilité Chimique :**

Les thiazolidinones sont généralement stables dans des conditions normales, bien que leur réactivité puisse varier en fonction des substituants présents sur le cycle.

Elles montrent une bonne résistance à l'hydrolyse et à l'oxydation, mais peuvent être modifiées par des réactifs spécifiques dans des conditions contrôlées[26].

I.3.2.3 Activité Biologique :

L'un des aspects les plus étudiés des thiazolidinones est leur activité biologique. Elles présentent des propriétés antimicrobiennes, anticancéreuses, antidiabétiques et anti-inflammatoires. Leur capacité à interagir avec différentes cibles biologiques, comme les enzymes, les récepteurs cellulaires ou même l'ADN, leur confère un potentiel thérapeutique énorme.

- **Agents Antidiabétiques :** Le rôle des thiazolidinones en tant qu'agents antidiabétiques est bien établi. Un exemple célèbre est celui des thiazolidinediones (TZD), une sous-classe spécifique de thiazolidinones utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Les TZD agissent en augmentant la sensibilité des cellules à l'insuline, favorisant ainsi la régulation de la glycémie. Des médicaments tels que la pioglitazone et la rosiglitazone appartiennent à cette catégorie et ont prouvé leur efficacité dans la gestion du diabète [27].

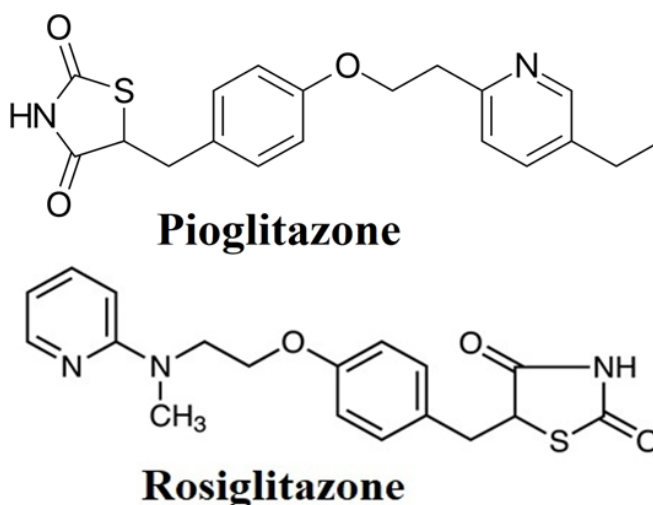


Figure I-7: Structures des médicaments **Pioglitazone** et **Rosiglitazone**.

- **Activité Antitumorale :** Les thiazolidinones montrent également un potentiel anticancéreux. Plusieurs dérivés de thiazolidinones ont démontré une capacité à inhiber la croissance des cellules tumorales, en agissant sur des voies métaboliques spécifiques ou en provoquant l'apoptose des cellules cancéreuses. Le mécanisme d'action antitumoral est souvent lié à leur interaction avec des

cibles cellulaires clés, comme les enzymes régulant la division cellulaire ou les récepteurs hormonaux [28].

- **Propriétés Antimicrobiennes** : Les thiazolidinones sont connues pour leurs propriétés antimicrobiennes, et elles sont étudiées pour leur efficacité contre une large gamme de pathogènes, y compris des bactéries résistantes aux antibiotiques. Ces composés fonctionnent en inhibant la croissance microbienne par l'interférence avec la synthèse des protéines ou en perturbant la paroi cellulaire [29].
- **Effets Anti-inflammatoires** : En raison de leur capacité à inhiber certaines enzymes et cytokines responsables des processus inflammatoires, les thiazolidinones sont également explorées en tant qu'anti-inflammatoires potentiels. Ces molécules pourraient être utiles pour traiter des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou la maladie inflammatoire de l'intestin [30–32].

I.4 Conclusion

Les thiazolidinones représentent une classe de composés hétérocycliques prometteurs en pharmacologie en raison de leurs diverses activités biologiques. La recherche continue dans ce domaine pourrait mener à la découverte de nouveaux traitements pour plusieurs maladies. Les avancées dans les méthodes de synthèse et la compréhension des mécanismes d'action des thiazolidinones permettront de développer des médicaments plus efficaces et plus ciblés pour diverses applications thérapeutiques.

I.5 Références bibliographiques

- [1] Z. A. Muhammad, G. S. Masaret, M. M. Amin, M. A. Abdallah, T. A. Farghaly, Anti-inflammatory, Analgesic and Anti-ulcerogenic Activities of Novel bis-thiadiazoles, bis-thiazoles and bis-formazanes, *Med. Chem. (Los. Angeles)*. 13 (2017) 226–238. <https://doi.org/10.2174/1573406412666160920091146>.
- [2] Y. Ali, M.S. Alam, H. Hamid, A. Husain, A. Dhulap, S. Bano, C. Kharbanda, Novel 2,4-dichlorophenoxy acetic acid substituted thiazolidin-4-ones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis and biological screening, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27 (2017) 1017–1025. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.069>.
- [3] M.F. Ansari, S.M. Siddiqui, K. Ahmad, F. Avecilla, S. Dharavath, S. Gourinath, A. Azam, Synthesis, antiamoebic and molecular docking studies of furan-thiazolidinone hybrids, *Eur. J. Med. Chem.* 124 (2016) 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.053>.
- [4] M. Tang, S. Wu, W. Xing, H. Shen, L. Xiang, Y. Liang, W. Xu, D. Zhu, Diketopyrrolopyrrole based small molecular semiconductors containing thiazole units for solution-processed n-channel thin-film transistors, *Dye. Pigment.* 163 (2019) 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.12.059>.
- [5] H.N. Hong, H.J. Kim, A. Kim, S. Choi, Y.U. Kim, M.J. Cho, D.H. Choi, Tunable intrinsic semiconducting properties of diketopyrrolopyrrole-based copolymers with electron donating thiophene and electron accepting thiazole moieties, *Synth. Met.* 236 (2018) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2017.12.013>.
- [6] N.-Y. Chau, P.-Y. Ho, C.-L. Ho, D. Ma, W.-Y. Wong, Color-tunable thiazole-based iridium(III) complexes: Synthesis, characterization and their OLED applications, *J. Organomet. Chem.* 829 (2017) 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.11.018>.
- [7] M. T. Chhabria, S. Patel, P. Modi, P. S. Brahmshatriya, Thiazole: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of its Derivatives, *Curr. Top. Med. Chem.* 16 (2016) 2841–2862. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160506130731>.
- [8] T. Yamada, M. Yagita, Y. Kobayashi, G. Sennari, H. Shimamura, H. Matsui, Y. Horimatsu, H. Hanaki, T. Hirose, S. Ōmura, T. Sunazuka, Synthesis and

- Evaluation of Antibacterial Activity of Bottromycins, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 7135–7149. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00045>.
- [9] G. Vanajatha, V.P. Reddy, High yielding protocol for oxidative dimerization of primary thioamides: a strategy toward 3,5-disubstituted 1,2,4-thiadiazoles, *Tetrahedron Lett.* 57 (2016) 2356–2359. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.029>.
- [10] 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>.
- [11] R. Rahmani, A. Djafri, J.C. Daran, A. Djafri, A. Chouaiha, F. Hamzaouia, Crystal structure of (2Z,5Z)-3-(4-methoxyphenyl)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-5-[(E)-3-(2-nitrophenyl)-allylidene]-1,3-thiazolidin-4-one, *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* 72 (2016) 155–157. <https://doi.org/10.1107/S2056989016000207>.
- [12] Y. Megrouss, F.T. Baara, N. Boukabcha, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, A. Djafri, F. Hamzaoui, Synthesis, X-Ray Structure Determination and Related Physical Properties of Thiazolidinone Derivative by DFT Quantum Chemical Method, *Acta Chim. Slov.* 66 (2019) 490–500. <https://doi.org/10.17344/acsi.2019.5066>.
- [13] D. Gautam, R.P. Chaudhary, Synthesis, X-ray, DFT and photophysical properties of some new ferrocenyl hydrazono thiazolidin-4-ones and their derivatives, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 143 (2015) 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.01.123>.
- [14] A. Nekrouf, K. Toubal, Y. Megrouss, N.E.H. Belkafouf, A. Djafri, N. Khelloul, J.-C. Daran, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, structural, spectroscopic, intermolecular interactions, kinetic stability, charge transfer method with DNA bases and electronic properties of (E)-3-(2-ethoxyphenyl)-5-(3-(2-methoxyphenyl)-4methylthiazol-2(3H)-ylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one:, *J. Mol. Struct.* 1262 (2022) 133002. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133002>.
- [15] W. Emori, G.J. Ogunwale, H. Louis, E.C. Agwamba, K. Wei, T.O. Unimuke, C.-R. Cheng, E.U. Ejiofor, F.C. Asogwa, A.S. Adeyinka, Spectroscopic (UV–vis, FT-

- IR, FT-Raman, and NMR) analysis, structural benchmarking, molecular properties, and the in-silico cerebral anti-ischemic activity of 2-amino-6-ethoxybenzothiazole, *J. Mol. Struct.* 1265 (2022) 133318. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133318>.
- [16] K.A. Al-Maqdi, S.M. Hisaindee, M.A. Rauf, S.S. Ashraf, Comparative Degradation of a Thiazole Pollutant by an Advanced Oxidation Process and an Enzymatic Approach, *Biomolecules.* 7 (2017) 64. <https://doi.org/10.3390/biom7030064>.
- [17] A. Hantzsch, J.H. Weber, Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe), *Berichte Der Dtsch. Chem. Gesellschaft.* 20 (1887) 3118–3132. <https://doi.org/10.1002/cber.188702002200>.
- [18] K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher, Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel, *Chem. Ber.* 99 (1966) 94–100. <https://doi.org/10.1002/cber.19660990116>.
- [19] H. Elamari, Etudes sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques To cite this Thèse de doctorat de l' Université Pierre et Marie Curie et de l' Université de Carthage , Tunisie, (2011).
- [20] R. Breslow, On the Mechanism of Thiamine Action. IV. 1 Evidence from Studies on Model Systems, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 3719–3726. <https://doi.org/10.1021/ja01547a064>.
- [21] M.H. Whittaker, A.M. Gebhart, T.C. Miller, F. Hammer, Human health risk assessment of 2-mercaptobenzothiazole in drinking water, *Toxicol. Ind. Health.* 20 (2004) 149–163. <https://doi.org/10.1191/0748233704th199oa>.
- [22] F. Caffy, Copolymères à grande largeur de bande interdite contenant des quinoxalines : nouveaux matériaux pour les cellules solaires organiques à hétérojonction, (2016).
- [23] A. Mashrai, A. Mahmood Dar, Strategies for the Synthesis of Thiazolidinone Heterocycles, *Med. Chem. (Los. Angeles).* 06 (2016). <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000358>.
- [24] S. Cascioferro, B. Parrino, D. Carbone, D. Schillaci, E. Giovannetti, G.

- Cirrinzione, P. Diana, Thiazoles, Their Benzofused Systems, and Thiazolidinone Derivatives: Versatile and Promising Tools to Combat Antibiotic Resistance, *J. Med. Chem.* 63 (2020) 7923–7956. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01245>.
- [25] B.R. Beno, K.-S. Yeung, M.D. Bartberger, L.D. Pennington, N.A. Meanwell, A Survey of the Role of Noncovalent Sulfur Interactions in Drug Design, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 4383–4438. <https://doi.org/10.1021/jm501853m>.
- [26] M. Alajarín, J. Cabrera, A. Pastor, P. Sánchez-Andrada, D. Bautista, On the [2+2] Cycloaddition of 2-Aminothiazoles and Dimethyl Acetylenedicarboxylate. Experimental and Computational Evidence of a Thermal Disrotatory Ring Opening of Fused Cyclobutenes, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 5328–5339. <https://doi.org/10.1021/jo060664c>.
- [27] R.B. Goldberg, D.M. Kendall, M.A. Deeg, J.B. Buse, A.J. Zagar, J.A. Pinaire, M.H. Tan, M.A. Khan, A.T. Perez, S.J. Jacober, A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia, *Diabetes Care.* 28 (2005) 1547–1554. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547>.
- [28] J. Senkiv, N. Finiuk, D. Kaminsky, D. Havrylyuk, M. Wojtyra, I. Kril, A. Gzella, R. Stoika, R. Lesyk, 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells, *Eur. J. Med. Chem.* 117 (2016) 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.089>.
- [29] A. Barakat, H.J. Al-Najjar, A.M. Al-Majid, S.M. Soliman, Y.N. Mabkhot, M.H.M. Al-Agamy, H.A. Ghabbour, H.-K. Fun, Synthesis, molecular structure investigations and antimicrobial activity of 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives, *J. Mol. Struct.* 1081 (2015) 519–529. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.10.038>.
- [30] A.H. Abdelazeem, M. Habash, I.A. Maghrabi, M.O. Taha, Synthesis and evaluation of novel diphenylthiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents, *Med. Chem. Res.* 24 (2015) 3681–3695. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1418-5>.
- [31] V. Kamat, R. Santosh, B. Poojary, S.P. Nayak, B.K. Kumar, M. Sankaranarayanan, Faheem, S. Khanapure, D.A. Barretto, S.K. Vootla, Pyridine- and Thiazole-Based

Hydrazides with Promising Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities along with Their In Silico Studies, ACS Omega. 5 (2020) 25228–25239. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03386>.

- [32] L.D. Khillare, M.R. Bhosle, A.R. Deshmukh, R.A. Mane, Synthesis and anti-inflammatory evaluation of new pyrazoles bearing biodynamic thiazole and thiazolidinone scaffolds, Med. Chem. Res. 24 (2015) 1380–1386. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1222-7>.

Chapitre II
Diffraction des Rayons X
(DRX)

II. Chapitre : Diffraction des Rayons X (DRX)

II.1 Introduction

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique analytique utilisée pour étudier la structure atomique des matériaux cristallins. Introduite au début du 20e siècle, elle a révolutionné la compréhension des matériaux en permettant de dévoiler la disposition des atomes dans un cristal. Cette technique repose sur la capacité des rayons X à être diffractés par les réseaux cristallins, fournissant ainsi des informations précises sur les distances interatomiques et les paramètres structuraux. Ce chapitre vise à fournir une analyse approfondie de la DRX, y compris son historique, ses fondements théoriques, ses méthodes d'acquisition et de traitement des données, et son application spécifique aux monocristaux.

II.2 Historique de la Diffraction des Rayons X

II.2.1 Les premières découvertes et la loi de Bragg

Le chemin vers la découverte de la diffraction des rayons X commence avec la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen en 1895. Cette nouvelle forme de rayonnement électromagnétique, capable de traverser la matière, a été rapidement mise en relation avec la structure atomique des matériaux par Max von Laue, qui a suggéré en 1912 que les cristaux pouvaient diffracter ces rayons.

Les expériences réalisées par Laue, Friedrich et Knipping ont montré que les cristaux agissent comme des réseaux tridimensionnels pour la diffraction des rayons X, confirmant ainsi l'hypothèse de la diffraction. L'analyse théorique de ce phénomène a été développée par William et Lawrence Bragg [1], qui ont formulé la loi de Bragg, fondement de la cristallographie aux rayons X :

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

Cette loi relie l'angle de diffraction θ à la longueur d'onde λ des rayons X et à la distance inter-planaire d dans le réseau cristallin. Elle constitue le socle des calculs de diffraction et reste une pierre angulaire pour l'interprétation des données de DRX.

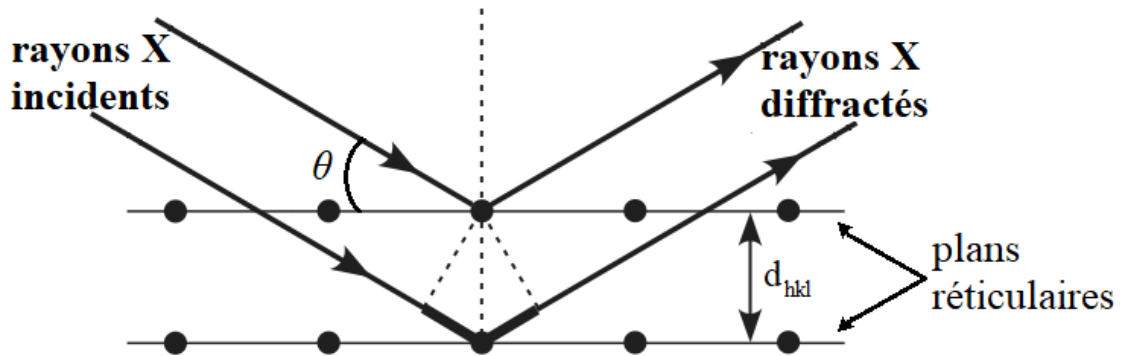


Figure II-1: Diffraction des rayons X- Lois de Bragg

II.2.2 Évolution de la technique au 20e siècle

Avec l'avènement de la DRX, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des structures atomiques des matériaux. L'introduction de la méthode des poudres par Debye et Scherrer en 1916 a permis d'analyser des échantillons sous forme de poudre, une approche beaucoup plus simple que l'analyse des monocristaux. Plus tard, la diffraction sur monocristaux est devenue la méthode privilégiée pour l'analyse de structures complexes, notamment en cristallographie des protéines et en science des matériaux [2].

Le développement des sources de rayonnement synchrotron dans les années 1970 a marqué une avancée considérable en fournissant des faisceaux de rayons X extrêmement intenses et cohérents. Les progrès dans les détecteurs et les logiciels d'analyse ont également permis de traiter des quantités massives de données, offrant des résolutions de plus en plus fines.

II.3 Interaction des Rayons X avec la Matière

II.3.1 Nature des rayons X

Les rayons X appartiennent à la famille des rayonnements électromagnétiques, avec des longueurs d'onde comprises entre 0,01 et 10 (Å), correspondant à des énergies élevées qui leur permettent d'interagir avec la matière à l'échelle atomique. Les photons X, lorsqu'ils frappent un matériau cristallin, peuvent interagir avec les électrons des atomes, provoquant une diffraction selon les lois de la mécanique ondulatoire.

L'énergie des rayons X est donnée par la relation de Planck :

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (\text{Eq . II. 2})$$

Où :

- E est l'énergie des rayons X,
- h est la constante de Planck (6.626×10^{-34} J).
- ν est la fréquence du rayonnement,
- c est la vitesse de la lumière dans le vide (3×10^8 m/s).
- λ est la longueur d'onde des rayons X.

II.3.2 Phénomène de diffraction

Lorsque les rayons X traversent un matériau, ils interagissent principalement avec les électrons des atomes. En passant à travers le cristal, les rayons X sont diffusés dans toutes les directions, mais dans certaines directions spécifiques, les ondes diffusées par les atomes interfèrent entre elles de manière constructive, créant un pic de diffraction. Ce phénomène est à la base de la DRX.

En termes mathématiques, pour une série d'ondes cohérentes diffractées par un réseau cristallin, la condition de diffraction constructive est donnée par la loi de Bragg :

$$\Delta L = 2d \sin \theta = n\lambda \quad (\text{Eq . II. 3})$$

Où ΔL est la différence de chemin optique, d est la distance entre les plans atomiques dans le cristal, et θ est l'angle d'incidence.

II.3.3 Diffusion élastique et inélastique

Lorsque les rayons X frappent un cristal, deux types d'interactions sont possibles : la diffusion élastique et la diffusion inélastique. Dans le cas de la diffusion élastique, l'énergie des rayons X est conservée, ce qui permet de mesurer les angles de diffraction sans perte d'information. C'est ce phénomène qui est responsable de la création des motifs de diffraction utilisés pour la détermination des structures cristallines.

En revanche, la diffusion inélastique est indésirable dans le cadre de la DRX car elle perturbe les données de diffraction en modifiant la longueur d'onde des rayons X diffusés.

II.3.3.1 Facteur de Diffusion Atomique

L'intensité des rayons X diffusés par chaque atome dépend de la répartition de sa densité électronique, en d'autres termes chaque atome est caractérisé par un facteur de diffusion atomique $f_j(\theta)$, qui est une fonction de l'angle de diffraction θ et du nombre atomique Z_j de l'atome j . Ce facteur est donné par :

$$f_j(\theta) = \sum_j Z_j e^{-\frac{B_j \sin^2 \theta}{\lambda^2}} \quad (\text{Eq. II. 4})$$

Où B_j est le facteur de Debye-Waller, qui prend en compte les vibrations thermiques des atomes et λ est la longueur d'onde du rayon.

Les tables internationales de cristallographie présentent l'évolution du facteur de diffusion atomique f_j en fonction de $\sin\theta/\lambda$.

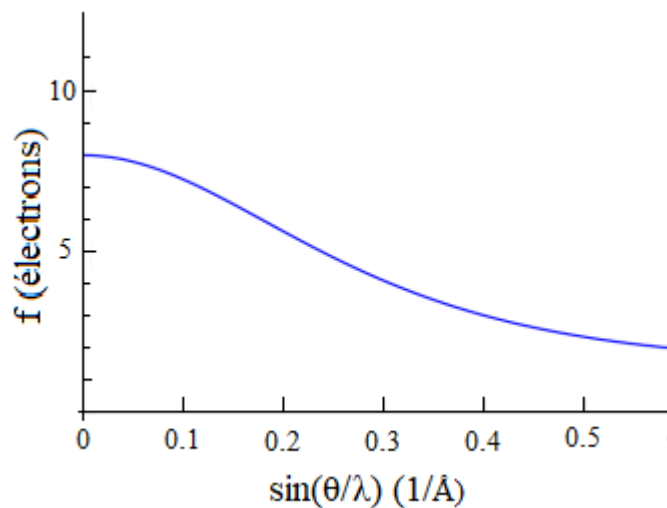


Figure II-2: Le facteur de diffusion en fonction de $\sin \theta/\lambda$.

II.3.3.2 Facteur de Structure Cristallin

Le facteur de structure $F(hkl)$ d'un cristal est une somme pondérée des contributions de tous les atomes dans la maille cristalline. Il représente l'amplitude des ondes diffractées correspondant à la réflexion hkl , en tenant compte des positions atomiques et des facteurs de diffusion atomique f_j .

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} \quad (\text{Eq. II. 5})$$

Où :

- N : est le nombre d'atomes dans la maille élémentaire,
- f_j : est le facteur de diffusion atomique de l'atome j ,
- (x_j, y_j, z_j) : sont les coordonnées des atomes dans la maille cristalline,
- h, k, l : sont les indices de Miller représentant le plan cristallin.

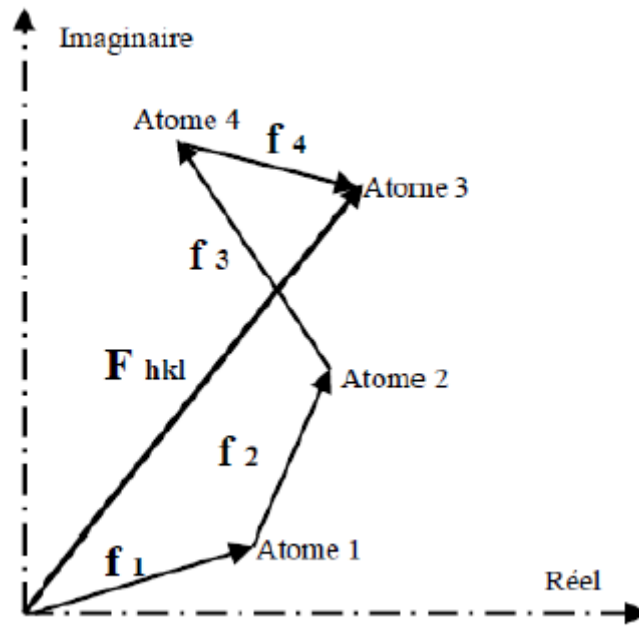


Figure II-3: Facteur de structure en fonction des facteurs de diffusion atomique.

II.3.3.3 Diffusion inélastique et Absorption

La diffusion inélastique, quant à elle, provoque une perte d'énergie des rayons X après interaction avec les électrons du matériau, perturbant ainsi les données de diffraction. La correction de ces effets est essentielle pour obtenir des résultats précis [3].

En plus de la diffraction, les rayons X peuvent être absorbés par les matériaux selon la loi de Beer-Lambert, exprimée par l'équation suivante :

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (\text{Eq. II. 6}) \quad \text{Où :}$$

- I est l'intensité transmise,
- I_0 est l'intensité initiale,
- μ est le coefficient d'absorption linéaire,
- x est l'épaisseur de l'échantillon.

II.4 Correction des Intensités

II.4.1 Effets d'absorption et correction géométrique

L'intensité des pics de diffraction est souvent affectée par plusieurs facteurs, notamment l'absorption des rayons X par le cristal. La correction de l'absorption est cruciale, car elle permet de compenser la diminution d'intensité due à la traversée du faisceau dans le matériau.

II.4.2 Correction de l'absorption

L'absorption des rayons X par un matériau peut être décrite par la loi de Beer-Lambert, déjà introduite précédemment, mais dans le cadre de la DRX, il est essentiel d'appliquer des corrections plus fines pour tenir compte des différents parcours optiques dans le cristal. En monocristallographie, la correction d'absorption est particulièrement cruciale, car elle influence directement les intensités des faisceaux diffractés. La relation de base pour l'atténuation d'un faisceau par absorption peut être modifiée pour un cristal de forme irrégulière ou lorsqu'il est incliné, ce qui implique de moduler l'équation de Beer-Lambert pour tenir compte des variations géométriques.

Une forme plus élaborée de cette loi, prenant en compte la géométrie spécifique du cristal, peut être décrite par l'intégrale suivante :

$$I_{corr} = I_0 \exp \left(-\mu \int_{\text{trajet}} ds \right) \quad (\text{Eq. II. 7})$$

Où :

- I_{corr} est l'intensité corrigée après absorption,
- μ est le coefficient d'absorption linéaire,
- ds est un élément infinitésimal du chemin optique parcouru dans le cristal.

Cette correction est particulièrement importante pour les cristaux de formes complexes et doit être effectuée avant toute analyse quantitative des intensités. Les logiciels modernes de traitement des données de DRX, tels que « SHELX » incluent des algorithmes avancés pour cette correction [4].

II.4.3 Correction des facteurs de Lorentz et de polarisation

Les corrections dites de Lorentz et de polarisation sont des ajustements nécessaires pour compenser les effets liés à la géométrie de l'expérience de diffraction [5].

II.4.3.1 Facteur de Lorentz

Le facteur de Lorentz provient du fait que la probabilité qu'une réflexion donnée soit observée dépend du rapport entre la durée pendant laquelle les plans cristallins sont alignés avec le faisceau incident et le nombre total de réflexions observées. Plus le cristal est tourné lentement, plus une réflexion donnée a de chances d'être observée. Le facteur de Lorentz pour une diffraction monocristalline s'écrit ainsi :

$$L = \frac{1}{\sin(2\theta)} \quad (\text{Eq. II. 8})$$

Où θ est l'angle de diffraction. Ce facteur diminue l'intensité apparente pour des angles 2θ élevés.

II.4.3.2 Correction de polarisation

Les rayons X produits par un tube à rayons X ou un synchrotron sont partiellement polarisés, ce qui affecte l'intensité des réflexions enregistrées. La correction de polarisation permet de compenser ces effets, en particulier dans le cas d'une diffraction à des angles élevés. L'équation pour cette correction dépend de la polarisation du faisceau et de la géométrie de l'expérience, et peut s'écrire sous la forme :

$$P = \frac{1 + \cos^2(2\theta)}{2} \quad (\text{Eq. II. 9})$$

Ainsi, les réflexions à des angles de diffraction plus élevés (2θ) subissent une correction plus importante pour tenir compte de cette polarisation.

II.4.4 Effet de la température : le facteur de Debye-Waller

Le facteur de température, ou facteur de Debye-Waller, est une correction appliquée pour tenir compte de l'effet des vibrations thermiques des atomes sur les intensités de diffraction. À température ambiante, les atomes vibrent autour de leur position moyenne dans le réseau cristallin, ce qui disperse les rayons X et diminue les intensités diffractées.

Le facteur de Debye-Waller est généralement exprimé par une atténuation exponentielle des intensités diffractées selon la relation :

$$I_{corr} = I_0 \exp\left(-2B \sin^2 \frac{\theta}{\lambda^2}\right) \quad (\text{Eq. II. 10})$$

Où :

- B est le facteur de Debye-Waller (ou facteur thermique),
- θ est l'angle de Bragg,
- λ est la longueur d'onde des rayons X.

Ce facteur joue un rôle crucial dans l'affinement des structures à haute température et dans l'étude des matériaux soumis à des conditions thermiques spécifiques.

II.5 La DRX des Monocristaux

II.5.1 Principe de la DRX des monocristaux

Contrairement à la diffraction sur poudre, où les cristaux sont orientés dans toutes les directions, la diffraction des monocristaux nécessite que le cristal soit orienté de manière précise. Cela permet de recueillir des données sur des plans cristallographiques spécifiques, offrant une résolution plus élevée et des informations plus détaillées sur la structure atomique.

L'expérience typique de DRX sur monocristal repose sur la rotation du cristal dans un faisceau de rayons X pour enregistrer la diffraction à différents angles. En raison de la nature tridimensionnelle des cristaux, l'analyse de la diffraction sur monocristaux nécessite la collection de multiples clichés pour couvrir l'ensemble de l'espace réciproque.

La diffraction sur monocristaux obéit également à la loi de Bragg, mais nécessite une analyse plus fine des intensités diffractées et des angles de diffraction pour en extraire des informations sur les paramètres cristallins et les positions atomiques [2].

II.5.2 Paramètres Cristallins et Systèmes Cristallins

Les monocristaux sont caractérisés par une périodicité tridimensionnelle, et leur structure est décrite à l'aide des paramètres cristallins. La maille cristalline est définie par :

- Les longueurs des arêtes (a, b, c) .
- Les angles entre les arêtes (α, β, γ) .

Les systèmes cristallins sont classés en sept catégories : cubique, tétragonal, orthorhombique, rhomboédrique, hexagonal, monoclinique et triclinique. Chaque système a des symétries particulières qui influencent la manière dont les rayons X sont diffractés.

II.5.3 Indices de Miller et Distance Interplanaire

Les indices de Miller (hkl) décrivent les plans cristallographiques en termes de leur orientation dans la maille cristalline. Chaque indice h, k, l représente l'inverse de l'intersection du plan avec les axes a, b, c .

La distance interplanaire d_{hkl} entre deux plans parallèles dans un cristal cubique est donnée par :

$$d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}} \quad (\text{Eq. II. 11})$$

Où a est la longueur de la maille cristalline. Pour d'autres systèmes cristallins, la formule est plus complexe mais suit un principe similaire.

II.6 Enregistrement et Traitement des Données

II.6.1 Représentation dans l'Espace Réciproque

L'espace réciproque est une représentation mathématique qui simplifie les calculs en cristallographie. Il définit les positions des taches de diffraction observées lors d'une expérience de DRX. Dans cet espace, chaque tache de diffraction correspond à un point qui représente un ensemble de plans cristallographiques.

Dans l'espace réciproque, le vecteur de diffraction Q associé à une réflexion hkl est relié aux paramètres réels par la relation suivante :

$$|Q| = \frac{2\pi}{d_{hkl}} \quad (\text{Eq. II. 12})$$

Cela signifie que plus les plans atomiques sont rapprochés, plus les vecteurs de diffraction sont longs dans l'espace réciproque.

II.6.2 Méthodes d'intégration des intensités

L'intégration des intensités est l'étape au cours de laquelle les valeurs numériques des intensités des faisceaux diffractés sont extraites des spots de diffraction observés. Cette opération est cruciale pour la suite de l'analyse cristallographique, car les intensités sont directement liées aux facteurs de structure $F(hkl)$, qui représentent la somme des contributions des ondes diffractées par chaque atome du cristal.

L'intégration des intensités peut être réalisée à l'aide de logiciels spécialisés tels que « XDS » ou « SHELX », qui analysent les images de diffraction et calculent les intensités correspondantes à chaque réflexion [6]. La relation entre l'intensité d'une réflexion et le facteur de structure est donnée par :

$$I(hkl) \propto |F(hkl)|^2 \quad (\text{Eq. II. 13})$$

II.6.3 Résolution du Problème de Phase

Dans une expérience de DRX, seules les intensités des réflexions diffractées sont mesurées, tandis que les phases des ondes diffractées ne sont pas directement accessibles. Or, les phases sont essentielles pour la reconstruction de la densité électronique du cristal. Ce problème est connu sous le nom de problème de phase, et plusieurs techniques ont été développées pour estimer ces phases manquantes.

II.6.3.1 Méthode de Patterson

La méthode de Patterson repose sur le calcul de la fonction de Patterson, qui est une transformation de Fourier des intensités mesurées. Cette fonction est définie comme suit :

$$P(u) = \sum_{hkl} |F(hkl)|^2 e^{2\pi i(hu_x + ku_y + lu_z)} \quad (\text{Eq. II. 14})$$

Où u est un vecteur de déplacement dans l'espace réel, et $F(hkl)$ est le facteur de structure associé aux indices de Miller hkl .

La fonction de Patterson donne une carte des distances interatomiques dans le cristal, ce qui permet d'estimer les positions relatives des atomes lourds. Elle est particulièrement utile pour résoudre des structures contenant des atomes lourds, tels que des métaux.

II.6.3.2 Méthodes Directes

Les méthodes directes sont basées sur des calculs probabilistes et des relations entre les amplitudes et les phases des réflexions. Ces méthodes utilisent des relations triplets et quartets entre les phases pour estimer les phases manquantes. Elles sont souvent employées pour les petites molécules et les structures simples, où la quantité de données disponible est suffisante pour appliquer ces relations mathématiques[6].

II.6.3.3 Diffraction Anomale

La diffraction anormale est une technique qui exploite la variation de la diffusion des rayons X en fonction de la longueur d'onde et des propriétés spécifiques des atomes du cristal. En utilisant des rayons X proches des énergies d'absorption d'éléments particuliers (comme les métaux de transition), il est possible de récupérer des informations sur les phases manquantes. Cette technique est particulièrement efficace pour les macromolécules biologiques [7].

II.6.4 Synthèse de Fourier

Une fois les phases récupérées à l'aide des méthodes décrites précédemment, la synthèse de Fourier permet de reconstruire la densité électronique dans le cristal. La densité électronique $\rho(x,y,z)$ est obtenue par la transformée de Fourier inverse des facteurs de structure $F(hkl)$:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F(hkl) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (\text{Eq. II. 15})$$

Cette densité électronique est ensuite utilisée pour déterminer les positions atomiques dans la maille cristalline. En ajustant ces positions pour maximiser la correspondance

entre les données expérimentales et le modèle théorique, on obtient une première estimation de la structure cristalline.

II.7 Résolution et Affinement de Structure

Après avoir déterminé un modèle initial de la structure atomique d'un cristal à partir des intensités diffractées, ce modèle doit être affiné pour correspondre de manière précise aux données expérimentales.

II.7.1 Affinement des paramètres cristallins par la méthode des moindres carrés

L'affinement est réalisé par la méthode des moindres carrés, cela se fait en ajustant les paramètres du modèle pour minimiser la différence entre les intensités observées $I_{obs}(hkl)$ et les intensités calculées $I_{calc}(hkl)$ à partir du modèle. Cet ajustement vise à minimiser la fonction suivante :

$$S = \sum_{hkl} \omega(hkl) (|F_{obs}(hkl)| - |F_{calc}(hkl)|)^2 \quad (\text{Eq. II. 16})$$

Où $\omega(hkl)$ est un facteur de pondération, et $F_{obs}(hkl)$ et $F_{calc}(hkl)$ sont respectivement les facteurs de structure observés et calculés pour les réflexions hkl .

II.7.2 Facteurs de fiabilité et critère de convergence

Les facteurs de fiabilité, souvent notés R (non pondéré) et R_w (pondéré), sont utilisés pour mesurer le degré d'ajustement entre les données expérimentales (les intensités mesurées) et les valeurs calculées à partir du modèle cristallin. Ils fournissent des indications sur la qualité de l'affinement de la structure cristalline.

Le facteur R est une mesure de la qualité globale de l'ajustement entre les intensités observées et les intensités calculées, mais sans prendre en compte les incertitudes associées aux données et dont la relation est la suivante :

$$R = \sqrt{\frac{\sum (|F_{obs}|^2 - |F_{calc}|^2)^2}{\sum (|F_{obs}|^2)^2}} \quad (\text{Eq. II. 17})$$

Le facteur R_w quant à lui introduit une pondération pour chaque observation, tenant compte des incertitudes. Il est donné par :

$$R_{\omega} = \sqrt{\frac{\sum \omega (|F_{obs}|^2 - |F_{calc}|^2)^2}{\sum \omega (|F_{obs}|^2)}} \quad (\text{Eq. II. 18})$$

Où ω est le facteur de pondération défini par :

$$\omega = \frac{1}{\sigma^2 (F_{obs}^2) + a\rho^2 + b\rho} \quad (\text{Eq. II. 19})$$

σ représente l'incertitude sur F_{obs} et a et b sont des constantes empiriques ajustées pour optimiser la pondération en fonction des données mesurées.

Un R et R_{ω} proche de 0 indique un bon ajustement, ce qui signifie que le modèle et les données expérimentales sont en accord. Si R et R_{ω} sont supérieur ou égale à 1, cela signifie que les écarts entre les intensités calculées et observées sont importants et donc le modèle structurel ne correspond pas aux données avec la précision attendue [6].

II.8 Conclusion

La diffraction des rayons X sur monocristaux reste une méthode essentielle pour déterminer la structure atomique des matériaux cristallins. Grâce à des lois fondamentales comme la loi de Bragg et des méthodes avancées de résolution et d'affinement, cette technique permet d'obtenir des informations très précises sur les positions atomiques, les liaisons chimiques et les interactions intermoléculaires. Le développement constant des instruments et des algorithmes d'analyse continue d'améliorer la précision et la portée de la DRX, en la rendant indispensable dans de nombreux domaines scientifiques tels que la cristallographie des protéines, la science des matériaux et la chimie du solide.

II.9 Références bibliographiques

- [1] J.L. Martin, A. George, Caractérisation expérimentale des matériaux, Presses polytechniques et universitaires romandes, 1998. <https://books.google.dz/books?id=IVQDoqFw0hkC>.
- [2] F.F. B.A, F.Z.S, Elements Of X Ray Diffraction, (1958) 1–347.
- [3] J. de Meulenaer, H. Tompa, The absorption correction in crystal structure analysis, Acta Crystallogr. 19 (1965) 1014–1018. <https://doi.org/10.1107/S0365110X65004802>.
- [4] W.R. Busing, H.A. Levy, High-speed computation of the absorption correction for single-crystal diffraction measurements, Acta Crystallogr. 10 (1957) 180–182. <https://doi.org/10.1107/S0365110X57000584>.
- [5] C. Giacovazzo, H.L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti, M. Catti, C. Giacovazzo, P. Paufler, Fundamentals of Crystallography. International Union of Crystallography, Oxford Univ. Press 1992, 654 p. Pb. £ 27.50. ISBN 0-19-855578-4, Cryst. Res. Technol. 28 (1993) 370–370. <https://doi.org/10.1002/crat.2170280318>.
- [6] A.G. J. J. Rousseau, Cristallographie géométrique et radiocristallographie, Paris, 2007.
- [7] C. Leclere, Spectroscopies X et diffraction anormale de boîtes quantiques GaN et d'hétéro-structure III-N : inter-diffusion et ordre à courte distance, Université de Grenoble, 2013. <https://theses.hal.science/tel-01072456>.

Chapitre III
Méthodes de Calcul en
Chimie Quantique

III. Chapitre : Méthodes de Calcul en Chimie Quantique

III.1 Introduction

La chimie quantique vise à comprendre le comportement des molécules en modélisant les interactions entre électrons et noyaux selon les lois de la mécanique quantique. L'équation de Schrödinger est au cœur de cette discipline et permet de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes. [1] Cependant, à mesure que le nombre de particules augmente, la résolution directe de cette équation devient impossible en raison de la complexité exponentielle des interactions. Pour surmonter ce défi, plusieurs approximations et méthodes numériques ont été développées. Ces méthodes, bien que basées sur des simplifications, fournissent une précision suffisante pour de nombreuses applications, allant de l'étude des réactions chimiques à la conception de nouveaux matériaux. Ce chapitre présente les concepts de base de la chimie quantique et explore les approximations fondamentales et les méthodes numériques comme la méthode de Hartree-Fock et la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).

III.2 Concepts Fondamentaux en Mécanique Quantique

III.2.1 La Fonction d'Onde :

La fonction d'onde $\Psi(r,t)$ est l'objet central de la mécanique quantique. Elle décrit l'état quantique d'une particule ou d'un système de particules, où r représente les coordonnées spatiales et t le temps. Contrairement à la mécanique classique, où la position et la vitesse d'une particule peuvent être déterminées avec précision, la mécanique quantique repose sur une description probabiliste. [2] La probabilité de trouver une particule à une position donnée r est proportionnelle au carré de la fonction d'onde :

$$P(r, t) = |\Psi(r, t)|^2 \quad (\text{Eq. III. 1})$$

La fonction d'onde doit être normalisée, ce qui signifie que la probabilité totale de trouver la particule quelque part dans l'espace doit être égale à 1 :

$$\int |\Psi(r, t)|^2 dr = 1 \quad (\text{Eq. III. 2})$$

III.2.2 L'Opérateur Hamiltonien : Énergie Totale du Système

L'Hamiltonien est l'opérateur qui décrit l'énergie totale du système, incluant l'énergie cinétique et potentielle. Pour un système de N électrons et M noyaux, l'Hamiltonien est donné par :

$$\hat{H} = \hat{T}_{\text{élec}} + \hat{T}_{\text{nuclé}} + \hat{V}_{\text{élec-élec}} + \hat{V}_{\text{nuclé-nuclé}} + \hat{V}_{\text{élec-nuclé}} \quad (\text{Eq. III. 3})$$

Avec :

- $\hat{T}_{\text{élec}} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_k^n \nabla_k^2$: énergie cinétique des électrons.
- $\hat{T}_{\text{nuclé}} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_A^N \frac{1}{M_A} \nabla_A^2$: énergie cinétique des noyaux.
- $\hat{V}_{\text{élec-élec}} = \frac{1}{2} \sum_k^n \sum_{k=l}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}}$: répulsion entre électrons.
- $\hat{V}_{\text{nuclé-nuclé}} = \frac{1}{2} \sum_A^N \sum_B^N \frac{Z_A Z_B}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}}$: répulsion entre noyaux.
- $\hat{V}_{\text{élec-nuclé}} = -\sum_k^n \sum_A^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kA}}$: attraction entre électrons et noyaux.

Soit :

- e et m_e la charge et la masse de l'électron respectivement.
- M_A désigne la masse du noyau A .
- r_{kA} représente la distance entre le $k^{\text{ième}}$ électron et le $L^{\text{ième}}$ noyau.
- r_{kl} désigne la distance qui sépare le $k^{\text{ième}}$ électron du $L^{\text{ième}}$ électron.
- R_{AB} est la distance entre les noyaux A et B dont les charges sont Z_A et Z_B respectivement.
- ϵ_0 correspond à la constante de permittivité du vide, avec la relation où :
 $4\pi\epsilon_0 = 1,11265 \times 10^{-10} \text{J}^{-1} \text{C}^2 \text{m}^{-1}$.

Cette formulation complète permet de comprendre la complexité croissante des interactions dans un système multiélectronique [3].

III.2.3 L'Équation de Schrödinger :

L'équation de Schrödinger est l'équation fondamentale qui régit l'évolution de la fonction d'onde [4]. Elle permet de calculer l'énergie et la distribution électronique du système à l'état stationnaire :

$$\hat{H}\Psi(r) = E\Psi(r) \quad (\text{Eq. III. 4})$$

Où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(r)$. Cette équation est solvable analytiquement uniquement pour des systèmes simples comme l'atome d'hydrogène. Pour des systèmes plus complexes, il est nécessaire d'utiliser des approximations.

III.3 L'Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer, proposée en 1927, repose sur le fait que les électrons, beaucoup plus légers que les noyaux, se déplacent beaucoup plus rapidement. Ainsi, à l'échelle des mouvements électroniques, on peut considérer que les noyaux sont immobiles. Cette approximation simplifie l'équation de Schrödinger en la découpant en deux sous-problèmes : un pour les électrons et un pour les noyaux. La fonction d'onde totale est alors exprimée comme un produit :

$$\Psi(r, R) = \Psi_{\text{élec}}(r|R)\Psi_{\text{nuclé}}(R) \quad (\text{Eq. III. 5})$$

$\Psi(r, R)$: La fonction d'onde totale, qui dépend des coordonnées électroniques r et des coordonnées nucléaires R .

- $\Psi_{\text{élec}}(r|R)$: La fonction d'onde électronique, conditionnée par la position des noyaux R .
- $\Psi_{\text{nuclé}}(R)$: La fonction d'onde des noyaux.

L'énergie électronique $E_{\text{élec}}(R)$ calculée à partir de cette approximation sert ensuite à résoudre l'équation pour les noyaux. Cette approche est particulièrement utile pour calculer les spectres vibrationnels et les surfaces d'énergie potentielle. Cependant, elle devient inexacte lorsque les mouvements des électrons et des noyaux sont fortement couplés [5].

III.4 La Méthode de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock a été développée dans les années 1920 par Douglas Hartree et améliorée par Vladimir Fock en 1930. Elle a été introduite pour résoudre le problème de l'interaction entre plusieurs électrons dans un atome ou une molécule en introduisant l'idée d'un champ moyen. À l'époque, il n'existait pas de méthode simple pour traiter les interactions de manière exacte. L'objectif de Hartree-Fock était donc de réduire cette

complexité tout en respectant le principe d'exclusion de Pauli, selon lequel deux électrons ne peuvent pas occuper simultanément le même état quantique.

III.4.1 L'Approximation Orbitale

La complexité des systèmes multiélectroniques réside dans le fait que chaque électron interagit avec tous les autres. L'approximation orbitale consiste à supposer que chaque électron se déplace indépendamment dans un champ moyen créé par les autres électrons. Chaque électron est ainsi représenté par une orbitale monélectronique $\phi_i(r)$. Cette approche réduit considérablement le nombre de termes à traiter dans l'équation de Schrödinger.

III.4.2 Le Principe de Pauli et le Déterminant de Slater

Le principe d'exclusion de Pauli, énoncé par Wolfgang Pauli en 1925, impose que deux électrons ne peuvent pas occuper simultanément le même état quantique (c'est-à-dire la même combinaison d'orbitales et de spins). En conséquence, la fonction d'onde décrivant un système à plusieurs électrons doit être antisymétrique sous permutation de deux électrons. Cette antisymétrie est réalisée à l'aide du déterminant de Slater :

$$\Psi(r_1, \dots, r_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \dots & \phi_N(r_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(r_N) & \dots & \phi_N(r_N) \end{vmatrix} \quad (\text{Eq. III. 6})$$

Ce déterminant garantit que l'échange de deux lignes ou colonnes change le signe de la fonction d'onde, respectant ainsi le principe de Pauli.

III.4.3 L'Approximation LCAO (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques) :

L'approximation LCAO est utilisée pour construire les orbitales moléculaires à partir des orbitales atomiques. Elle repose sur l'idée que les électrons sont délocalisés sur plusieurs atomes dans une molécule. Une orbitale moléculaire ψ_i est donc exprimée comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques χ_μ :

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (\text{Eq. III. 7})$$

Où $c_{\mu i}$ sont les coefficients de combinaison linéaire. Ces coefficients sont déterminés en minimisant l'énergie totale du système.

III.4.4 Les Équations de Hartree-Fock-Roothaan

L'approximation LCAO permet de reformuler les équations de Hartree-Fock sous une forme matricielle, ce qui facilite leur résolution numérique. Cette formulation est connue sous le nom d'équations de Hartree-Fock-Roothaan :

$$FC = SC\varepsilon \quad (\text{Eq. III. 8})$$

Où F est la matrice de Fock, S est la matrice de recouvrement des orbitales atomiques, C est la matrice des coefficients de combinaison linéaire, et ε est le vecteur des énergies orbitales. Cette approche est essentielle pour traiter les systèmes moléculaires complexes dans les logiciels de chimie computationnelle [5].

III.4.5 Limites de la Méthode de Hartree-Fock

Bien que la méthode de Hartree-Fock ait permis de calculer efficacement les structures électroniques et les énergies d'ionisation, elle présente une limitation majeure elle néglige les corrélations électroniques dynamiques. [5] Cela signifie que les effets instantanés dus aux déplacements coordonnés des électrons ne sont pas pris en compte, ce qui limite sa précision pour certains systèmes complexes.

III.5 La Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT)

La méthode de Hartree-Fock (HF), bien qu'efficace pour certains systèmes, présente une limitation majeure : elle néglige la corrélation électronique. Les électrons ne sont pas simplement influencés par un champ moyen, mais leurs mouvements sont corrélés dynamiquement ; c'est-à-dire que la position d'un électron dépend de celle des autres en temps réel. Ignorer cette corrélation conduit à des erreurs dans le calcul des énergies de liaison, des structures électroniques, et d'autres propriétés cruciales.

C'est pour combler cette lacune que la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) a été développée. La DFT repose sur une idée révolutionnaire : plutôt que de décrire un système multiélectronique à l'aide de la fonction d'onde, qui dépend de $3N$ coordonnées pour N

électrons, on peut décrire l'état fondamental du système uniquement par sa densité électronique $\rho(r)$.

La première théorie de cette méthode a été posé par Hohenberg et Kohn en 1964, avec leur théorème établissant que la densité électronique contient toute l'information nécessaire pour décrire le système à l'état fondamental. Cela a permis d'éviter la manipulation complexe de la fonction d'onde multiélectronique, simplifiant ainsi le problème quantique.

III.5.1 Le Théorème de Hohenberg-Kohn :

Unicité : Pour un potentiel externe donné $V_{ext}(r)$ il existe une correspondance unique entre la densité électronique à l'état fondamental $\rho(r)$ et la fonction d'onde du système. En d'autres termes, deux systèmes différents ne peuvent pas avoir la même densité électronique à l'état fondamental.

Principe Variationnel : L'énergie de l'état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique, notée $E[\rho]$. L'énergie exacte correspond à la minimisation de cette fonctionnelle par rapport à toutes les densités possibles.

Mathématiquement, cela s'exprime comme :

$$E_0 = \min_{\rho} E[\rho] \quad (\text{Eq. III. 9})$$

Où E_0 est l'énergie de l'état fondamental.

Ces théorèmes établissent que la densité électronique est suffisante pour décrire toutes les propriétés du système à l'état fondamental. Cependant, ils ne donnent pas la forme exacte de la fonctionnelle $E[\rho]$. C'est ici que les équations de Kohn-Sham interviennent [6].

III.5.2 Les Équations de Kohn-Sham :

Les équations de Kohn-Sham, introduites en 1965, ont été développées pour résoudre un problème central comment approximer l'énergie de l'état fondamental à partir de la densité électronique, tout en prenant en compte des effets complexes comme l'échange et la corrélation entre électrons. L'idée de Kohn et Sham est de décrire un système fictif dans lequel les électrons ne s'interagissent pas directement mais reproduisent exactement

la densité électronique du système réel. Les équations de Kohn-Sham prennent la forme suivante :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(\mathbf{r})\right)\phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\phi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{Eq. III. 10})$$

Où :

- $\phi_i(r)$ est l'orbitale de Kohn-Sham du $i^{\text{ème}}$ électron,
- ε_i est l'énergie orbitale correspondante,

$V_{eff}(r)$ est le potentiel effectif, défini comme :

$$V_{eff}(r) = V_{ext}(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + V_{xc}(r) \quad (\text{Eq. III. 11})$$

Avec :

- $V_{ext}(r)$: potentiel externe (par exemple, interaction électron-noyau),
- Le deuxième terme : potentiel de Coulomb (répulsion électron-électron),
- $V_{xc}(r)$: potentiel d'échange-corrélation.

Le terme d'échange-corrélation V_{xc} est crucial, car il contient toutes les corrections quantiques complexes que les autres termes ne capturent pas. Le défi en DFT est de trouver une bonne approximation de ce terme [7].

III.5.3 Les Approximations du Terme d'Échange-Corrélation

III.5.3.1 LDA (Local Density Approximation)

L'approximation de la densité locale (LDA) suppose que le potentiel d'échange-corrélation en un point dépend uniquement de la densité locale $\rho(r)$ à ce point :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_{xc}(\rho(r))dr \quad (\text{Eq. III. 12})$$

Cette approximation est simple mais fonctionne bien pour les systèmes homogènes, comme les métaux. Cependant, elle est moins précise pour les systèmes où la densité électronique varie rapidement.

III.5.3.2 GGA (Generalized Gradient Approximation)

L'approximation du gradient généralisé (GGA) améliore LDA en tenant compte du gradient de la densité :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho(r), \nabla\rho(r)) dr \quad (\text{Eq. III. 13})$$

Cela permet de mieux décrire les systèmes moléculaires et les solides non homogènes. Les fonctionnelles GGA les plus populaires sont PBE et PW91 [8].

III.5.3.3 Les Fonctionnelles Hybrides

Les fonctionnelles hybrides combinent une partie de l'énergie d'échange Hartree-Fock avec celle de la DFT.

$$E_{xc}^{\text{hybride}} = aE_{\text{HF}} + (1 - a)E_{\text{DFT}} \quad (\text{Eq. III. 14})$$

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke, 3-Parameter, Lee-Yang-Parr) est l'une des plus utilisées en chimie computationnelle introduite dans les années 1990 pour corriger les limites des fonctionnelles purement DFT (comme LDA ou GGA). À l'époque, bien que la DFT fournissait des résultats prometteurs, elle manquait de précision pour certaines propriétés spectroscopiques. L'expression de l'énergie d'échange-corrélation dans B3LYP est [9]:

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = aE_{\text{HF}} + (1 - a)E_{\text{DFT}} + bE_{\text{corr}}^{\text{DFT}} \quad (\text{Eq. III. 15})$$

Avec :

$a=20\%$ d'énergie d'échange Hartree-Fock.

$(1-a)=80\%$ d'énergie d'échange DFT (Becke 88),

B est l'énergie de corrélation DFT (Lee-Yang-Parr).

III.6 Fonctions de base :

III.6.1 Fonctions de Base en Chimie Quantique :

Les fonctions de base sont au cœur des calculs en chimie quantique, car elles définissent les orbitales atomiques et moléculaires dans des systèmes électroniques complexes. Ces fonctions sont choisies pour modéliser les interactions électroniques avec précision et

pour optimiser l'efficacité de calcul. Dans cette section, nous analysons deux principaux types de fonctions de base : les fonctions de type Slater (STO) et les fonctions de type gaussienne (GTO).

III.6.1.1 Fonctions de Type Slater (STO)

Les fonctions de type Slater (STO) ont été développées par le physicien John C. Slater dans les années 1930. [10] Slater cherchait à concevoir une fonction capable de modéliser précisément la décroissance exponentielle des orbitales atomiques, inspirée par la solution exacte de l'équation de Schrödinger pour l'atome d'hydrogène. Les STO furent parmi les premières fonctions de base utilisées pour représenter les orbitales en chimie quantique, et leur forme exponentielle leur confère une bonne approximation de la densité électronique près du noyau.

Les STO sont définis par une décroissance exponentielle qui permet de modéliser fidèlement la fonction d'onde d'un électron proche du noyau. Leur forme est la suivante :

$$\chi_{\text{STO}} = N \cdot r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (\text{Eq. III. 16})$$

Où :

- N est un facteur de normalisation ;
- r est la distance entre l'électron et le noyau ;
- n est un entier positif qui définit l'orbital ;
- ζ (zeta) est un paramètre d'ajustement qui régule la décroissance ;
- Y_{lm} est l'harmonique sphérique, définissant la dépendance angulaire.

Cette forme exponentielle se rapproche de la véritable densité électronique dans les régions proches du noyau, ce qui est essentiel pour les calculs nécessitant une grande précision.

Les STO ont été initialement appliquées dans les calculs ab initio pour des systèmes simples. Cependant, les intégrales associées aux STO sont complexes et difficiles à résoudre analytiquement, ce qui limite leur application aux calculs de petite envergure. Des méthodes semi-empiriques comme les méthodes Hartree-Fock approximatives ont souvent recours aux STO pour les systèmes atomiques légers, car elles permettent une

description relativement précise des orbitales sans trop de complexité dans les petits systèmes. Pour cela les STO sont excellents pour modéliser les électrons de cœur, mais la difficulté des calculs d'intégrale associée à leur forme exponentielle limite leur utilisation dans les calculs de grande envergure, c'est pourquoi elles ont été progressivement remplacées par des fonctions de type gaussien (GTO) dans la plupart des applications modernes de la chimie computationnelle.

III.6.1.2 Fonctions de Type Gaussienne (GTO)

Les fonctions de type gaussienne (GTO) ont été introduites par le chimiste S. F. Boys dans les années 1950 pour contourner les limitations computationnelles des STO. Boys a remarqué que les GTO simplifient énormément les calculs d'intégrales en remplaçant la décroissance exponentielle par une décroissance gaussienne [11]. Les GTO sont donc devenues le choix standard pour les calculs de structure électronique, surtout pour les grandes molécules et les systèmes complexes. Elles prennent la forme suivante :

$$\chi_{\text{GTO}} = N \cdot x^a y^b z^c e^{-\alpha r^2} \quad (\text{Eq. III. 17})$$

Où :

- N est un facteur de normalisation ;
- x, y, et z représentent les coordonnées de l'électron par rapport au noyau ;
- a, b et c sont des exposants qui définissent l'orbitale atomique (ex. pour une orbitale p, a=1 et b=c=0) ;
- α est un paramètre de décroissance qui ajuste la forme de la gaussienne.

Contrairement aux STO, les GTO décroissent plus lentement avec la distance au noyau en raison de leur décroissance quadratique, ce qui les rend moins précises pour les régions proches du noyau. Cependant, cette approximation permet de simplifier les calculs intégrés et rend possible des études sur des systèmes de grande taille. En gros les GTO permettent une grande rapidité de calcul. Néanmoins, leur forme quadratique limite leur capacité à décrire les orbitales dans la région nucléaire, ce qui requiert souvent l'utilisation de plusieurs fonctions gaussiennes pour chaque orbitale atomique pour une description plus fidèle de la densité électronique.

Pour pallier le manque de précision des GTO pures, on a développé des combinaisons de GTO appelées "combinaisons linéaires de gaussiennes primitives". Par exemple, dans une base STO-3G, trois fonctions gaussiennes sont combinées pour approcher un STO, ce qui permet de modéliser plus précisément les orbitales atomiques sans les coûts computationnels élevés des STO [12].

Des bases comme STO-3G, 6-31G, et 6-311G ont été développées pour améliorer la précision des GTO tout en maintenant des calculs rapides. Ces bases gaussiennes sont également ajustées pour séparer les orbitales de cœur et de valence, ce qui améliore la flexibilité et la précision dans les régions où les électrons de valence interagissent de manière complexe.

III.6.1.3 Fonctions de Base Split-Valence

Les bases de type split-valence, notamment les 6-31G et 6-311G, ont été conçues pour améliorer la représentation des orbitales de valence. Ces bases, développées par John A. Pople et ses collaborateurs, sont largement employées pour leur flexibilité et leur précision dans les calculs moléculaires de taille moyenne.

Dans les bases split-valence, les orbitales de cœur et de valence sont traitées différemment pour optimiser la précision des calculs. Pour les orbitales de cœur, un nombre fixe de fonctions gaussiennes est utilisé (par exemple, 6 dans 6-311G), tandis que les orbitales de valence sont divisées en plusieurs groupes de fonctions pour offrir une description plus précise des électrons impliqués dans les liaisons chimiques.

Dans une base 6-311G, le "6" indique que six fonctions gaussiennes sont utilisées pour modéliser les orbitales de cœur, et "311" signifie que la valence est représentée par trois ensembles de gaussiennes : trois pour la première sous-couche de valence, une pour la deuxième, et une pour la troisième. Cette configuration, dite "triple zeta", permet une flexibilité dans la région de valence.

III.6.1.3.1 Fonctions Diffuses

- **6-311+G** : Ce symbole "+" indique l'ajout de fonctions diffuses sur les atomes non-hydrogène. Les fonctions diffuses sont nécessaires pour modéliser les électrons éloignés du noyau, ce qui est particulièrement utile pour les anions et les

molécules polarisables, ainsi que dans les interactions faibles telles que les forces de Van der Waals.

- **6-311++G** : La notation "++" indique que des fonctions diffuses sont ajoutées à la fois aux atomes lourds et aux atomes d'hydrogène. Cela permet une description encore plus précise des systèmes où les électrons des atomes légers interagissent à des distances plus grandes du noyau, ce qui est essentiel dans les études de liaisons hydrogène et des systèmes anioniques [12].

III.6.1.3.2 Fonctions de Polarisation

Les astérisques "*" et "**" ajoutent des fonctions de polarisation. Une fonction de polarisation est une orbitale d'ajout (de type p pour l'hydrogène et d pour les atomes plus lourds) qui modélise la déformation de la densité électronique sous l'influence des champs électriques externes ou des perturbations internes (comme la polarisation interatomique dans une liaison chimique). Les fonctions de polarisation sont essentielles dans les calculs nécessitant une description des états excités ou des transitions de phase [13].

Ainsi pour **6-311++G**** ou **6-311++G (d,p)**

- **6-311G** : La base utilise une triple zeta pour les électrons de valence sans fonctions de polarisation ni diffuse.
- **6-311+G** : Inclut une fonction diffuse sur les atomes non-hydrogène.
- **6-311++G** : Ajoute une fonction diffuse sur les atomes d'hydrogène également.
- **6-311++G*** : Inclut des fonctions de polarisation sur les atomes lourds (orbitales de type p).
- **6-311++G**** : Ajoute des fonctions de polarisation pour les atomes hydrogène (orbitales de type d).

III.7 Références bibliographiques

- [1] V. Sahni, Generalization of the Schrödinger Theory of Electrons, in: 2022: pp. 49–92. https://doi.org/10.1007/978-3-030-97409-1_3.
- [2] A. Blais, Mécanique quantique II PHQ-430, (2014).
- [3] K. JASMINE, Quantum Chemis, 2014.
- [4] E. Schrödinger, Quantisierung als Eigenwertproblem, Ann. Phys. 384 (1926) 361–376. <https://doi.org/10.1002/andp.19263840404>.
- [5] F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00214-013-1372-6>.
- [6] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, Phys. Rev. 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [7] A. Mansour, C. Souheyla, M. Youcef, B. Nourdine, D. Amel, G.A. Roufieda, M.A. Noureddine, C. Abdelkader, 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>.
- [8] R.T. Ranaivoson, R. Andriambololona, H. Andrianiana, R. Hanitriarivo, La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité et ses applications en Nanotechnologie, International At. Energy Agency. (2018) 1–25.
- [9] M. Reiher, Theoretical Study of the Fe(phen)₂(NCS)₂ Spin-Crossover Complex with Reparametrized Density Functionals, Inorg. Chem. 41 (2002) 6928–6935. <https://doi.org/10.1021/ic025891l>.
- [10] J.C. Slater, Atomic Shielding Constants, Phys. Rev. 36 (1930) 57–64. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57>.
- [11] S. F. Boys, Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system, Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci. 200 (1950) 542–554. <https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0036>.
- [12] R. Ditchfield, W.J. Hehre, J.A. Pople, Self-Consistent Molecular-Orbital Methods.

- IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules, *J. Chem. Phys.* 54 (1971) 724–728. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>.
- [13] W.J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople, Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 2257–2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>.

Chapitre IV
Détermination structurale
du EMBTh et EN2Th

IV Chapitre : Détermination structurale du EMBTh et EN2Th

IV.1 Introduction

Ce chapitre se consacre à l'étude structurale de deux molécules organiques en adoptant une approche complémentaire combinant des techniques expérimentales et théoriques.

Dans un premier temps, les structures des composés (Z)-éthyl-2-(2-((E)-4-(méthylthio)benzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EMBTh) et (Z)-Éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène) acétate (EN2Th) synthétisés grâce à la collaboration du Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée (LSOA) de l'Université d'Oran 1, seront déterminées expérimentalement par diffraction des rayons X. Cette technique réalisée sur un monocristal de haute qualité permettra d'obtenir la structure tridimensionnelle de la molécule.

En complément de l'analyse expérimentale une étude théorique sera menée à l'aide de la modélisation moléculaire. Cette approche repose sur des calculs de chimie quantique permettant de prédire la géométrie et les propriétés de la molécule en utilisant des logiciels spécialisés.

IV.2 Synthèses et caractérisations

IV.2.1 Synthèse de la molécule (Z)-éthyl-2-(2-((E)-4-(méthylthio)benzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EMBTh)

IV.2.1.1 Mode opératoire

Un mélange équimolaire de (E)-2-(4-(méthylthio)benzylidène)-N-phénylhydrazine-carbothioamide (1,5 mmol) et de diéthyl acétylène dicarboxylate (1,5 mmol) dans du méthanol (20 mL) a été chauffé sous reflux pendant 1 heure comme indiqué dans la **Figure IV-1**. Après la fin de la réaction la solution a été refroidie à température ambiante. Le précipité solide jaune a été récupéré par filtration et recristallisé en utilisant un mélange de solvants éthanol-DMF [1].

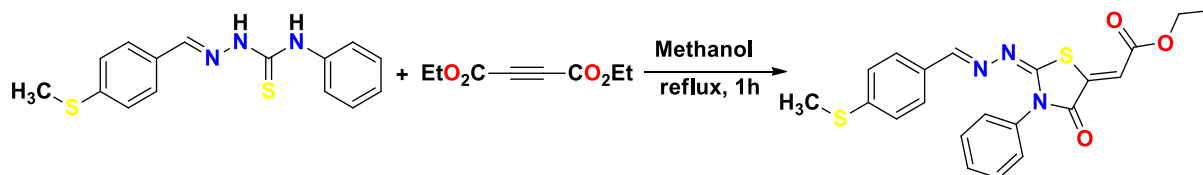


Figure IV-1 : Synthèse de la (Z)-éthyl-2-(2-((E)-4-(méthylthio)benzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EMBTh).

IV.2.1.2 Mesures des données spectrales

Le dérivé thiazolidinone a été caractérisé par les techniques FT-IR et RMN. Le spectre IR a été enregistré en pastille de KBr sur un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier JASCO FT-IR 4200, et les nombres d'onde reportés sont exprimés en cm^{-1} . Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER AC 300P (Bruker, Brême, Allemagne) à 300 MHz dans du DMSO- d_6 pour le ^1H et à 75 MHz avec le tétraméthylsilane (Me_4Si) comme référence pour le ^{13}C . Les déplacements chimiques ^1H -RMN sont exprimés en ppm en aval de Me_4Si , et les déplacements chimiques ^{13}C -RMN sont référencés aux pics du solvant : DMSO- d_6 (39,6 ppm).

Données spectrales : Solide jaune ; point de fusion : 210 °C.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1720 (C=O), 1696 (C=O), 1604 (C=N).

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8.40 (s, 1H, CH=N), 8.70 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.58–7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.77 (s, 1H, C=CH), 4.28 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.31 (s, 3H, CH_3), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 166.0 (C), 164.6 (C), 160.9 (C), 160.0 (CH), 143.5 (C), 142.1 (C), 134.7 (C), 130.3 (C), 129.6 (3CH), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 126.0 (2CH), 115.6 (CH), 62.0 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.5 (CH_3).

IV.2.2 Synthèse de la molécule (Z)-Éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EN2Th)

IV.2.2.1 Mode opératoire

Un mélange équimolaire de (E)-2-(2,4-dinitrobenzylidène)-N-phénylhydrazine carbothioamide (1,5 mmol) et de diéthylacétylènedicarboxylate (1,5 mmol) dans du méthanol (20 mL) a été chauffé sous reflux pendant 1 heure comme indiqué dans la **Figure IV-2**. Après achèvement de la réaction la solution a été laissée à refroidir à

température ambiante. Le précipité jaune a été récupéré par filtration et recristallisé en utilisant un mélange de solvants éthanol-DMF [1].

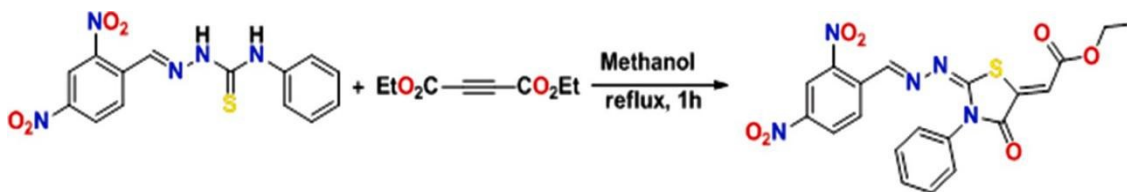


Figure IV-2 : Synthèse de la (Z)-Éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EN2Th).

IV.2.2.2 Mesures des données spectrales

Données spectrales : Solide jaune ; point de fusion : 193 °C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1727 (C=O), 1698 (C=O), 1620 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.77 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 8.7 (s, 1H, CH=N), 8.64 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 8.25 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.60-7.46 (m, 5H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, C=CH), 4.29 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 165.9 (C), 165.2 (C), 164.7 (C), 155.2 (CH), 148.6 (C), 141.5 (C), 134.5 (C), 133.3 (C), 131.4 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (3CH), 128.7 (2CH), 128.3 (CH), 120.7 (CH), 116.6 (CH), 62.1 (CH_2), 14.5 (CH_3).

IV.3 Détermination structurale de EMBTh et EN2Th

IV.3.1 Détermination structurale des composés EMBTh et EN2Th par diffraction des rayons X sur monocristal

La diffraction des rayons X (DRX) sur monocristal est une technique de référence pour l'élucidation structurale des petites molécules à l'état solide. Elle nous permet d'obtenir une représentation tridimensionnelle précise de l'arrangement atomique ainsi que des interactions intermoléculaires au sein du réseau cristallin.

Dans cette étude, la structure des composés EMBTh et EN2Th a été déterminée à l'aide de la DRX. La première étape consiste à la sélection d'un monocristal de haute qualité, cette étape est un facteur déterminant pour garantir la précision des résultats.

Plusieurs cristaux ont été examinés sous microscope polarisant afin d'évaluer leur taille, leur transparence et l'absence de défauts tels que des macles ou des fissures. Le monocristal retenu présentant une morphologie régulière et une bonne qualité optique a ensuite été monté sur un support spécifique pour l'analyse.

Les mesures de diffraction ont été effectuées à température ambiante (296 K) à l'aide du diffractomètre STOE IPDS II, utilisant un rayonnement Mo-K α monochromatique ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) généré par un monochromateur en graphite. Le monocristal a été soigneusement monté sur un goniomètre et exposé au faisceau incident sous différentes orientations afin d'enregistrer un maximum de réflexions.

IV.3.1.1 Détermination du nombre de molécules par maille (Z) et du groupe d'espace

L'analyse structurale des composés EMBTh (C₂₁H₁₉N₃O₃S₂) et EN2Th (C₂₀H₁₅N₅O₇S₁) repose sur la détermination du nombre de molécules par maille cristalline (Z) et l'identification du groupe d'espace, des paramètres essentiels pour caractériser leur structure cristalline.

IV.3.1.2 Détermination du nombre de molécules par maille (Z)

Le nombre de molécules par maille élémentaire (Z) est calculé selon l'équation suivante :

$$Z = \frac{\text{Masse de la maille}}{\text{Masse molaire}} = \frac{\rho \times V \times N}{M} \quad \text{Eq. IV. 01}$$

Où :

- ρ est la masse volumique du cristal,
- V est le volume de la maille élémentaire.
- N est le nombre d'Avogadro ($6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$),
- M est la masse molaire du composé.

Pour le EMBTh, les paramètres de maille expérimentaux sont $a = 17,4021 \text{ \AA}$, $b = 5,36240 \text{ \AA}$, $c = 21,8298 \text{ \AA}$, donnant un volume de $2026,67 \text{ \AA}^3$. En multipliant fois la densité cristalline $\rho = 1,395 \text{ g. cm}^{-3}$, on obtient $Z = 4$. De même pour le composé EN2Th, grâce aux paramètres cristallins $a = 23,0360 \text{ \AA}$, $b = 5,9854 \text{ \AA}$, $c = 15,2350 \text{ \AA}$, on obtient un volume de $2025,72 \text{ \AA}^3$, et une densité ρ de $1,539 \text{ g. cm}^{-3}$. Ce qui donne une multiplicité $Z = 4$.

IV.3.1.3 Détermination du groupe d'espace

Le groupe d'espace d'un cristal est déterminé en analysant les symétries de diffraction et les extinctions systématiques dans les données de diffraction des rayons X. Cette analyse peut être réalisée automatiquement via des logiciels spécialisés comme WinGX, qui facilitent l'identification en comparant les données expérimentales aux règles d'extinction systématique.

L'analyse des données de diffraction pour EMBTh et EN2Th révèle des conditions de réflexion caractéristiques du groupe d'espace $P2_1/c$, appartenant au système cristallin monoclinique. Ce groupe d'espace est défini par la présence d'un axe de symétrie 2_1 combiné à un plan de glissement c .

La confirmation du groupe d'espace $P2_1/c$ implique que la structure cristalline des deux composés est organisée selon une maille élémentaire contenant quatre molécules par maille ($Z = 4$), avec des relations de symétrie bien définies.

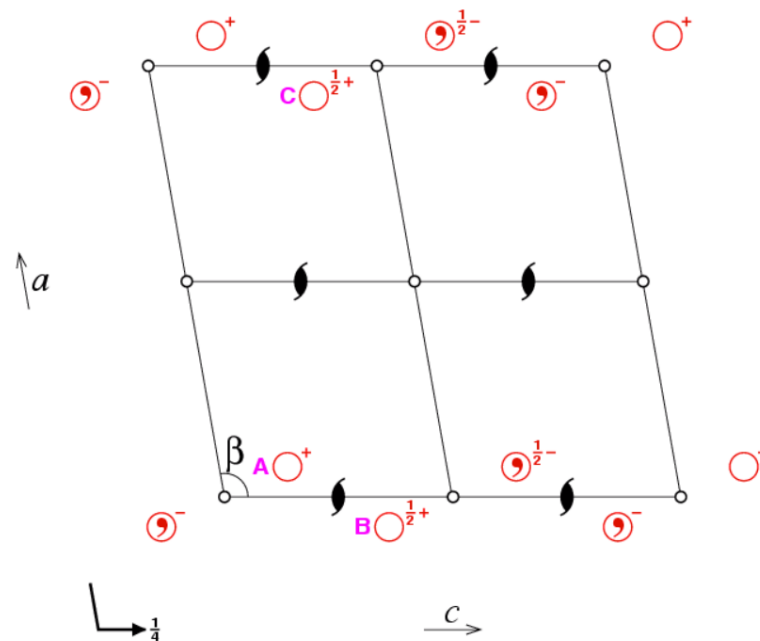


Figure IV-3 : Présentation du groupe d'espace $P2_1/c$ dans un système cristallin monoclinique.

L'ensemble des paramètres cristallins pour EMBTh et EN2Th, ainsi que les conditions expérimentales utilisées pour leur détermination sont résumées dans le **Tableau IV-1** et le **Tableau IV-2**.

Tableau IV-1 : Données cristallines et conditions d'enregistrement du EMBTh.

(Z)-éthyl-2-(2-((E)-4-(méthylthio)benzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EMBTh)	
Formule Chimique	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂
Masse Moléculaire (g.mol⁻¹)	425.51
Température (K)	293(2)
Longueur d'onde du rayonnement (Å)	0,71073
Système Cristallin, Groupe d'espace	Monoclinique, <i>P2₁/c</i>
a, b, c (Å)	17.4021(5), 5.36240(10) et 21.8298(8)
α, β, γ (°)	90, 95.7970(10) et 90
V (Å³)	2026.67(10)
Z	4
Masse spécifique (g.cm⁻³)	1,395
Coefficient d'absorption μ (mm⁻¹)	0.291
F (000)	888
Θ gamme pour la correction des données	1.176 - 24.712
Réflexions	0 ≤ h ≤ 23; 0 ≤ k ≤ 6; -28 ≤ l ≤ 28
Nombre de réflexions	16557
Réflexions indépendantes et observées	3462 ; 2420
R[F² > 2σ(F²)], wR(F²), S	0.058, 0.2036, 1.126
Paramètres d'affinement	182
Δρ_{max} , Δρ_{min}	+0.556 ; -0.452

Tableau IV-2 : Données cristallines et conditions d'enregistrement du EN2Th.

(Z)-Éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidèneamino)-4-oxo-3-phénylthiazolidine-5-ylidène)acétate (EN2Th)	
Formule Chimique	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₇ S ₁
Masse Moléculaire (g.mol⁻¹)	469.43
Température (K)	293(2)
Longueur d'onde du rayonnement (Å)	0,71073
Système Cristallin, Groupe d'espace	Monoclinique, <i>P2₁/c</i>
a, b, c (Å)	23.0360(1), 5.9854(2) et 15.2350(5))
α, β, γ (°)	90, 105.344(1) et 90
V (Å³)	2025.72(10)
Z	4
Masse spécifique (g.cm⁻³)	1.539
Coefficient d'absorption μ (mm⁻¹)	0.217
F (000)	968
Θ gamme pour la correction des données	0.917—24.712
Réflexions	0 ≤ h ≤ 20; 0 ≤ k ≤ 7; -30 ≤ l ≤ 29
Nombre de réflexions	21609
Réflexions indépendantes et observées	4671 ; 2195
R[F² > 2σ(F²)], wR(F²), S	0.094, 0.226, 1.03
Paramètres d'affinement	182
Δρmax , Δρmin	+0.43, -0.40

IV.3.1.4 Résolution et affinement de la structure de EMBTh

IV.3.1.4.1 Procédure de la résolution structurale

La résolution de la structure cristalline de EMBTh a été effectuée à l'aide du programme SHELXS [2], intégré dans le logiciel WinGX [3]. Cette procédure repose sur l'analyse des intensités diffractées contenues dans deux fichiers :

- EMBTh.HKL : fichier contenant les réflexions mesurées,
- EMBTh.INS : fichier contenant les données cristallographiques et les instructions de résolution.

Le programme SHELXS a permis d'identifier les maxima de densité électronique qui correspondent aux positions des atomes dans la structure. Les deux atomes de soufre (S) ont été détecté en premier en raison de leur intense diffusion des rayons X liée à leur

nombre élevé d'électrons. Après suppression des pics parasites, la densité électronique restante a permis de positionner les autres atomes (carbone, oxygène et azote).

IV.3.1.4.2 Procédure de l'affinement structural

Une fois la structure était résolue, l'affinement des paramètres structuraux a été réalisé avec SHELXL-97 [4] en appliquant la méthode des moindres carrés. L'évolution de l'affinement a été suivie par la valeur du facteur de fiabilité R. Après ajustement des atomes lourds et des paramètres thermiques isotropes et anisotropes, le facteur R est égal à 0,058.

Les atomes d'hydrogène, difficilement détectables en diffraction des rayons X ont été positionnés théoriquement avec des distances fixes :

- 0,97 Å pour les groupes méthylènes,
- 0,93 Å pour les cycles aromatiques.

La **Figure IV-4** illustre la structure finale du EMBTh, avec les atomes d'hydrogène représentés sous forme de sphères de diamètre arbitraire. Cette structure a été enregistrée dans la base de données du Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) sous le numéro d'accès 2301965.

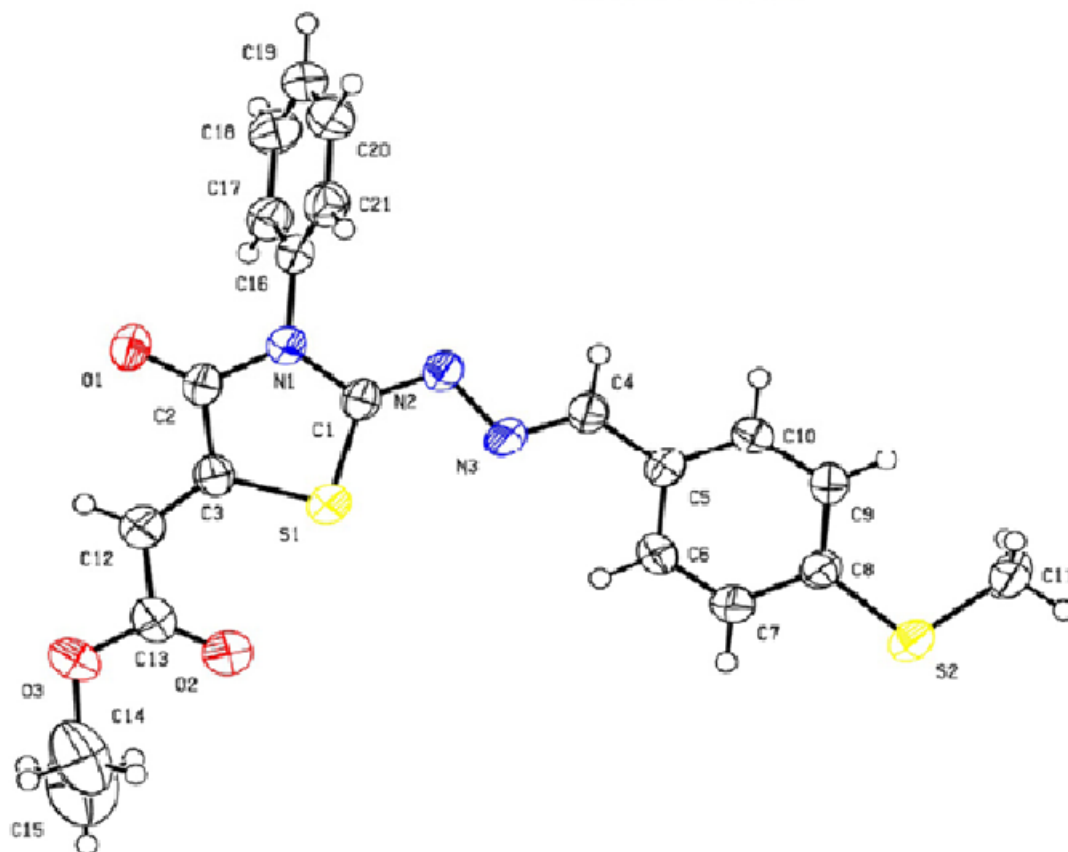


Figure IV-4 : Structure finale de la molécule EMBTh après l'affinement.

Tableau IV-3 : Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent du EMBTh.

Atome	x	y	z	U_{eq}
S1	0.31189(5)	0.22651(16)	-0.01022(4)	0.0450(3)
S2	0.00463(7)	1.3849(2)	-0.19006(4)	0.0654(4)
O1	0.38650(14)	-0.1850(4)	0.12759(11)	0.0544(7)
O2	0.3861(2)	-0.0128(6)	-0.10058(13)	0.0871(10)
O3	0.47116(19)	-0.3284(6)	-0.08337(13)	0.0824(10)
N1	0.30372(15)	0.1450(5)	0.10744(12)	0.0395(7)
N2	0.22694(16)	0.4760(5)	0.06814(12)	0.0427(7)
N3	0.20453(16)	0.6027(5)	0.01313(12)	0.0449(7)
C1	0.27538(18)	0.3012(6)	0.05970(15)	0.0386(8)
C2	0.35527(19)	-0.0343(6)	0.09176(15)	0.0411(8)
C3	0.36685(19)	-0.0142(6)	0.02546(15)	0.0410(8)
C4	0.15864(19)	0.7822(6)	0.01916(15)	0.0412(8)
C5	0.12416(17)	0.9322(6)	-0.03175(14)	0.0364(7)
C6	0.1322(2)	0.8777(6)	-0.09295(16)	0.0472(9)
C7	0.0951(2)	1.0174(6)	-0.13950(16)	0.0486(9)
C8	0.04823(19)	1.2196(6)	-0.12665(14)	0.0408(8)
C9	0.0416(2)	1.2772(6)	-0.06598(15)	0.0448(8)
C10	0.0791(2)	1.1348(6)	-0.01942(15)	0.0449(8)
C11	-0.0607(2)	1.5951(8)	-0.15865(18)	0.0633(11)
C12	0.4128(2)	-0.1723(6)	-0.00063(16)	0.0485(9)
C13	0.4212(2)	-0.1612(8)	-0.06651(18)	0.0609(11)
C14	0.4898(3)	-0.3114(10)	-0.1519(3)	0.1005(18)
C15	0.4353(3)	-0.4651(11)	-0.1807(3)	0.126(2)
C16	0.27863(19)	0.1577(6)	0.16874(15)	0.0412(8)
C17	0.2335(2)	-0.0324(7)	0.18766(16)	0.0502(9)
C18	0.2106(2)	-0.0258(8)	0.24659(18)	0.0617(11)
C19	0.2334(2)	0.1651(8)	0.28542(18)	0.0635(11)
C20	0.2783(2)	0.3560(8)	0.26593(17)	0.0623(11)
C21	0.3012(2)	0.3536(7)	0.20715(16)	0.0507(9)

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

Atome	x	y	z	U_{iso}
H3	0.220468	0.562225	-0.021550	0.054
H4	0.146283	0.820202	0.058562	0.049
H6	0.163177	0.744745	-0.102478	0.057
H7	0.101044	0.977378	-0.180205	0.058
H9	0.011658	1.412.619	-0.056276	0.054
H10	0.073829	1.176.288	0.021311	0.054
H11A	-0.087181	1.691.979	-0.191225	0.095
H11B	-0.032437	1.704.228	-0.129694	0.095
H11C	-0.097684	1.501.941	-0.138140	0.095
H12	0.439981	-0.292070	0.023541	0.058
H14A	0.484272	-0.142157	-0.167356	0.121
H14B	0.541576	-0.370535	-0.156482	0.121
H15A	0.446280	-0.492299	-0.222379	0.189
H15B	0.385257	-0.389639	-0.180613	0.189
H15C	0.435830	-0.621852	-0.159379	0.189
H17	0.218599	-0.163570	0.161236	0.060
H18	0.179596	-0.152324	0.259703	0.074
H19	0.218622	0.166935	0.325189	0.076
H20	0.293181	0.486769	0.292495	0.075
H21	0.331309	0.482078	0.193778	0.061

TableauIV-5 : Les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule EMBTh.

Atome	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
S1	0.0506(5)	0.0442(5)	0.0402(5)	0.0054(4)	0.0035(4)	0.0032(4)
S2	0.0955(9)	0.0614(7)	0.0375(5)	0.0045(5)	-0.0023(5)	0.0254(6)
O1	0.0585(16)	0.0517(15)	0.0534(16)	0.0137(12)	0.0074(12)	0.0162(12)
O2	0.113(3)	0.098(2)	0.0522(18)	0.0081(17)	0.0140(17)	0.050(2)
O3	0.105(2)	0.092(2)	0.0530(18)	-0.0067(15)	0.0217(16)	0.0437(19)
N1	0.0445(17)	0.0383(15)	0.0356(15)	0.0027(11)	0.0026(12)	0.0063(12)
N2	0.0452(17)	0.0430(16)	0.0386(16)	0.0050(12)	-0.0014(13)	0.0050(13)
N3	0.0512(18)	0.0471(17)	0.0364(16)	0.0045(13)	0.0040(13)	0.0060(14)
C1	0.0342(17)	0.0354(18)	0.045(2)	0.0039(14)	-0.0010(14)	-0.0024(14)
C2	0.0404(19)	0.0382(19)	0.044(2)	0.0024(15)	0.0008(15)	-0.0003(15)
C3	0.041(2)	0.0381(19)	0.044(2)	-0.0005(15)	0.0036(15)	-0.0023(15)
C4	0.0437(19)	0.0385(19)	0.0410(19)	0.0002(14)	0.0021(15)	0.0037(15)
C5	0.0360(18)	0.0359(18)	0.0364(18)	0.0022(13)	-0.0009(14)	-0.0024(14)
C6	0.055(2)	0.0394(19)	0.048(2)	-0.0027(16)	0.0079(17)	0.0088(16)
C7	0.062(2)	0.047(2)	0.0370(19)	-0.0021(16)	0.0082(17)	0.0078(18)
C8	0.050(2)	0.0386(18)	0.0336(18)	0.0016(14)	0.0012(15)	-0.0009(15)
C9	0.050(2)	0.0411(19)	0.043(2)	0.0014(15)	0.0035(16)	0.0102(16)
C10	0.053(2)	0.044(2)	0.0373(19)	-0.0030(15)	0.0039(16)	0.0075(16)
C11	0.060(3)	0.070(3)	0.059(3)	0.021(2)	0.006(2)	0.019(2)
C12	0.051(2)	0.045(2)	0.049(2)	0.0004(16)	0.0070(17)	0.0016(16)
C13	0.065(3)	0.066(3)	0.052(2)	-0.002(2)	0.009(2)	0.021(2)
C14	0.073(3)	0.084(4)	0.148(6)	-0.023(3)	0.026(3)	0.000(3)
C15	0.107(5)	0.094(4)	0.173(7)	-0.019(4)	-0.008(4)	-0.015(4)
C16	0.0416(19)	0.0403(19)	0.0413(19)	0.0060(15)	0.0024(15)	0.0092(15)
C17	0.058(2)	0.045(2)	0.048(2)	0.0030(16)	0.0072(18)	-0.0014(17)
C18	0.067(3)	0.064(3)	0.057(3)	0.015(2)	0.019(2)	0.002(2)
C19	0.080(3)	0.071(3)	0.042(2)	0.010(2)	0.017(2)	0.025(2)
C20	0.085(3)	0.056(3)	0.046(2)	-0.0078(18)	0.002(2)	0.014(2)
C21	0.060(2)	0.042(2)	0.049(2)	0.0007(16)	0.0013(18)	0.0025(17)

IV.3.1.5 Résolution et affinement de la structure de EN2Th

IV.3.1.5.1 Procédure de la résolution structurale

La structure cristalline de EN2Th a été résolue selon la même approche qu'EMBTh, en utilisant SHELXS pour déterminer les positions atomiques à partir des densités électroniques. L'atome de soufre a été identifié en premier.

IV.3.1.5.2 Procédure de l'affinement structural

L'affinement a été réalisé avec SHELXL-97, en minimisant l'écart entre F_o^2 et F_c^2 sur 2195 réflexions observées, permettant d'atteindre un facteur de fiabilité $R = 0.094$. Les atomes d'hydrogène ont été positionnés théoriquement avec des distances fixes. La structure finale est illustrée dans la **Figure IV-5** et déposée au CCDC (984552).

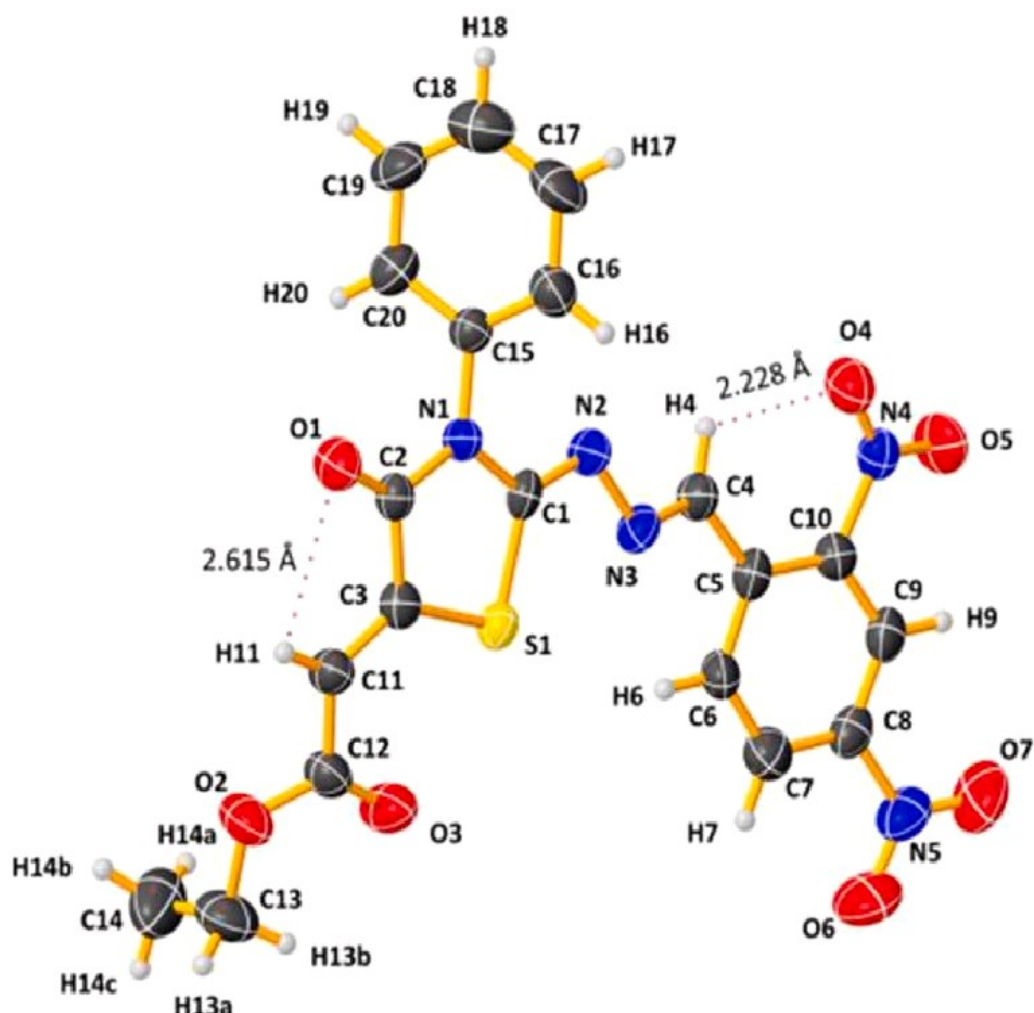


Figure IV-5 : Structure finale de la molécule EN2Th après l'affinement.

Tableau IV-6 : Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent du EN2Th.

Atome	x	y	z	Ueq
N1	0.8448(2)	-0.0550(7)	0.8180(3)	0.0350(10)
N2	0.8321(2)	-0.3770(7)	0.7270(3)	0.0421(11)
N3	0.7848(2)	-0.5118(7)	0.6789(3)	0.0437(12)
N4	0.8213(2)	-1.1014(7)	0.5411(3)	0.0433(12)
N5	0.6056(3)	-1.2210(10)	0.4435(4)	0.0609(15)
O1	0.83534(18)	0.2552(6)	0.9032(3)	0.0518(11)
O2	0.6210(2)	0.0583(7)	0.7243(3)	0.0648(13)
O3	0.6152(2)	0.4053(7)	0.7782(3)	0.0628(13)
O4	0.8652(2)	-1.0150(7)	0.5925(3)	0.0615(13)
O5	0.8243(2)	-1.2579(7)	0.4913(3)	0.0664(13)
O6	0.5549(2)	-1.1464(10)	0.4355(4)	0.0900(18)
O7	0.6154(3)	-1.4051(9)	0.4180(4)	0.0892(18)
S1	0.73199(7)	-0.1742(2)	0.74986(10)	0.0413(4)
C1	0.8098(3)	-0.2191(8)	0.7649(3)	0.0354(12)
C2	0.8131(2)	0.1055(8)	0.8512(3)	0.0350(12)
C3	0.7471(3)	0.0725(9)	0.8112(3)	0.0384(13)
C4	0.7999(3)	-0.6590(8)	0.6287(4)	0.0413(13)
C5	0.7519(3)	-0.8077(8)	0.5773(3)	0.0383(13)
C6	0.6923(3)	-0.7454(9)	0.5682(4)	0.0470(15)
C7	0.6442(3)	-0.8754(10)	0.5252(4)	0.0561(17)
C8	0.6558(3)	-1.0780(9)	0.4890(4)	0.0447(14)
C9	0.7131(3)	-1.1482(9)	0.4941(4)	0.0455(14)
C10	0.7607(3)	-1.0118(9)	0.5368(3)	0.0374(12)
C11	0.7072(2)	0.2296(9)	0.8188(4)	0.0428(14)
C12	0.6431(3)	0.2156(10)	0.7699(4)	0.0477(15)
C13	0.5531(3)	0.4280(13)	0.7226(5)	0.077(2)
C14	0.5498(4)	0.5748(13)	0.6446(6)	0.093(3)
C15	0.9102(3)	-0.0585(8)	0.8420(4)	0.0381(13)
C16	0.9407(3)	-0.2382(10)	0.8889(4)	0.0503(15)
C17	1.0034(3)	-0.2341(12)	0.9140(5)	0.0660(19)
C18	1.0330(3)	-0.0503(14)	0.8937(5)	0.071(2)
C19	1.0019(3)	0.1289(12)	0.8453(5)	0.0634(19)
C20	0.9400(3)	0.1236(10)	0.8198(4)	0.0510(15)

Tableau IV-7 : Les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope.

Atome	x	y	z	U _{iso}
H4	0.839363	-0.672008	0.624697	0.050
H6	0.684765	-0.609233	0.592458	0.056
H7	0.604930	-0.829186	0.520450	0.067

H9	0.719978	-1.284.514	0.469252	0.055
H11	0.720564	0.351933	0.856353	0.051
H13A	0.528394	0.488850	0.759495	0.092
H13B	0.537323	0.281842	0.701141	0.092
H14A	0.569202	0.503933	0.603360	0.140
H14B	0.569717	0.713362	0.665356	0.140
H14C	0.508421	0.603244	0.613845	0.140
H16	0.919911	-0.359814	0.903398	0.060
H17	1.025.047	-0.355093	0.944339	0.079
H18	1.074.780	-0.045639	0.912878	0.086
H19	1.022.600	0.250358	0.830366	0.076
H20	0.918364	0.242562	0.787767	0.061

Tableau IV-8 : Les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule EN2Th.

Atome	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ¹²	U ¹³	U ²³
S1	0.0439(8)	0.0354(7)	0.0430(8)	-0.0046(6)	0.0087(6)	-0.0050(6)
N1	0.035(3)	0.032(2)	0.039(2)	-0.0065(18)	0.010(2)	-0.0014(18)
N2	0.041(3)	0.037(2)	0.046(3)	-0.014(2)	0.008(2)	-0.005(2)
N3	0.043(3)	0.037(2)	0.047(3)	-0.008(2)	0.005(2)	-0.009(2)
N4	0.052(3)	0.037(3)	0.043(3)	-0.002(2)	0.018(2)	-0.002(2)
N5	0.052(4)	0.062(4)	0.060(4)	-0.004(3)	0.000(3)	-0.016(3)
O1	0.051(3)	0.045(2)	0.055(3)	-0.0186(19)	0.006(2)	-0.0029(19)
O2	0.046(3)	0.065(3)	0.079(3)	-0.027(2)	0.009(2)	-0.008(2)
O3	0.045(3)	0.060(3)	0.075(3)	-0.014(2)	0.000(2)	0.011(2)
O4	0.055(3)	0.051(3)	0.072(3)	-0.014(2)	0.005(2)	0.004(2)
O5	0.070(3)	0.057(3)	0.078(3)	-0.033(2)	0.029(3)	0.004(2)
O6	0.051(3)	0.098(4)	0.109(5)	-0.018(3)	0.000(3)	-0.023(3)
O7	0.093(4)	0.060(3)	0.102(4)	-0.030(3)	0.004(3)	-0.022(3)
C1	0.049(3)	0.026(3)	0.030(3)	-0.002(2)	0.010(2)	-0.005(2)
C2	0.043(3)	0.031(3)	0.032(3)	-0.004(2)	0.010(2)	0.000(2)
C3	0.044(3)	0.037(3)	0.033(3)	-0.002(2)	0.009(2)	-0.001(2)
C4	0.044(3)	0.036(3)	0.045(3)	-0.009(2)	0.012(3)	-0.002(2)

C5	0.050(4)	0.032(3)	0.032(3)	0.000(2)	0.008(2)	-0.004(2)
C6	0.043(4)	0.032(3)	0.062(4)	-0.003(3)	0.006(3)	0.002(2)
C7	0.052(4)	0.051(4)	0.062(4)	0.001(3)	0.009(3)	0.002(3)
C8	0.050(4)	0.041(3)	0.037(3)	0.002(2)	0.001(3)	-0.009(3)
C9	0.056(4)	0.034(3)	0.043(3)	0.003(2)	0.008(3)	-0.003(3)
C10	0.041(3)	0.038(3)	0.032(3)	0.000(2)	0.008(2)	0.001(2)
C11	0.039(3)	0.043(3)	0.045(3)	-0.008(3)	0.009(3)	-0.001(2)
C12	0.041(4)	0.048(4)	0.053(4)	-0.007(3)	0.011(3)	0.005(3)
C13	0.045(4)	0.088(6)	0.088(6)	-0.002(5)	0.003(4)	0.013(4)
C14	0.081(6)	0.072(5)	0.105(7)	0.022(5)	-0.013(5)	-0.006(4)
C15	0.037(3)	0.038(3)	0.038(3)	-0.004(2)	0.008(2)	-0.002(2)
C16	0.049(4)	0.046(3)	0.054(4)	-0.002(3)	0.010(3)	0.005(3)
C17	0.049(4)	0.070(5)	0.072(5)	0.000(4)	0.003(4)	0.020(4)
C18	0.050(5)	0.092(6)	0.070(5)	-0.021(4)	0.013(4)	0.002(4)
C19	0.047(4)	0.063(4)	0.080(5)	-0.019(4)	0.018(4)	-0.018(3)
C20	0.052(4)	0.049(3)	0.050(4)	-0.003(3)	0.011(3)	-0.011(3)

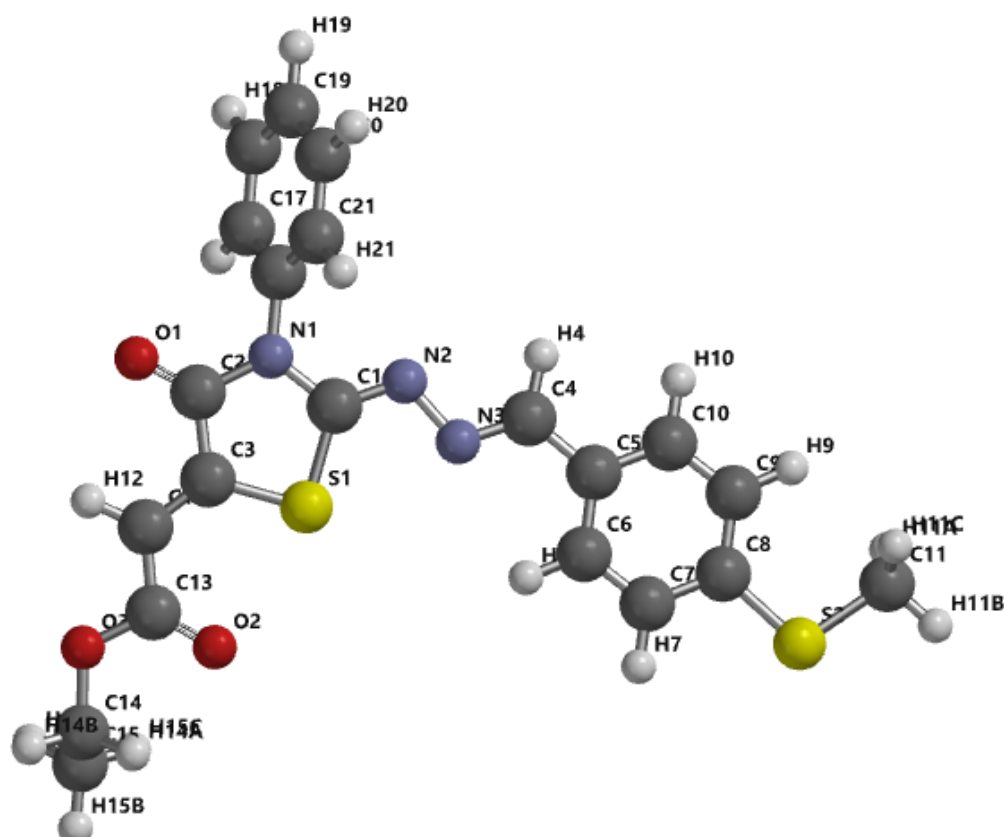
IV.3.2 Détermination structurale des composés EMBTh et EN2Th par modélisation moléculaire

L'étude des propriétés géométriques et des formes cristallines au niveau atomique repose principalement sur la cristallographie qui permet d'obtenir des informations précises sur l'arrangement des atomes dans un solide. Cependant, les avancées récentes en chimie théorique ont démontré l'efficacité des méthodes de calcul quantique, notamment la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour prédire avec précision la disposition des atomes.

Dans cette étude, l'optimisation géométrique des molécules EMBTh et EN2Th a été réalisée en appliquant la DFT avec le fonctionnel B3LYP couplée à la base de calcul 6-311++G(d,p). Ce choix méthodologique repose sur la capacité de B3LYP à inclure les effets de corrélation électronique ce qui en fait une des approches les plus fiables en chimie quantique pour la description des systèmes moléculaires organiques. La base de calcul 6-311++G(d,p) a été adoptée pour assurer un compromis optimal entre précision et coût computationnel en incorporant des fonctions de polarisation nécessaires à une meilleure représentation des orbitales électroniques. Cette approche permet d'obtenir des configurations moléculaires stables en minimisant leur énergie totale.

Les calculs et la visualisation des structures optimisées ont été effectués à l'aide du logiciel SPARTAN [5]–[7].

Pour la molécule EMBTh, l'énergie minimale obtenue après convergence des calculs est de -1998,3433 Hartrees, reflétant un état stable de la molécule optimisée. De même, la structure optimisée de la seconde molécule EN2Th, déterminée dans les mêmes conditions de calcul, présente une stabilité énergétique correspondant à sa configuration d'équilibre (-1968.9213). La visualisation des structures obtenues, représentées sur les **Figure IV-6** et **Figure IV-7** met en évidence la disposition spatiale des atomes et la conformation adoptée par chaque molécule après optimisation fournissant ainsi des informations précieuses pour l'interprétation des propriétés électroniques et structurales.



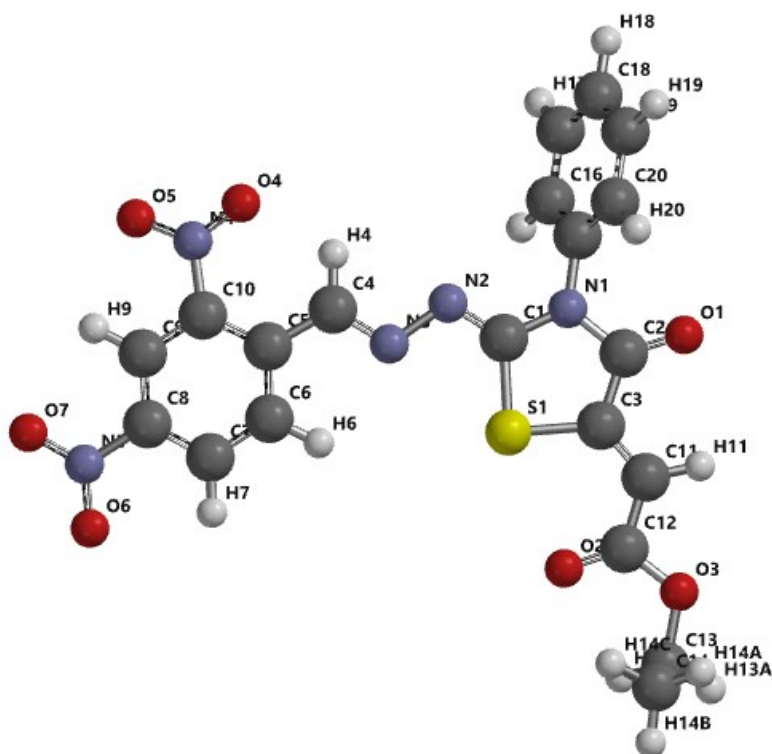


Figure IV-7 : Structure optimale de la molécule EN2Th obtenue par B3LYP/6-311++G(d,p).

IV.4 Analyse structurale des composés EMBTh et EN2Th

IV.4.1 Description de la géométrie moléculaire du EMBTh et EN2Th

IV.4.1.1 Géométrie moléculaire du composé EMBTh

La géométrie moléculaire affinée du composé EMBTh a été numérotée et intégrée à côtés de sa structure optimisée par calcul théorique basé sur la DFT dans la **Figure IV-8**. Cette présentation comparative permet d'évaluer les concordances et les écarts entre la structure cristallographique expérimentale et celle obtenue par modélisation, offrant ainsi une analyse approfondie de la disposition atomique et des interactions intra et intermoléculaires.

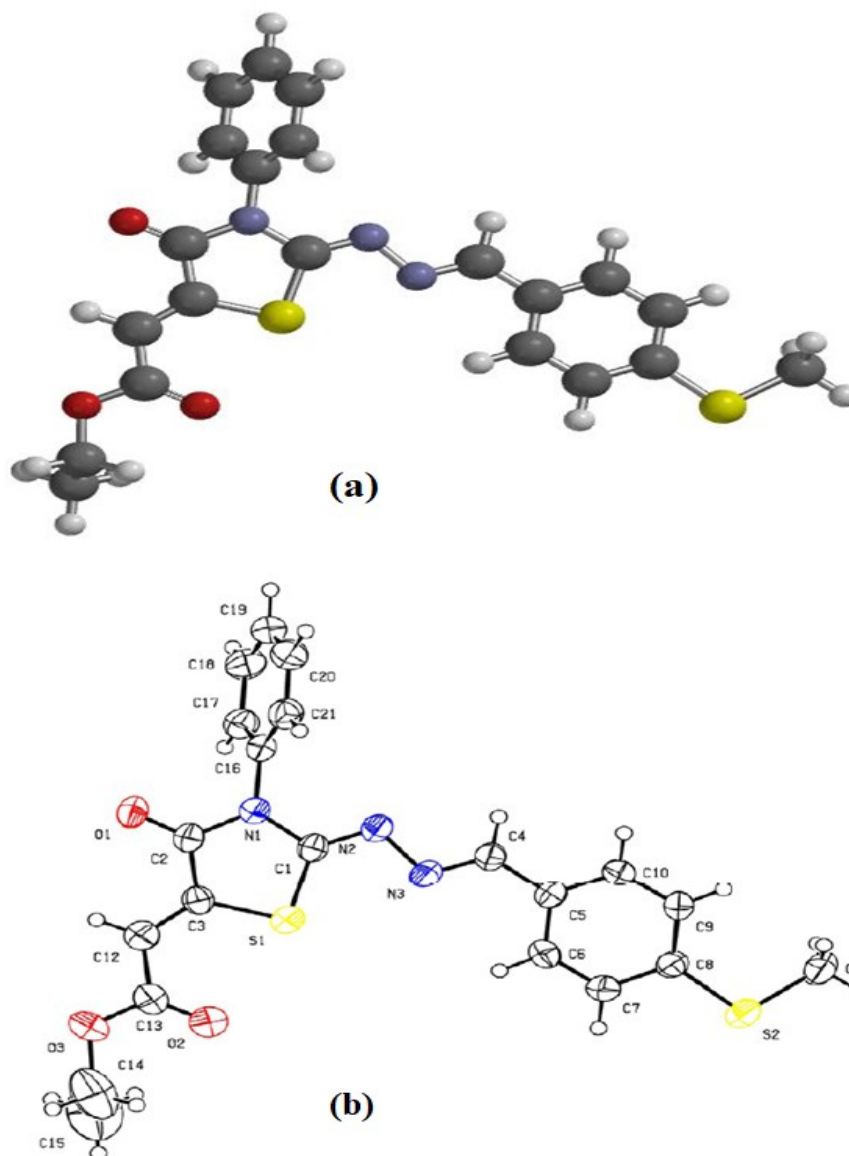


Figure IV-8 : Structure de EMBTh obtenue par (a) modélisation moléculaire et par (b) DRX sur monocristal.

L'analyse structurale du composé étudié a révélé une architecture hétérocyclique intégrant un cycle thiazole, deux cycles aromatiques supplémentaires, ainsi que des atomes d'oxygène et d'azote arrangés selon une configuration bien définie comme illustré dans la **Figure IV-8**.

Les paramètres structuraux comprenant les longueurs de liaison et les angles de valence sont récapitulés dans le **Tableau IV-9**, où les données expérimentales ont été obtenues par diffraction des rayons X (DRX) tandis que les valeurs théoriques ont été calculées par la méthode DFT avec le fonctionnel B3LYP et la base 6-311++G(d,p) à l'aide du logiciel SPARTAN.

Tableau IV-9 : Paramètres géométriques expérimentaux et calculés de EMBTh.

Longueur de liaison (Å)	DRX	B3LYP	Longueur de liaison (Å)	DRX	B3LYP
C1-N2	1.282(5)	1.281	C12-C13	1.465(6)	1.467
C1-N1	1.389(5)	1.390	C13-O2	1.206(6)	1.216
C1-S1	1.762(4)	1.791	C13-O3	1.326(5)	1.348
C2-O1	1.211(4)	1.209	C14-C15	1.369(9)	1.520
C2-N1	1.387(5)	1.396	C14-O3	1.559(8)	1.451
C2-C3	1.486(6)	1.501	C16-C17	1.372(5)	1.392
C3-C12	1.336(6)	1.345	C16-C21	1.381(6)	1.392
C3-S1	1.742(4)	1.757	C16-N1	1.453(5)	1.440
C4-N3	1.279(5)	1.285	C17-C18	1.383(6)	1.393
C4-C5	1.453(5)	1.456	C18-C19	1.368(7)	1.393
C5-C10	1.387(5)	1.399	C19-C20	1.379(7)	1.394
C5-C6	1.392(6)	1.408	C20-C21	1.374(6)	1.392
C6-C7	1.367(6)	1.381	N2-N3	1.411(4)	1.385
C7-C8	1.405(5)	1.408	C11-S2	1.783(5)	1.821
C8-C9	1.376(5)	1.398	C8-S2	1.751(4)	1.775
C9-C10	1.383(5)	1.392			
Angle de valence (°)	DRX	B3LYP	Angle de valence (°)	DRX	B3LYP
N2-C1-N1	121.5(4)	122.67	O2-C13-C12	122.3(4)	124.31
N2-C1-S1	126.2(3)	125.05	O3-C13-C12	112.0(4)	111.47
N1-C1-S1	112.3(3)	112.28	C15-C14-O3	101.5(6)	111.44
O1-C2-N1	124.3(4)	124.87	C6-C5-C4	123.4(4)	122.29
O1-C2-C3	125.7(4)	125.38	C7-C6-C5	120.8(4)	120.71
N1-C2-C3	110.0(3)	109.75	C6-C7-C8	121.0(4)	120.72
C12-C3-C2	121.0(4)	120.52	C9-C8-C7	118.3(4)	118.98
C12-C3-S1	127.2(3)	127.4	C9-C8-S2	125.2(3)	124.59
C2-C3-S1	111.8(3)	112.08	C7-C8-S2	116.4(3)	116.43
N3-C4-C5	122.8(4)	122.34	C8-C9-C10	120.4(4)	119.98
C10-C5-C6	117.9(4)	118.23	C3-C12-C13	121.2(4)	122.03
C10-C5-C4	118.7(4)	119.48	C19-C18-C17	120.0(4)	120.18
C17-C16-C21	121.2(4)	120.86	C18-C19-C20	120.2(4)	119.94
C17-C16-N1	118.6(4)	119.39	C21-C20-C19	120.5(4)	120.21
C21-C16-N1	120.2(4)	119.75	C20-C21-C16	118.8(4)	119.4
C16-C17-C18	119.3(4)	119.42	C1-N2-N3	110.5(3)	112.22
C2-N1-C1	115.3(3)	115.76	C4-N3-N2	112.3(3)	113.53
C2-N1-C16	121.4(3)	121.59	C3-S1-C1	90.64(18)	90.13
C1-N1-C16	123.3(3)	122.65	C8-S2-C11	104.7(2)	103.75

À l'exception des atomes d'hydrogène engagés dans des liaisons moléculaires, l'erreur absolue moyenne (EAM) calculée pour les longueurs de liaison et les angles de valence égale respectivement à 0,021 Å et 0,892°. Ces résultats suggèrent une concordance significative entre les données expérimentales et théoriques. Les petites divergences observées peuvent être attribuées aux différences de conditions expérimentales : en effet, les mesures expérimentales sont réalisées en phase solide tandis que les calculs théoriques sont effectués dans un milieu gazeux isolé, ce qui peut entraîner des variations dans les paramètres géométriques du composé.

Commençant par les longueurs des liaisons, les liaisons C–C simples présentent des valeurs moyennes proches de 1,48 Å et les liaisons doubles C=C mesurent en moyenne 1,34 Å. Ces résultats sont en parfaite adéquation avec les valeurs standards rapportées dans la littérature [8], [9]. De même, les liaisons aromatiques C_{ar}–C_{ar}, avec une longueur de 1,395 Å et des angles aromatiques avoisinant 120°, sont en parfaite correspondance avec les données de référence [10].

Les interactions hétéroatomiques, notamment les liaisons C–N et C–O, présentent des longueurs moyennes respectivement de 1,41 Å et 1,399 Å pour les liaisons simples, et 1,28 Å (C=N) et 1,21 Å (C=O) pour les doubles, en accord avec les valeurs communément observées pour ces types de liaisons [11]. Les longueurs des liaisons C–S et N–N sont respectivement de 1,78 Å et 1,38 Å, corroborant également les données disponibles dans la littérature [12], [13].

Le cycle thiazole présente un angle moyen de 108°, tandis que l'angle C3–S1–C1 est mesuré à 90,13°, ce qui correspond bien aux valeurs rapportées dans les études antérieures [14]. Un autre angle important, C15–C14–O3, montre une valeur expérimentale de 101,5°, contre 111,44° dans les calculs théoriques. Cette différence peut être expliquée par les interactions intermoléculaires spécifiques qui existent dans l'état solide et qui n'ont pas été prises en compte dans les calculs réalisés en phase gazeuse.

En effet, la forte corrélation entre les données expérimentales obtenues par DRX et les résultats des calculs DFT atteste de la précision du modèle moléculaire proposé et valide la méthodologie adoptée dans cette étude.

IV.1.1.1 Géométrie moléculaire du composé EN2Th

La géométrie moléculaire du composé EN2Th obtenue par DRX a été numérotée et comparée à celle obtenue par la méthode DFT et les deux structures ont été intégrées dans la **Figure IV-9**.

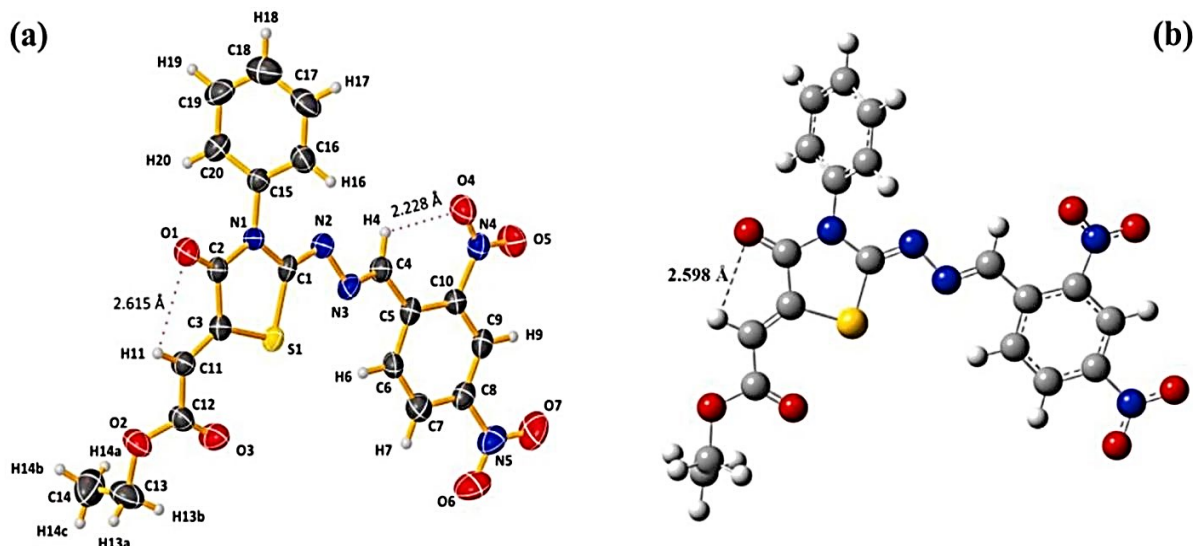


Figure IV-9 : Structure de EN2Th obtenue par (a) DRX sur monocristal et par (b) modélisation moléculaire.

La description de la structure moléculaire du composé EN2Th sera moins approfondie que celle du composé EMBTh, car ces deux molécules appartiennent à la même famille de composés thiazoliques.

Les informations concernant les distances interatomiques et les angles de valence qui définissent la géométrie du composé EN2Th sont résumées dans le **Tableau IV-10**.

De ce fait, les paramètres géométriques, notamment les valeurs moyennes des distances interatomiques et des angles, sont similaires entre les deux structures, en particulier pour les cycles aromatiques.

Tableau IV-10 : Paramètres géométriques expérimentaux et calculés de EN2Th.

Longueur de liaison (Å)	DRX	B3LYP	Longueur de liaison (Å)	DRX	B3LYP
C1-N1	1.398(8)	1.386	C11-C12	1.468(11)	1.463
C1-S1	1.769(8)	1.784	C12-O2	1.192(9)	1.245
C2-O1	1.212(8)	1.238	C12-O3	1.335(9)	1.369
C2-N1	1.391(9)	1.409	C13-O3	1.474(10)	1.486
C2-C3	1.515(10)	1.487	C13-C14	1.476(14)	1.521

C3-C11	1.336(10)	1.346	C15-C16	1.388(10)	1.398
C3-S1	1.721(7)	1.820	C15-C20	1.388(10)	1.398
C4-N3	1.263(9)	1.299	C15-N1	1.436(9)	1.448
C4-C5	1.479(10)	1.467	C16-C17	1.382(11)	1.397
C5-C10	1.394(10)	1.418	C17-C18	1.394(13)	1.400
C5-C6	1.401(10)	1.416	C18-C19	1.389(13)	1.399
C6-C7	1.364(11)	1.387	C19-C20	1.364(11)	1.398
C7-C8	1.385(11)	1.399	N2-N3	1.409(8)	1.403
C8-C9	1.377(11)	1.388	N4-O4	1.214(8)	1.265
C8-N5	1.480(10)	1.465	N4-O5	1.217(7)	1.262
C9-C10	1.380(10)	1.395	N5-O7	1.214(10)	1.263
C10-N4	1.489(9)	1.471	N5-O6	1.222(10)	1.263
Angle de valence (°)	DRX	B3LYP	Angle de valence (°)	DRX	B3LYP
N2-C1-N1	122.6(7)	122.90	O3-C12-C11	110.4(7)	111.41
N2-C1-S1	124.6(5)	124.72	O3-C13-C14	111.0(9)	110.78
N1-C1-S1	112.6(5)	112.34	C16-C15-C20	121.0(8)	120.92
O1-C2-N1	124.7(7)	124.11	C16-C15-N1	120.1(7)	119.83
O1-C2-C3	125.6(7)	124.79	C20-C15-N1	118.9(7)	119.23
N1-C2-C3	109.7(6)	111.29	C17-C16-C15	119.0(8)	119.20
C11-C3-C2	119.9(6)	121.60	C16-C17-C18	119.6(9)	120.21
C11-C3-S1	128.2(6)	126.48	C19-C18-C17	120.9(9)	119.97
C2-C3-S1	111.7(5)	111.91	C20-C19-C18	119.3(9)	120.23
N3-C4-C5	117.3(7)	118.82	C19-C20-C15	120.3(8)	119.29
C10-C5-C6	116.5(7)	116.74	C2-N1-C1	114.4(6)	116.10
C10-C5-C4	126.1(7)	124.67	C2-N1-C15	122.4(6)	121.28
C6-C5-C4	117.3(7)	118.61	C1-N1-C15	123.0(6)	122.66
C7-C6-C5	122.7(7)	122.18	C1-N2-N3	108.0(6)	110.90
C6-C7-C8	118.1(8)	118.70	C4-N3-N2	114.0(7)	113.78
C9-C8-C7	122.3(7)	121.69	O4-N4-O5	124.4(7)	123.56
C9-C8-N5	118.8(7)	118.90	O4-N4-C10	118.3(6)	118.81
C7-C8-N5	118.9(8)	119.40	O5-N4-C10	117.3(6)	117.54
C9-C10-C5	122.5(7)	121.98	O7-N5-O6	125.4(8)	124.37
C9-C10-N4	114.5(6)	115.11	O7-N5-C8	118.1(8)	118.06
C5-C10-N4	122.9(7)	122.90	O6-N5-C8	116.6(8)	117.68
C3-C11-C12	121.4(7)	122.60	C12-O3-C13	116.3(7)	117.60
O2-C12-O3	125.7(8)	123.69	C3-S1-C1	91.0(3)	88.49
O2-C12-C11	123.7(8)	124.80			

D'après les résultats du **Tableau IV-10**, l'écart moyen absolu (EMA) pour les longueurs de liaison est de 0,024 Å, indiquant une forte concordance entre les résultats

expérimentaux et théoriques. Pour les angles de valence, l'EMA est de $0,829^\circ$, une différence pouvant être attribuée aux conditions expérimentales, notamment l'isolement de la molécule dans les calculs DFT par rapport à l'état solide en DRX.

Globalement, les longueurs de liaison obtenues par DRX et DFT sont en bon accord, avec des écarts modestes. Les liaisons C=N (1.263 \AA vs. 1.299 \AA) et C-S (1.769 \AA vs. 1.784 \AA) sont bien reproduites, bien que DFT surestime légèrement certaines distances, comme C3-S1 (1.721 \AA vs. 1.820 \AA). Les liaisons C=O, telles que C12-O2 (1.192 \AA vs. 1.245 \AA), apparaissent plus courtes expérimentalement.

Les paramètres géométriques du groupe C—N (nitro) dans le composé EN2Th correspondent bien aux valeurs rapportées dans l'étude [15]. La longueur de la liaison C—N (nitro) est mesurée à $1.214(10) \text{ \AA}$, tandis que la distance moyenne des liaisons simples C—N est de $1,409 \text{ \AA}$. Cette différence de longueur de liaison peut être attribuée aux effets de la résonance et de la polarisation induits par le groupe nitro qui tend à raccourcir la liaison C—N en raison de la délocalisation des électrons entre l'azote et les atomes d'oxygène.

Concernant les angles de valence, les résultats DRX et DFT sont généralement cohérents, bien que des écarts existent notamment pour C1-N1-C2 (114.4° vs. 116.10°) où DFT surestime l'ouverture de l'angle et pour C3-S1-C1 (91.0° vs. 88.49°) où l'angle soufre-carbone est sous-estimé probablement en raison des effets cristallins. En comparaison avec la littérature, ces résultats restent conformes aux tendances observées dans des systèmes similaires où la DFT a tendance à sous-estimer les angles autour du soufre.

IV.4.1.2 Les interactions intermoléculaires

Les interactions intermoléculaires désignent les forces qui agissent entre les molécules, et elles sont essentielles dans la détermination des caractéristiques physiques et chimiques des substances. Ces interactions telles que la liaison hydrogène influencent des propriétés telles que la stabilité, la solubilité et la structure des matériaux. Cette liaison se forme sous des conditions spécifiques et elle nécessite un atome hautement électronégatif comme l'oxygène, l'azote ou le fluor pour jouer le rôle d'accepteur de liaison et un atome d'hydrogène qui est lié à un autre atome électronégatif agissant alors comme donneur. La force de cette interaction dépend de trois paramètres clés :

1. La distance entre l'atome donneur et l'atome d'hydrogène (D—H) : Cette distance influence directement l'intensité de la liaison hydrogène. Plus elle est réduite, plus l'interaction est forte.
2. La distance entre l'atome d'hydrogène et l'atome accepteur (H...A) : Cette mesure correspond à l'éloignement entre l'hydrogène et l'atome qui accepte la liaison, tel qu'un atome d'oxygène ou de fluor. Une distance plus courte favorise une interaction plus forte.
3. L'angle formé par les trois atomes (D—H...A) : Cet angle est essentiel pour la stabilité de la liaison. Un angle proche de 180° est souvent optimal pour la formation d'une liaison hydrogène forte.

Dans la molécule EMBTh, les paramètres relatifs aux liaisons hydrogène comme celles entre C21—H21...O1 et C15—H15C...O2 sont présentés dans le **Tableau IV-11** où les distances et angles impliqués dans ces interactions sont spécifiés.

En ce qui concerne la deuxième molécule (EN2Th) les paramètres des liaisons hydrogènes telles que celles entre C14—H14B...O2 et C13—H13B...O6 sont indiqués dans le **Tableau IV-12** : Liaisons hydrogènes de la molécule EN2Th.

Globalement, l'empilement moléculaire dans les cristaux (EMBTh et EN2Th) est assuré par des liaisons hydrogène de type C—H...O.

Tableau IV-11 : Liaisons hydrogènes de la molécule EMBTh.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$
C21—H21...O1	0,93	2,545	3,475 (5)	162°
C15—H15C...O2	0,93	2,649	3,579 (6)	160°

Tableau IV-12 : Liaisons hydrogènes de la molécule EN2Th.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$
C14—H14B...O2	0,93	2,430	3,360 (7)	177°
C13—H13B...O6	0,93	2,676	3,606 (5)	133°

La **Figure IV-10** illustre les principales interactions intermoléculaires responsables de la forte association des molécules dans les deux systèmes étudiés.

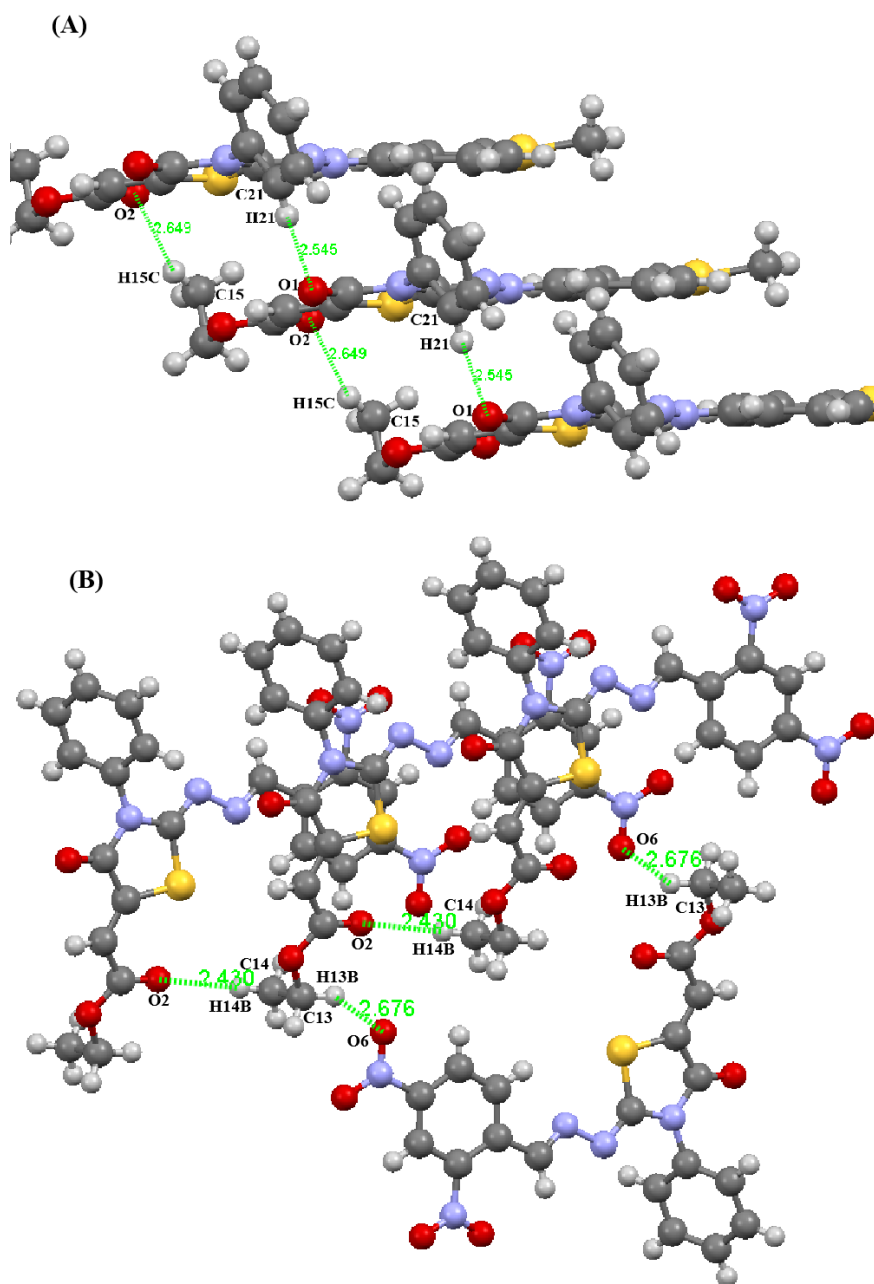


Figure IV-10 : Représentation des liaisons intermoléculaires dans le cristal de (A) EMBTh et (B) EN2Th.

IV.4.1.3 Empilement moléculaire cristallin

L'empilement moléculaire des composés étudiés repose sur des interactions intermoléculaires faibles principalement des liaisons hydrogène comme évoqué dans la section précédente. Dans leur état cristallisé, les structures moléculaires s'alignent de manière régulière. Les schémas d'empilement des molécules dans ces deux composés sont présentés dans la **Figure IV-11**.

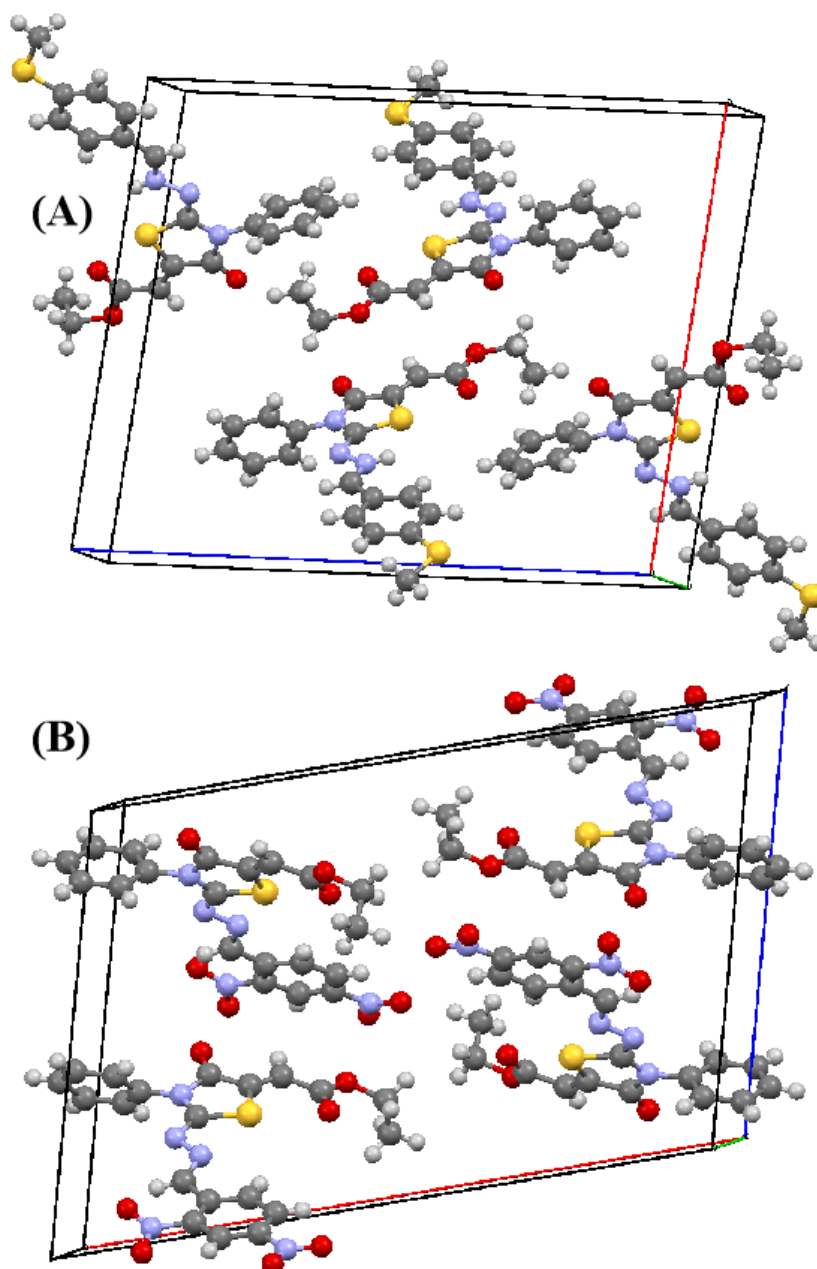


Figure IV-11 : Empilement moléculaire du cristal dans la maille élémentaire de (A) EMBTh et (B) EN2Th.

L'empilement moléculaire des composés EMBTh et EN2Th représenté dans la **Figure IV-11** met en évidence la présence de quatre molécules par maille pour chaque composé. Ces molécules sont disposées de manière centro-symétrique selon le groupe d'espace $P2_1/c$.

IV.5 Références bibliographiques

- [1] A. Benmohammed, O. Khoumeri, A. Djafri, T. Terme, and P. Vanelle, "Synthesis of Novel Highly Functionalized 4-Thiazolidinone Derivatives from 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones," *Molecules*, vol. 19, no. 3, pp. 3068–3083, Mar. 2014, doi: 10.3390/molecules19033068.
- [2] G. M. Sheldrick, "A short history of SHELX," *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, vol. 64, no. 1, pp. 112–122, Jan. 2008, doi: 10.1107/S0108767307043930.
- [3] L. J. Farrugia, "WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography," *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 32, no. 4, pp. 837–838, Aug. 1999, doi: 10.1107/S0021889899006020.
- [4] G. M. Sheldrick, "Crystal structure refinement with SHELXL," *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.*, vol. 71, no. 1, pp. 3–8, Jan. 2015, doi: 10.1107/S2053229614024218.
- [5] W. J. Hehre, *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, CA. Irvine, 2003.
- [6] Y. Shao *et al.*, "Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 8, no. 27, pp. 3172–3191, 2006, doi: 10.1039/B517914A.
- [7] P. Willoughby, S. Reisbick, and P. Willoughby, "Generation of Gaussian 09 Input Files for the Computation of ¹H and ¹³C NMR Chemical Shifts of Structures from a Spartan'14 Conformational Search," *Protoc. Exch.*, Apr. 2014, doi: 10.1038/protex.2014.015.
- [8] B. D. Yamina, B. Nourdine, B. Nadia, Y. Salem, C. Abdelkader, and Z. Abdelouahab, "X-ray structure and density functional theory investigations of 4-((2R)-2-(3,4-dibromophenyl)-1-fluoro cyclopropyl)-N-(o-tolyl)benzamide compound," *Jiegou Huaxue*, vol. 39, no. 9, pp. 1601–1614, 2020, doi: 10.14102/j.cnki.0254.5861.2011.2641.
- [9] S. Yahiaoui *et al.*, "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.*, vol. 1177, pp. 186–192, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.09.052.
- [10] M. H. M. Belhachemi *et al.*, “Synthesis, structural determination, molecular docking and biological activity of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione,” *J.Mol.Struct.*, vol.1265,p.133342,Oct. 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133342.
- [11] Y. Megrouss *et al.*, “Synthesis,X-Ray Structure Determination and Related Physical Properties of Thiazolidinone Derivative by DFT Quantum Chemical Method,” *Acta Chim. Slov.*, vol. 66, no. 2, pp. 490–500, Jun. 2019, doi: 10.17344/acsi.2019.5066.
- [12] R. I. Bahoussi, A. Djafri, A. Chouaih, A. Djafri, and F. Hamzaoui, “Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of ethyl 2-{{4-ethyl-5-(quinolin-8-yloxymethyl)-4 H -1,2,4-triazol-3-yl}sulfanyl}acetate,” *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 73, no. 2, pp. 173–176, Feb. 2017, doi: 10.1107/S205698901700041X.
- [13] O. Kourat *et al.*, “Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, spectral characterization, reduced density gradient and nonlinear optical investigation on (E)-N’-(4-nitrobenzylidene)-2-(quinolin-8-yloxy) acetohydrazide monohydrate: A combined experimental and D,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1222, p. 128952, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128952.
- [14] N. E. H. Belkafouf *et al.*, “Synthesis, PXRD structural determination, Hirshfeld surface analysis and DFT/TD-DFT investigation of 3N-ethyl-2N’-(2-ethylphenylimino)thiazolidin-4-one,” *J.Mol. Struct.*, vol. 1189, pp. 8–20, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.04.028.
- [15] M. Saidj *et al.*, “Molecular Structure, Experimental and Theoretical Vibrational Spectroscopy,(HOMO-LUMO, NBO) Investigation, (RDG, AIM) Analysis, (MEP, NLO) Study and Molecular Docking of Ethyl-2-{{4-Ethyl-5-(Quinolin-8-yloxyMethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-yl}Sulfanyl}Acetat,” *Polycycl.Aromat. Compd.*, vol. 43, no. 3, pp. 2152–2176, Mar. 2023, doi: 10.1080/10406638.2022.2039238.

Chapitre V
Propriétés structurales et
électroniques

V Chapitre : Propriétés structurales et électroniques

V.1 Introduction

Après avoir pu déterminer expérimentalement et théoriquement la structure cristalline de ces deux molécules étudiées, il est préférable de compléter leurs identifications tout en étudiant leurs différentes propriétés dans le but de prédire de futures applications appropriées à ces deux composés. C'est pourquoi nous avons élaboré ce chapitre qui sera divisé en deux parties.

La première partie consistera à étudier tous les types d'interactions intermoléculaires et intramoléculaires présentes dans ces deux molécules. Tout cela sera obtenu en combinant les résultats de l'analyse de la surface de Hirshfeld et les résultats de l'analyse NCI-RDG.

Dans la seconde partie du chapitre nous procéderons à l'étude des différentes propriétés électroniques telles que les orbitales moléculaires frontières (HOMO-LUMO), les descripteurs de réactivité chimique globale (GCRD) et le potentiel électrostatique moléculaire Interactions intermoléculaires

V.2 Analyse de surface Hirshfeld des deux molécules (EMBTh et EN2Th)

L'analyse de la surface de Hirshfeld (HS) est une méthode utilisée pour caractériser la distribution des charges dans une surface moléculaires. Cette approche permet de comprendre les interactions moléculaires, les propriétés de surface et la réactivité chimique. Elle utilise une fonction de référence décrivant la distribution des charges électroniques d'une molécule isolée et la compare à la distribution réelle des charges de la molécule étudiée [1].

La visualisation HS implique des distances de contact normalisées (d_{norm}) qui prennent en compte les rayons de van der Waals (vdW) des atomes impliqués dans l'analyse. Les distances entre la surface et les noyaux atomiques les plus proches à l'intérieur (d_i) et à l'extérieur (d_e) sont normalisées comme suit [2]:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (\text{Eq. V. 1})$$

où d_i et d_e représentent les distances entre la surface de Hirshfeld et les atomes internes et externes les plus proches, respectivement [3].

Dans la cartographie de la surface HS les interactions intermoléculaires sont représentées à l'aide des couleurs rouge, blanc et bleue. Les régions rouges indiquent de fortes interactions intermoléculaires où les distances de contact sont plus courtes que la somme des rayons vdW, tandis que les régions blanches représentent des interactions proches de la somme des rayons vdW et les régions bleues représentent des interactions plus longues que la somme des rayons vdW [4].

Les deux **Figure V-1** et **Figure V-2** illustrent la surface de Hirshfeld cartographiée selon d_{norm} . Pour les deux molécules de fortes liaisons hydrogène sont évidentes. Le EMBTh présente deux interactions $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ avec une distance (d_e+d_i) de $2,41\text{\AA}$ et une interaction $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ à environ $2,71\text{\AA}$. Cependant, Le EN2Th présente quatre interactions $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ avec des distances (d_e+d_i) de : 1,56, 1,63, 1,80 et 2,41.

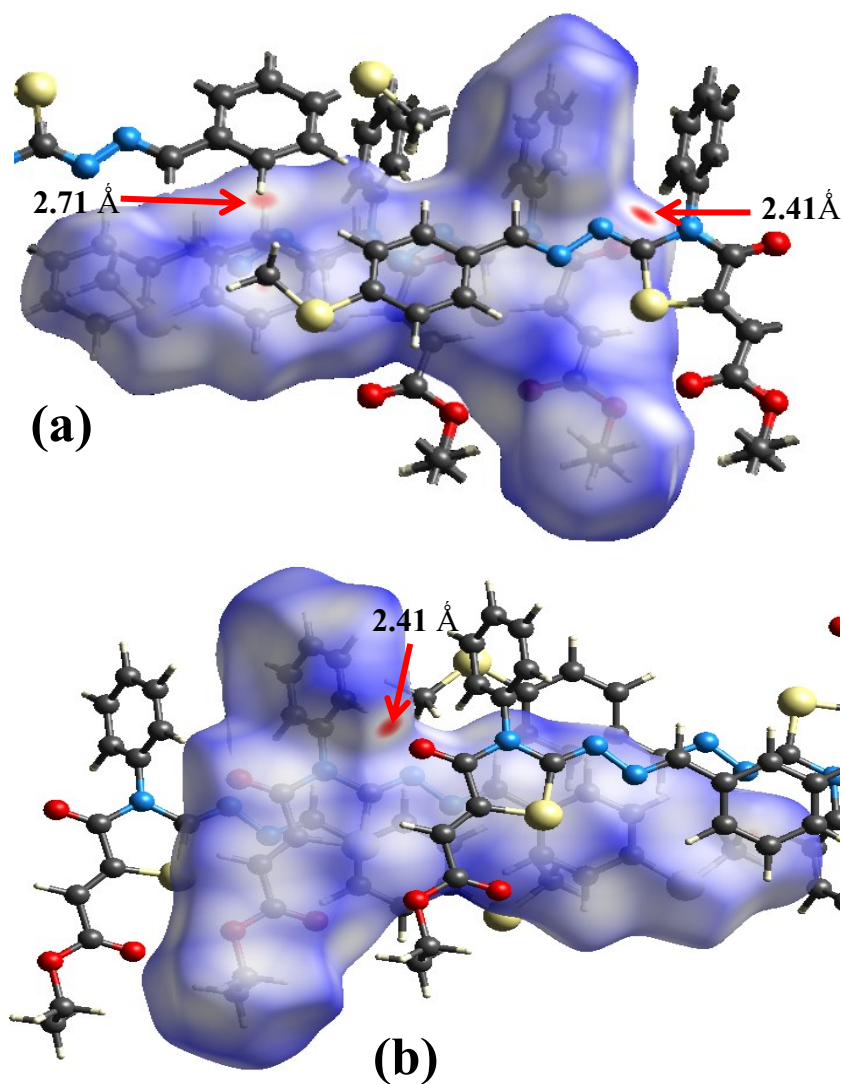


Figure V-1 : Surface cartographiée Hirshfeld selon pour l'EMBTh.

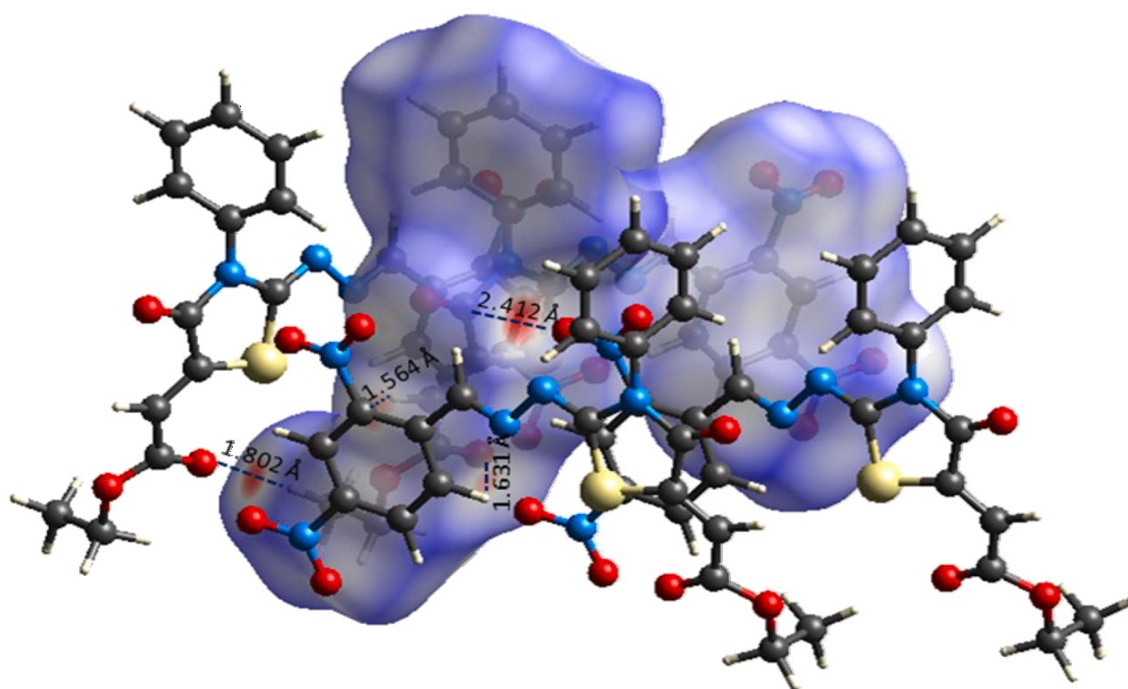


Figure V-2 : Surface cartographiée Hirshfeld pour l'EN2Th.

V.2.1 Tracé de l'empreinte digitale et contributions d'interaction

Les **Figure V-3** et **Figure V-4** présentent l'analyse quantitative des interactions illustrée par les empreintes 2D de la surface Hirshfeld. L'empreinte digitale du EMBTh a révélé une dominance des liaisons hydrogène avec une contribution totale de 89,3%, suivies par des liaisons impliquant l'atome C qui sont principalement C...N/ N...C, C...O/ O...C et C...C avec une contribution totale d'environ 9,1%. Pour les autres liaisons représentées sur le graphique, leur taux de contribution ne dépasse pas 1,6 %.

Par contre l'empreinte digitale du EN2Th a révélé aussi une dominance des liaisons hydrogène avec une contribution totale de 75,5%, suivies par des liaisons impliquant l'atome O qui sont principalement O...C/ C...O, O...N/ N...O, O...S/ S...O, et O...O avec une contribution totale d'environ 16,2%. Pour les autres liaisons représentées sur le graphique impliquant l'atome C leur taux de contribution ne dépasse pas 4,4 %.

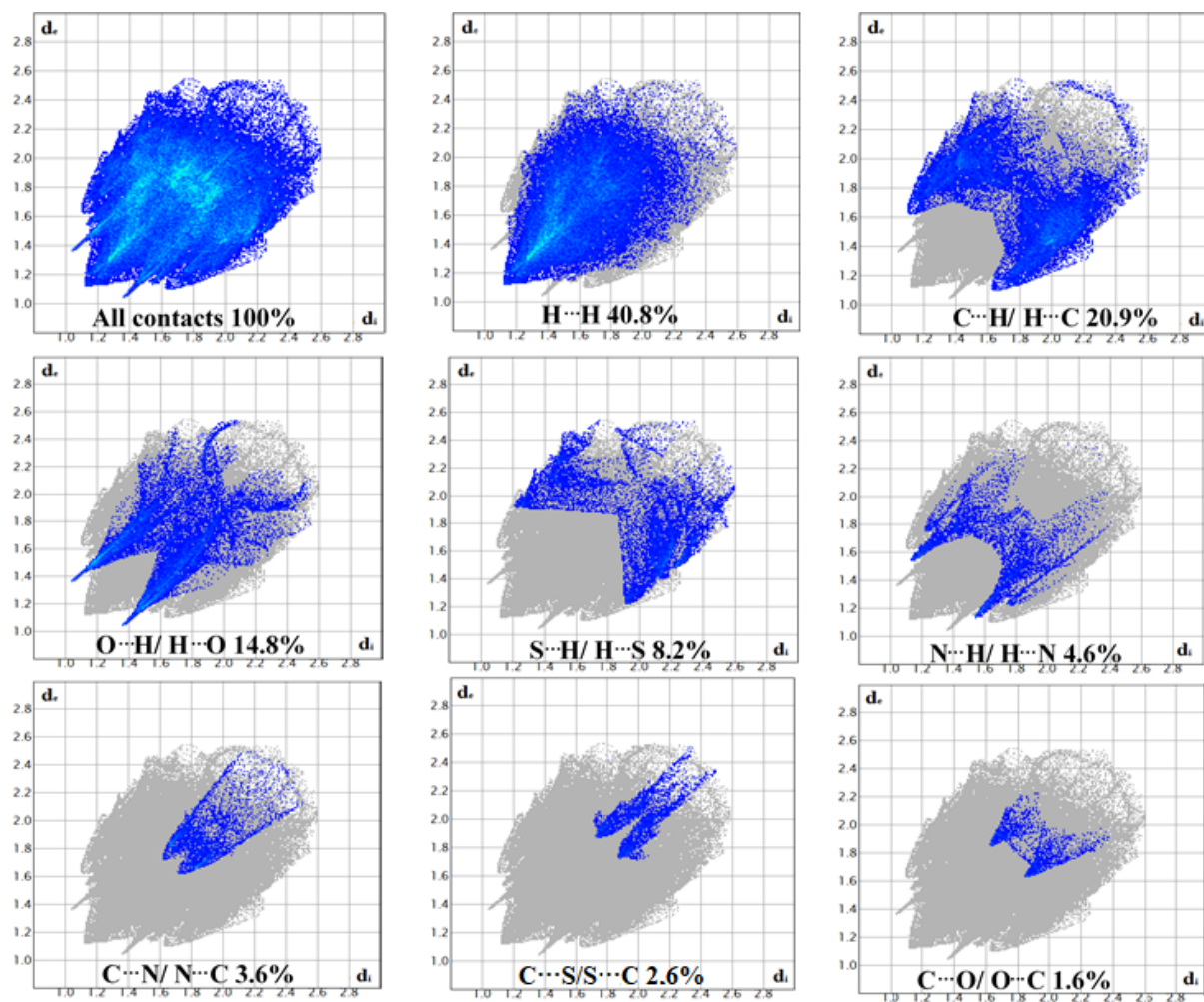


Figure V-3 : Empreintes 2D de l'EMBTh montrant la contribution individuelle de chaque interaction à la surface totale de Hirshfeld.

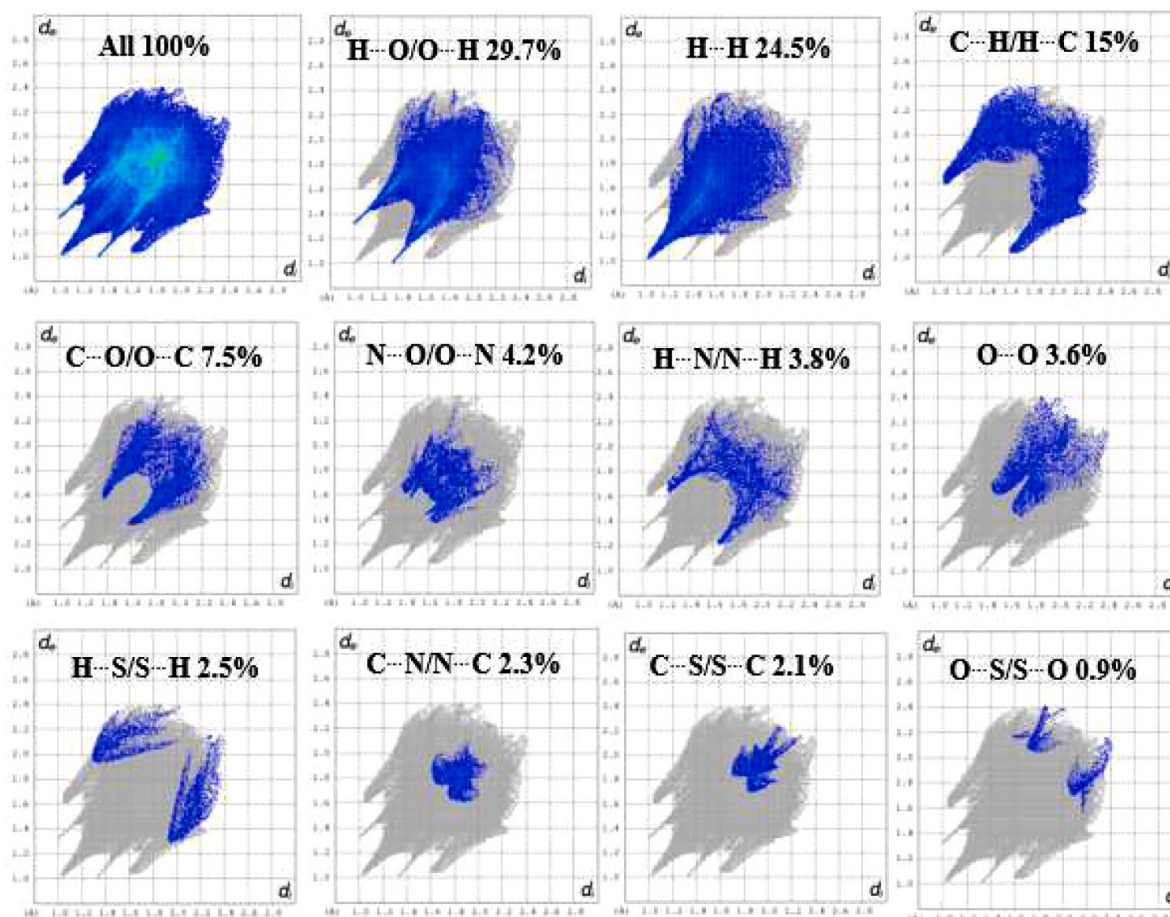


Figure V-4 : Empreintes 2D de l'EN2Th montrant la contribution individuelle de chaque interaction à la surface totale de Hirshfeld.

V.2.2 Indice de forme et analyse de la courbure

Les diagrammes index de forme et courbure fournissent des informations supplémentaires sur la morphologie moléculaire en fonction de la distribution électronique. Dans ces diagrammes, les zones colorées en bleu correspondent à des régions convexes, où la concentration électronique est relativement faible suggérant des surfaces qui se projettent vers l'extérieur. À l'inverse, les zones colorées en rouge indiquent des régions concaves, où la densité électronique est plus concentrée ce qui traduit une courbure vers l'intérieur. Les diagrammes dans les **Figure V-5** et **Figure V-6** met en évidence des régions convexes en bleu et des zones concaves en rouge. L'agencement de triangles adjacents un bleu et l'autre rouge indique la présence potentielle de liaisons π - π . De plus les bords bleus des diagrammes de courbure suggèrent un empilement plan π - π entre les molécules voisines [5].

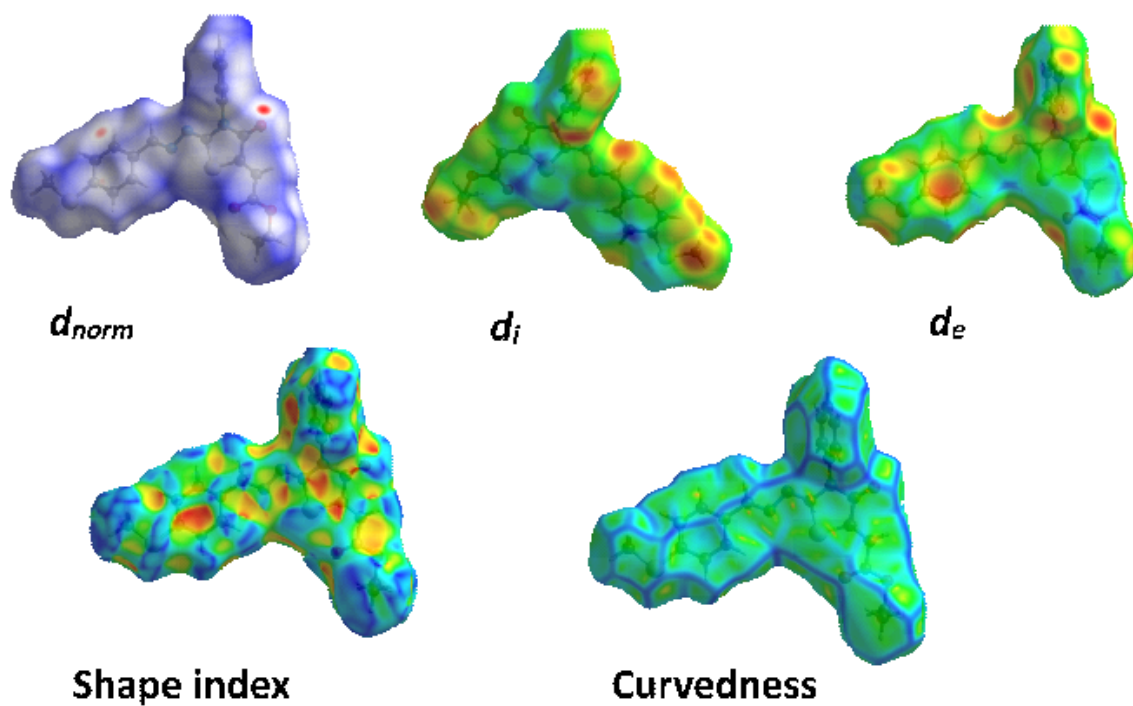


Figure V-5 : Surface Hirshfeld du EMBTh avec d_i , d_e , d_{norm} , index de forme et courbure.

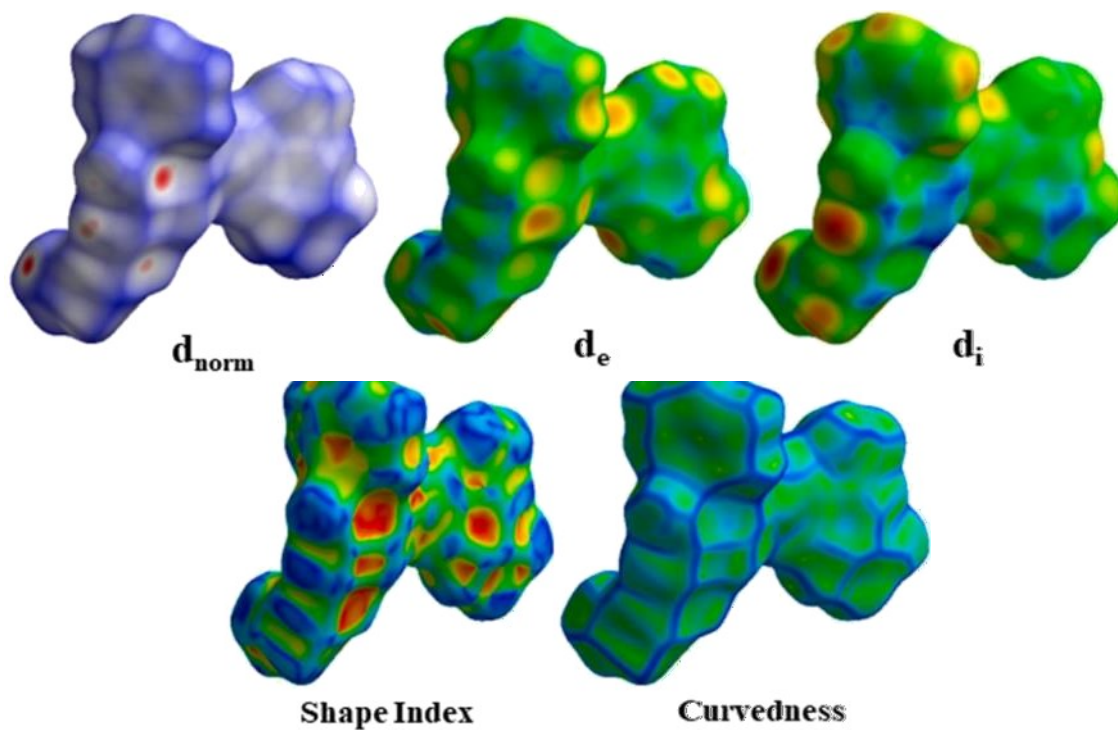


Figure V-6 : Surface Hirshfeld du EN2Th avec d_i , d_e , d_{norm} , indice de forme, courbure.

V.3 Analyse RDG-NCI des molécules EMBTh et EN2Th

La méthode des interactions non covalentes (NCI), basée sur l'approche du gradient de densité réduite (RDG) développée par Johnson et al [3], est une technique pour analyser les interactions intermoléculaires. Cette technique permet de visualiser graphiquement les interactions fortes et faibles en quantifiant la densité électronique autour de la molécule en fonction du gradient selon la loi ci-dessous [6] :

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

Pour différencier les interactions fortes et faibles, le signe de la deuxième valeur propre de la matrice Hessienne multipliée par la densité est utilisé. Si le signe de $(\lambda_2) \rho$ est < 0 , cela indique une interaction attractive tandis que le signe de $(\lambda_2) \rho > 0$ indique une interaction répulsive, les valeurs de $(\lambda_2) \rho$ proches de zéro reflètent une interaction faible de van der Waals [7].

Dans cette étude, les diagrammes de dispersion RDG ont été obtenus à l'aide du logiciel Multiwfn [8], tandis que les isosurfaces 3D ont été visualisées à l'aide du logiciel VMD [9]. La valeur de l'isosurface a été fixée à 0,5, avec une plage d'isosurface RDG comprise entre -0,035 et 0,02 a.u. pour l'EMBTh et -0,04 à 0,02 a.u. pour l'EN2Th.

Les pics observés dans les diagrammes de dispersion RDG sont divisés en trois régions en fonction des valeurs du signe $(\lambda_2) \rho$. La région colorée en bleu reflète des interactions fortement attractives correspondant à des liaisons hydrogène fortes et la couleur rouge correspond à des interactions fortement répulsives (effet stérique) tandis que la région colorée en vert est associée à des interactions faibles telles que les interactions de van der Waals.

Les figures IV.7 et IV.8 montrent que l'EMBTh et l'EN2Th présentent un certain nombre de taches vertes et rouges, les taches rouges sont observées au milieu des anneaux aromatiques et également entre les atomes électronégatifs adjacents, ce qui indique un effet stérique dû à de fortes répulsions, tandis que les taches vertes identifient les régions de faibles interactions de van der Waals observées entre l'atome d'oxygène et l'atome d'hydrogène (O -H). Dans les mêmes figures, les régions contenant à la fois des interactions de van der Waals faibles et des interactions répulsives sont présentées par une seule tache contenant deux couleurs, le rouge et le vert ce qui indique la présence de

régions faiblement répulsives avec de faibles densités d'électrons. Cependant, l'absence de couleur bleue pour les deux molécules indique l'absence d'interactions attractives fortes qui sont généralement associées aux liaisons hydrogène fortes [10,11]

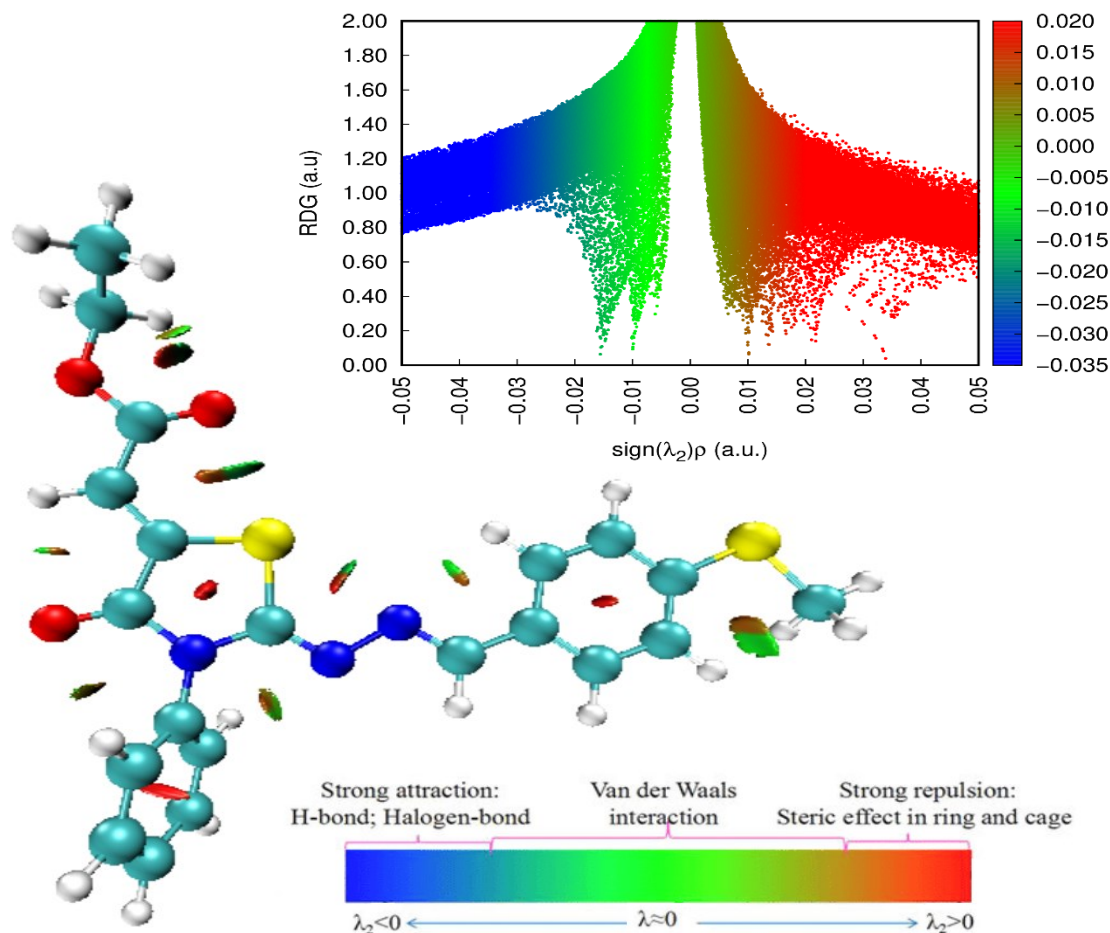


Figure V-7 : Diagrammes de dispersion RDG et structure 2D montrant les interactions faibles et fortes pour EMBTh.

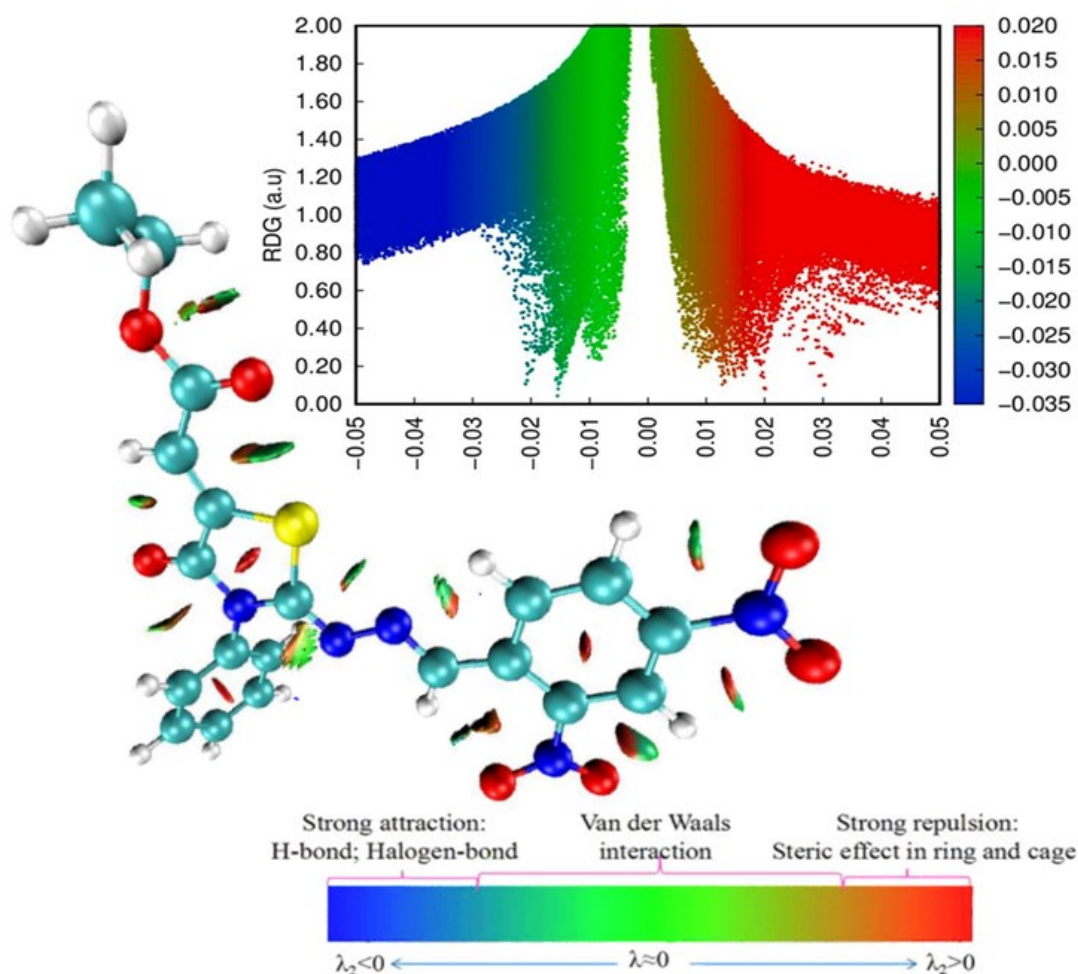


Figure V-8 : Diagrammes de dispersion 2D-RDG décrivant les interactions non liées de EN2Th.

V.4 Gap énergétique et les descripteurs globaux de la réactivité chimique (DGRC) :

L'analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO) et des descripteurs globaux de réactivité chimique (DGCR) offre un aperçu sur la stabilité cinétique et sur la réactivité chimique des molécules [12]. Nous examinons ici les deux molécules EMBTh et EN2Th en nous concentrant sur leurs caractéristiques HOMO-LUMO et les paramètres de réactivité associés afin de fournir une interprétation sur leurs propriétés électroniques et leur comportement chimique [13].

V.4.1 Analyse HOMO-LUMO

La plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) permettent de déterminer le comportement électronique des

molécules. L'EMBTh et l'EN2Th présentent tous deux des caractéristiques qui mettent en évidence leur stabilité et leur réactivité, bien qu'avec des différences distinctes [14,15].

Pour l'EMBTh, le niveau d'énergie HOMO a été calculé à -5,8 eV et le niveau d'énergie LUMO à -2,5 eV, ce qui donne un écart d'énergie HOMO-LUMO (ΔE) de 3,3 eV comme il est indiqué dans la **Figure V-9**. Cet écart d'énergie important suggère une stabilité cinétique, indiquant que la molécule est moins susceptible de subir des transitions électroniques spontanément [16]. En revanche, EN2Th présente une énergie HOMO de -7,01 eV et une énergie LUMO de -3,90 eV, avec un écart énergétique correspondant de 3,11 eV comme il est indiqué dans la **Figure V-10**. Cet écart énergétique légèrement plus étroit suggère que l'EN2Th pourrait être légèrement plus réactif que l'EMBTh. La densité électronique dans l'orbitale HOMO est principalement située dans les fragments phényl thiazolidinone, et méthylène hydrazine pour les deux molécules, tandis que pour l'orbitale LUMO la densité électronique se déplace vers le fragment acrylate d'éthyle dans le cas du EMBTh et vers la fraction dinitrobenzène dans le cas du EN2Th. Cette différence s'explique en fonction de la fraction la plus électro-négative de chaque molécule.

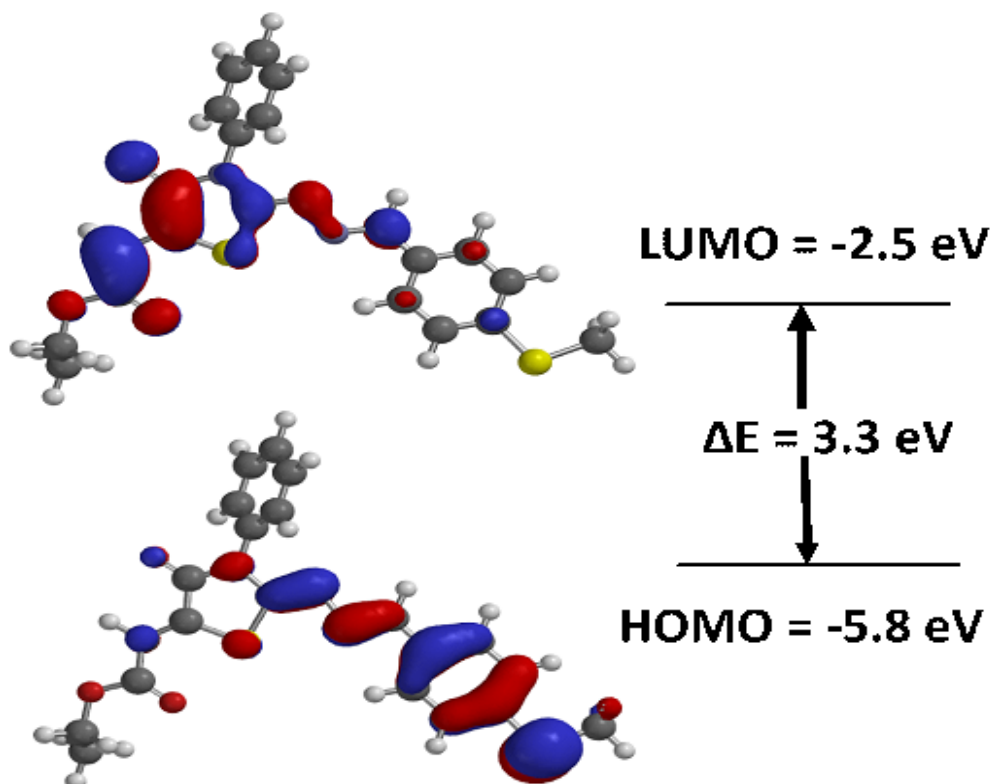


Figure V-9 : Le diagramme HOMO-LUMO de l'EMBTh.

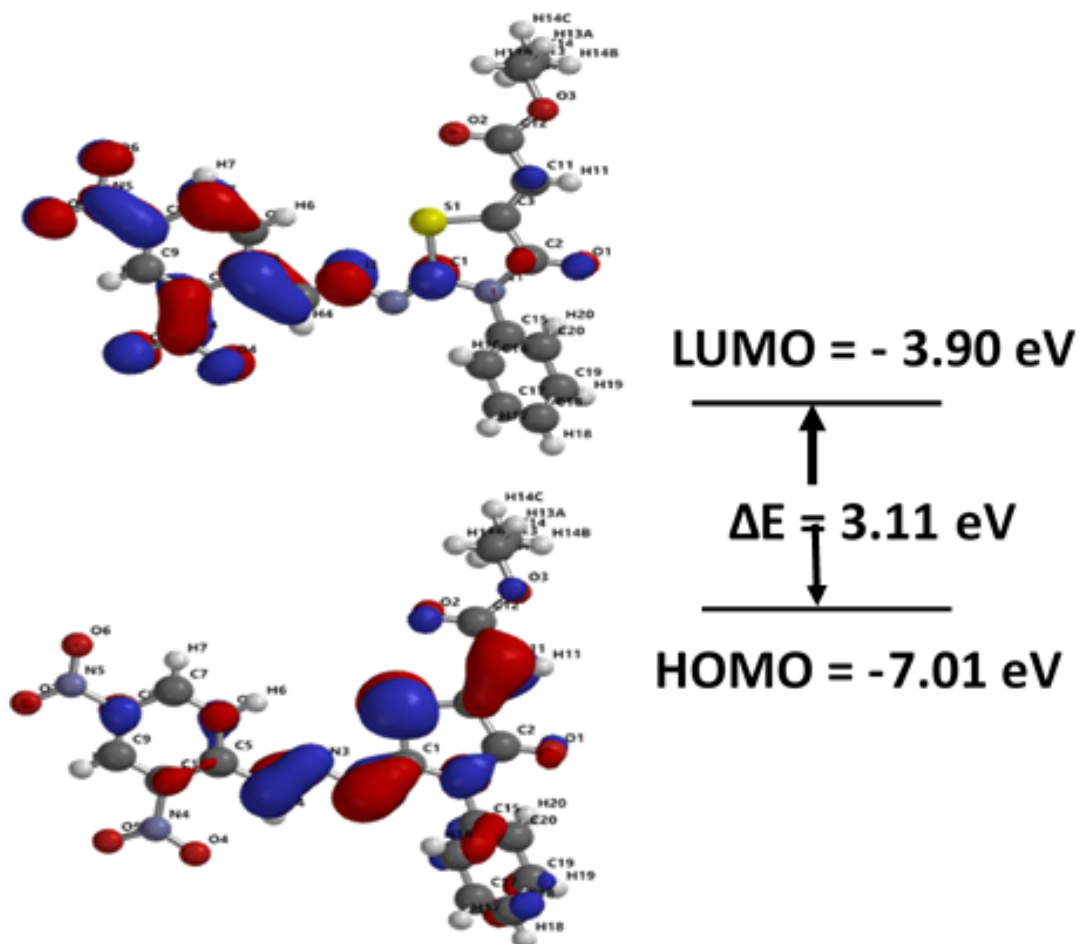


Figure V-10 : Le diagramme HOMO-LUMO de EN2Th.

V.4.2 Analyse des descripteurs de réactivité chimique globale (GCRD)

Les paramètres GCRD fournissent des indications sur la stabilité moléculaire, les capacités de don et d'acceptation d'électrons et la réactivité globale. Avant même que la réaction ne se produise, ces descripteurs sont utilisés pour comprendre les propriétés chimiques des molécules [17,18]. Ces descripteurs ont été calculés à partir des valeurs précédemment obtenues pour l'HOMO et LUMO. Les résultats des calculs pour les deux molécules sont présentés dans le **Tableau V-1**. Les équations utilisées pour ces calculs sont les suivantes [19] :

$$I_p = -E_{HOMO} \quad (\text{Eq. V.3})$$

$$E_A = -E_{LUMO} \quad (\text{Eq. V.4})$$

$$\chi = -\frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (\text{Eq. V.5})$$

$$P = \frac{1}{2}(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{Eq. V.6})$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{Eq. V.7})$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{Eq. V.8})$$

$$\omega = \frac{P^2}{2\eta} \quad (\text{Eq. V.9})$$

Pour l'EMBTh, le potentiel chimique (P) est de -4,15 eV, ce qui suggère une tendance modérée à donner des électrons. La molécule présente une dureté chimique (η) de 1,65 eV et une douceur (S) de 0,606 eV, ce qui indique une réactivité et une stabilité modérées. Aussi, l'indice d'électrophilie (ω) de 5,22 eV révèle une forte tendance à agir comme centre électrophile dans les réactions chimiques.

Pour EN2Th, la valeur du potentiel chimique est légèrement plus négative (-5,46 eV), ce qui indique une plus forte tendance à donner des électrons par rapport à EMBTh. La dureté chimique est de 1,56 eV, ce qui témoigne d'une grande stabilité. L'indice d'électrophilie est calculé comme étant de 9,57 eV, ce qui implique que EN2Th présente également un caractère électrophile notable, supérieur à celui de l'EMBTh.

Lorsque l'on analyse les deux molécules ensemble, l'EMBTh semble présenter un écart d'énergie HOMO-LUMO légèrement plus élevé ce qui suggère une plus grande stabilité cinétique que l'EN2Th. Toutefois l'EN2Th présente un potentiel de libération d'électrons plus élevé en raison de ses valeurs de potentiel chimique plus négatives. Les deux molécules présentent un caractère électrophile significatif, bien que l'EN2Th ait une tendance légèrement plus forte à agir comme un centre électrophile d'après l'indice d'électrophilicité.

Tableau V-1 : Descripteurs de réactivité globale calculés (eV) pour les deux molécules EMBTh et EN2Th.

Parameters	EMBTh	EN2Th
E_{HOMO} (eV)	-5,80	-7,01
E_{LUMO} (eV)	-2,50	-3,90
$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (eV)	3,30	3,11
I_p (eV)	5,80	7,01
E_A (eV)	2,50	3,90
χ (eV)	4,15	5,46
P (eV)	-4,15	-5,46
η (eV)	1,65	1,56
S (eV)	0,61	0,32
ω (eV)	5,22	9,57

V.5 Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) nous permet de visualiser la relation entre la densité électronique et la réactivité chimique. Il permet d'identifier les régions d'une molécule qui sont sujettes à des attaques électrophiles ou nucléophiles et aide à prédire les interactions de liaison hydrogène de manière que les zones à potentiel électrostatique négatif sont plus sensibles aux attaques électrophiles, car elles attirent des réactifs chargés positivement. Inversement, les régions à potentiel électrostatique positif favorisent les interactions nucléophiles en attirant des réactifs chargés négativement [20].

Dans cette étude, l'analyse MEP des deux molécules EMBTh et EN2Th ont été réalisées en utilisant la méthode de calcul B3LYP/6-311G++(d,p) pour prévoir les sites réactifs au sein de la structure moléculaire.

Dans cette analyse, la carte du potentiel électrostatique a été générée à l'aide d'un gradient de couleur allant de -0,05807 u.a à +0,05807 u.a pour la molécule EMBTh et de -0,04524 à +0,04524 u.a pour la molécule EN2Th. Ces variations de couleur du rouge foncé indiquant le potentiel le plus négatif vers du bleu foncé indiquant le potentiel le plus positif permettent de visualiser la distribution de la densité électronique et d'identifier les sites réactifs sur la surface moléculaire [21].

L'analyse MEP de EMBTh et EN2Th illustré dans la **Figure V-11** et la **Figure V-12** respectivement met en évidence des régions distinctes associées à des comportements chimiques spécifiques :

Régions électrophiles (zones de potentiel négatif) sont représentées en rouge et en jaune sur la carte MEP, ces zones sont à forte densité d'électrons susceptibles d'attirer les électrophiles. Pour l'EN2Th et l'EMBTh respectivement, les zones de potentiel négatif les plus importantes sont situées sur les atomes d'oxygène des groupes nitro (O4, O5, O6, O7) et des groupes carbonyles (O1, O2). Ces sites sont particulièrement sensibles aux attaques électrophiles en raison de leur forte capacité à donner des électrons.

Les zones de potentiel électrostatique positif, représentées en bleu, indiquent les régions qui peuvent subir des attaques nucléophiles. Dans les deux composés EMBTh et EN2Th, ces régions sont principalement localisées autour des atomes d'hydrogène, ce qui suggère des sites potentiels de réactivité nucléophile, tels que les interactions de liaison hydrogène.

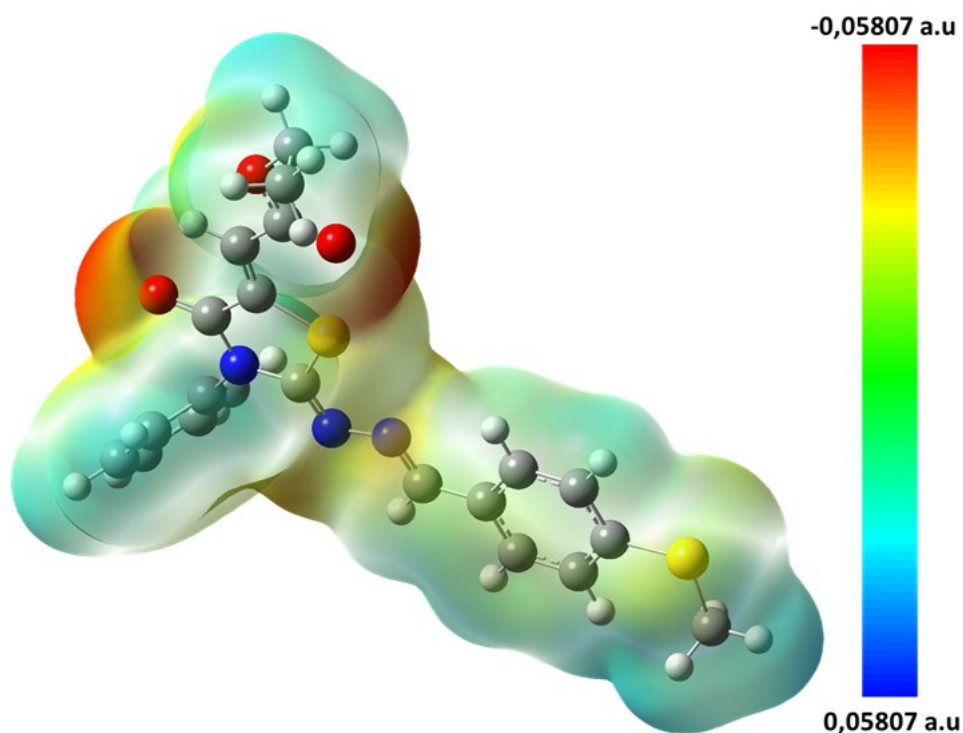


Figure V-11 : Carte de distribution du potentiel électrostatique pour EMBTh.

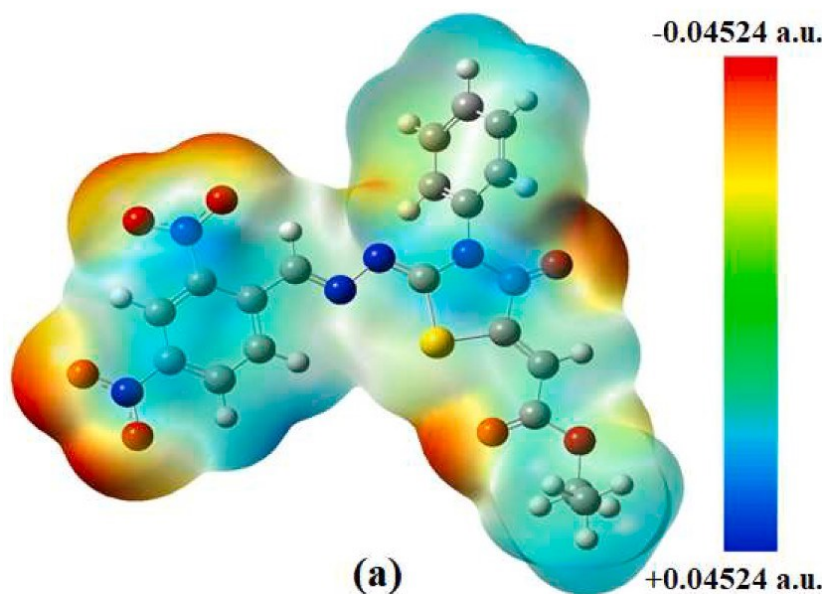


Figure V-12 : Carte de distribution du potentiel électrostatique pour EN2Th.

V.6 Conclusion

L'analyse de la surface de Hirshfeld confirme que les deux molécules présentent de fortes interactions intermoléculaires, en particulier des liaisons hydrogène. Les empreintes digitales mettent en évidence la contribution dominante des interactions H---O/O---H, avec des contributions supplémentaires de H---H, C---H et d'autres contacts faibles. La présence d'un empilement π - π confirme la stabilité moléculaire des structures cristallines. Ces résultats permettent de mieux comprendre les interactions moléculaires qui régissent l'empilement et la stabilité de ces composés.

L'analyse RDG-NCI démontre que l'EMBTh et l'EN2Th présentent des comportements d'interaction comparables, dominés par la répulsion stérique et de faibles interactions vdW. Cependant, EN2Th présente des interactions faibles supplémentaires impliquant des atomes d'oxygène du groupe nitro et des atomes d'hydrogène, ce qui suggère des différences structurelles mineures qui influencent son paysage d'interactions. Ces résultats donnent un aperçu précieux de la stabilité moléculaire et des caractéristiques d'interaction non covalente des deux molécules, et complètent les analyses structurales telles que les études HS et DRX.

Alors que l'EMBTh présente une plus grande stabilité cinétique et une plus grande tendance à accepter les électrons, l'EN2Th présente de meilleures capacités de libération

d'électrons avec une réactivité modérée. Ces différences pourraient influencer leur comportement respectif dans les réactions chimiques, l'EMBTh pouvant être préféré dans les environnements exigeant une grande stabilité, tandis que l'EN2Th pourrait être plus réactif dans les systèmes où les électrons sont acceptés.

La distribution des MEP de l'EN2Th fournit des indications précieuses sur sa réactivité et sur les sites potentiels d'interactions chimiques. Les atomes d'oxygène des groupes nitro et carbonyle apparaissent comme les sites les plus favorables aux attaques électrophiles en raison de leur forte densité électronique. En revanche, les atomes d'hydrogène présentent des régions à potentiel électrostatique positif, ce qui en fait des candidats probables pour les interactions nucléophiles.

Références bibliographiques

- [1] I.M. Walton, J.M. Cox, C.A. Benson, D. (Dan) G. Patel, Y.-S. Chen, J.B. Benedict, The role of atropisomers on the photo-reactivity and fatigue of diarylethene-based metal–organic frameworks, *New J. Chem.* 40 (2016) 101–106. <https://doi.org/10.1039/C5NJ01718A>.
- [2] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, *Chem. Commun.* (2007) 3814. <https://doi.org/10.1039/b704980c>.
- [3] Z.D. Benyahlou, F.T. Baara, S. Yahiaoui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface, energy framework, NCI-RDG, theoretical calculations and molecular docking of (Z)4,4'-bis[-3-N-ethyl-2-N'-(phenylimino) thiazolidin-4-one] methane, *J. Mol. Struct.* 1277 (2023) 134781. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134781>.
- [4] N. Boukabcha, A. Benmohammed, M.H.M. Belhachemi, M. Goudjil, S. Yahiaoui, Y. Megrouss, A. Djafri, N. Khelloul, Z.D. Benyahlou, A. Djafri, A. Chouaih, Spectral investigation, TD-DFT study, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, HOMO-LUMO, chemical reactivity and NLO properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione, *J. Mol. Struct.* 1285 (2023) 135492. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135492>.
- [5] B. Dutta, R. Purkait, S. Bhunia, S. Khan, C. Sinha, M.H. Mir, Selective detection of trinitrophenol by a Cd(II)-based coordination compound, *RSC Adv.* 9 (2019) 38718–38723. <https://doi.org/10.1039/C9RA08614E>.
- [6] 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>.
- [7] M. Saidj, A. Djafri, R. Rahmani, N.E.H. Belkafouf, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, Molecular Structure, Experimental and Theoretical Vibrational Spectroscopy, (HOMO-LUMO, NBO) Investigation, (RDG, AIM) Analysis, (MEP, NLO) Study and Molecular Docking of Ethyl-2-[[4-Ethyl-5-(Quinolin-8-yloxyMethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-yl] Sulfanyl] Acetat, *Polycycl. Aromat.*

- Compd. 43 (2023) 2152–2176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2039238>.
- [8] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [9] 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).
- [10] N. Shanmugapriya, V. Balachandran, B. Revathi, B. Narayana, V. V. Salian, K. Vanasundari, C. Sivakumar, Quantum chemical calculation, performance of selective antimicrobial activity using molecular docking analysis, RDG and experimental (FT-IR, FT-Raman) investigation of 4-[2-[3-(4-chlorophenyl)-5-(4-propan-2-yl) phenyl)-4, 5-dihydro- 1H- pyrazol-1-yl]-4-o, *Heliyon.* 7 (2021) e07634. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07634>.
- [11] P. Wu, R. Chaudret, X. Hu, W. Yang, Noncovalent Interaction Analysis in Fluctuating Environments, *J. Chem. Theory Comput.* 9 (2013) 2226–2234. <https://doi.org/10.1021/ct4001087>.
- [12] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, 1982nd ed., Wiley & Sons, London, 1976.
- [13] K. Fukui, Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions, *Science* (80-.). 218 (1982) 747–754. <https://doi.org/10.1126/science.218.4574.747>.
- [14] N.D. Ojo, R.W. Krause, N.O. Obi-Egbedi, Electronic and nonlinear optical properties of 3-(((2-substituted-4-nitrophenyl)imino)methyl)phenol, *Comput. Theor. Chem.* 1192 (2020) 113050. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.113050>.
- [15] R.T. Rasheed, H.S. Mansoor, E. Yousif, THEORETICAL STUDY ON THE NITRATION OF O-PHENYLENEDIAMINE BY DENSITY FUNCTIONAL THEORY (DFT), *Yanbu J. Eng. Sci.* 9 (2025) 50–57. <https://doi.org/10.53370/001c.24228>.
- [16] Y. Megrouss, F.T. Baara, N. Boukabcha, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, A. Djafri, F. Hamzaoui, Synthesis, X-Ray Structure Determination and Related Physical Properties of Thiazolidinone Derivative by DFT Quantum Chemical Method, *Acta Chim. Slov.* 66 (2019) 490–500.

<https://doi.org/10.17344/acsi.2019.5066>.

- [17] A. Midoune, A. Messaoudi, DFT/TD-DFT computational study of the tetrathiafulvalene-1,3-benzothiazole molecule to highlight its structural, electronic, vibrational and non-linear optical properties, *Comptes Rendus. Chim.* 23 (2020) 143–158. <https://doi.org/10.5802/crchim.12>.
- [18] A. Ghomri, CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ CHIMIQUE A L'AIDE DE LA DFT CONCEPTUELLE. APPLICATIONS A LA CHIMIE HÉTÉROCYCLIQUE, Université de Tlemcen, 2012. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/2021>.
- [19] H.P. Gümüş, Ö. Tamer, D. Avcı, Y. Atalay, Quantum chemical calculations on the geometrical, conformational, spectroscopic and nonlinear optical parameters of 5-(2-Chloroethyl)-2,4-dichloro-6-methylpyrimidine, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 129 (2014) 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.03.031>.
- [20] F. Göde, S. Ünlü, Synthesis and characterization of CdS window layers for PbS thin film solar cells, *Mater. Sci. Semicond. Process.* 90 (2019) 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2018.10.011>.
- [21] G.L. Hofacker, Peter Politzer und Donald G. Truhlar: *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, Plenum Press, New York und London 1981. 472 Seiten, Preis: \$ 55.-, *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Phys. Chemie.* 86 (1982) 872–873. <https://doi.org/10.1002/bbpc.19820860925>.

Chapitre VI
Activité biologique

VI Chapitre : Activité biologique

VI.1 Introduction

Dans ce dernier chapitre, nous nous concentrons sur l'évaluation des composés EMBTh et EN2Th, en explorant leur potentiel dans deux domaines thérapeutiques : les maladies inflammatoires chroniques et les infections virales. Cette approche vise à répondre à des enjeux de santé publique où de nouveaux traitements plus efficaces et mieux tolérés restent envisageable.

Pour mener cette étude, deux axes méthodologiques ont été suivis. Le premier concerne l'analyse toxicologique, étape pour déterminer la sécurité d'utilisation des deux composés et pour identifier d'éventuelles limites à leur application. Le second repose sur des analyses de docking moléculaire permettant de modéliser leurs interactions avec les cibles biologiques envisagés dans les deux cadres thérapeutiques. Ces deux approches combinées fournissent d'une meilleure compréhension des propriétés biologiques des composés EMBTh et EN2Th, en vue d'ouvrir des perspectives pour leur exploration future.

VI.2 Évaluation toxicologique des composés EMBTh et EN2Th

Les outils in silico basés sur la similarité moléculaire permettent d'analyser les paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques des composés. Cette approche repose sur l'idée que des molécules présentant des structures similaires ont souvent des comportements biologiques comparables. Dans notre étude nous avons utilisé les plateformes ProTox-II et ADMETlab 3.0 qui exploitent des bases de données riches de milliers de molécules caractérisées afin de produire des prédictions fiables. Ces outils s'appuient sur l'analyse ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination, Toxicité) qui permet d'étudier de façon méthodique le comportement des composés dans l'organisme et prédire leurs interactions avec les systèmes biologiques comme les paramètres de la biodisponibilité orale et la toxicité spécifique (hépatotoxicité, mutagénicité, cytotoxicité) [1,2].

VI.3 Classification de la toxicité selon la dose létale médiane (LD50)

La toxicité aiguë d'une substance est généralement évaluée par sa dose létale médiane (LD50), qui représente la quantité de produit nécessaire pour entraîner la mort de 50 % d'une population exposée. Cette valeur, exprimée en milligrammes de substance par kilogramme de poids corporel (mg/kg), est un indicateur clé pour déterminer le danger potentiel d'un composé chimique [3].

En fonction de la LD50, les substances sont classées en différentes catégories de toxicité, selon la classification standard :

- Classe 1 : Extrêmement toxique → $LD50 < 5$ mg/kg
- Classe 2 : Très toxique → LD50 entre 5 et 50 mg/kg
- Classe 3 : Modérément toxique → LD50 entre 50 et 300 mg/kg
- Classe 4 : Légèrement toxique → LD50 entre 300 et 2000 mg/kg
- Classe 5 : Pratiquement non toxique → $LD50 > 2000$ mg/kg

Les analyses réalisées sur les composés EMBTh et EN2Th indiquent une valeur LD50 de 1000 mg/kg pour les deux composés. Cette valeur les place dans la classe 4 (légèrement toxique). Cette classification suggère que, bien qu'ils présentent une certaine toxicité, leur utilisation potentielle en tant qu'agents thérapeutiques demeure envisageable sous des conditions de dosage appropriées. En effet, une toxicité modérée est compatible avec de nombreux médicaments couramment utilisés, sous réserve d'une administration maîtrisée et d'une surveillance adéquate.

VI.4 Règles de Lipinski : Critères d'absorption orale

Les règles de Lipinski, également appelées la "règle des cinq", sont un ensemble de critères utilisés pour prédire si une molécule est susceptible d'être bien absorbée par voie orale. Ces règles permettent d'identifier les propriétés physico-chimiques favorisant la biodisponibilité d'un composé [4]. Elles reposent sur quatre paramètres fondamentaux :

- **Masse moléculaire ≤ 500 g/mol** : Les molécules de grande taille (> 500 g/mol) ont tendance à traverser difficilement les membranes biologiques, réduisant ainsi leur absorption intestinale.
- **Coefficient de partage $\text{Log P} \leq 5$** : Log P est une mesure de la lipophilie d'un composé. Une valeur trop élevée (> 5) indique une trop grande affinité pour les

lipides, ce qui peut entraîner une accumulation dans les membranes et limiter la solubilité dans l'eau, essentielle pour l'absorption. À l'inverse, une molécule trop hydrophile aurait du mal à traverser les membranes lipidiques.

- **Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (groupes OH ou NH) ≤ 5** : Un excès de donneurs de liaisons hydrogène augmente les interactions avec l'eau, rendant la diffusion à travers les membranes biologiques plus difficile.
- **Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (oxygènes et azotes) ≤ 10** : Une trop grande capacité à établir des liaisons hydrogène avec l'eau peut réduire la perméabilité membranaire, freinant ainsi l'absorption du médicament.

Ajoutant aux règles de Lipinski la surface polaire topologique (TPSA) qui représente la somme des surfaces accessibles des atomes oxygène, azote et de leurs hydrogènes attachés. Elle est exprimée en angstroms carrés (\AA^2) et permet d'affiner la prédiction de l'absorption et de la perméabilité des molécules.

- $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$ → Bonne perméabilité intestinale et absorption orale optimale.
- $TPSA > 140 \text{ \AA}^2$ → Perméabilité intestinale réduite, absorption limitée.
- $TPSA \leq 90 \text{ \AA}^2$ → Forte probabilité de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui est crucial pour les médicaments à action neurologique.

Le tableau ci-dessous représente les valeurs de l'évaluation des composés EMBTh et EN2Th selon la combinaison Lipinski et TPSA. Ces résultats suggèrent un bon potentiel de biodisponibilité orale pour les deux composés.

Tableau VI-1 : Classe de toxicité et règles de Lipinski pour EMBTh et EN2Th.

Toxicité	EMBTh	EN2Th
Classe de toxicité	4	4
LD50	1000 mg/kg	1000 mg/kg
Règle de Lipinski	0 violation	0 violation
Poids moléculaire	425.52	469.43
Nombre d'accepteurs d'hydrogène	8	11
Nombre de donneurs d'hydrogène	0	0
Surface polaire topologique TPSA	121.93	188.27
Coefficient de partage octanol/eau logP	4.39	4.53

VI.5 Élimination des Composés

VI.5.1 La Clairance Plasmatique (CL)

La Clairance Plasmatique (CL) est un paramètre en pharmacocinétique qui est défini comme le volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps et rapporté au poids corporel. Exprimée en mL/min/kg, elle permet d'évaluer l'efficacité des mécanismes d'élimination d'un composé médicamenteux. Elle résulte principalement de la contribution des organes responsables de l'élimination, notamment le foie et les reins. Le tableau ci-dessous représente une simple interprétation des valeurs de la clairance plasmatique [5].

Tableau VI-2 : Classification de la clairance plasmatique et interprétation.

Clairance plasmatique (mL/min/kg)	Interprétation	Implications cliniques
Clairance Élevée : > 15 mL/min/kg.	Élimination rapide, métabolisme hépatique et/ou excrétion rénale efficaces	Administration fréquente pour maintenir une concentration stable
Clairance Modérée : 5-15 mL/min/kg	Élimination équilibrée entre foie et reins	Administration à intervalles réguliers
Clairance Faible : < 5 mL/min/kg	Élimination lente, risque d'accumulation	Réduction de dose ou espacement des prises pour éviter la toxicité

Le composé EMBTh affiche une clairance de 5,515 mL/min/kg, suggérant une élimination plus rapidement, ce qui signifie qu'il s'accumule moins dans l'organisme et il peut nécessiter une prise plus fréquente pour maintenir son efficacité.

Le composé EN2Th affiche une clairance de 4,153 mL/min/kg, suggérant une élimination plus lente ce qui nécessite plus de précaution dans les doses afin d'éviter tout risque d'accumulation.

VI.5.1.1 Demi-vie Métabolique ($t_{1/2}$)

La demi-vie d'un composé correspond au temps nécessaire pour que sa concentration dans le corps soit réduite de moitié. Ce paramètre complémentaire à la clairance plasmatique renseigne sur la rapidité avec laquelle une substance est éliminée et sur la durée de ses effets.

Avec une demi-vie de 0,562 heures équivalent à 34 minutes, l'EMBTh présente une élimination rapide, ce qui signifie que le composé quitte la circulation sanguine en peu de temps. Par contre EN2Th a une demi-vie de 0.757 heures équivalent à 45 minutes ce qui signifie qu'il reste plus longtemps que l'EMBTh dans l'organisme.

VI.5.2 Les Paramètres de Toxicité

Le **Tableau VI-3** présente les paramètres de toxicité évalués pour les deux composés indiquent si le profil de toxicité est actif ou inactif sur une échelle de probabilité comprise entre 0 et 1. Autrement dit une prédiction active avec une probabilité proche de 1 exprime un haut risque de toxicité tandis qu'une prédiction inactive avec une probabilité proche de 1 classe le composé comme relativement non toxique.

L'analyse toxicologique réalisée avec Protox [6] suggère que le composé EMBTh présente un profil globalement rassurant dans la majorité des catégories évaluées. Parmi les dix indicateurs évalués sept dont l'hépatotoxicité, neurotoxicité, immunotoxicité, cytotoxicité et cardiotoxicité indiquent une absence de risque majeur avec des valeurs probabilités qui dépassent les 0,5. Cependant, trois domaines requièrent une attention particulière : la néphrotoxicité, la toxicité respiratoire et barrière hémato-encéphalique avec des probabilité comprise entre 0,52-0,67 ce qui présente un risque de toxicité à prendre en considération. Ces résultats, bien que globalement favorables, soulignent la nécessité d'approfondir des investigations sur la fonction rénale, pulmonaire et neurologique.

Par contre l'analyse toxicologique du composé EN2Th présente un profil de toxicité assez contrasté. Parmi les dix indicateurs évalués quatre sont prédit actifs dont la toxicité respiratoire, la cancérogénicité et la barrière hémato-encéphalique avec un risque modéré notant des probabilités comprises entre 0,52 et 0,63, cependant la cancérogénicité révèle un haut risque avec une probabilité de 0,81. Les autres évaluations restantes sont tous

rassurante montrant un profil inactif avec des probabilités de 0,5 jusqu'à 0,99 notant l'immunotoxicité, neurotoxicité, la cytotoxicité, ..., et la cardiotoxicité. Dans l'ensemble, même si plusieurs paramètres indiquent une bonne tolérance, la forte activité mutagène de EN2Th nécessite des études complémentaires pour évaluer précisément les risques associés.

Tableau VI-3 : Prédictions de toxicité pour EMBTh et EN2Th

Cible	Prédiction	Probabilité	Prédiction	Probabilité
	EMBTh	EMBTh	EN2Th	EN2Th
Hépatotoxicité	Inactif	0,56	Inactive	0,54
Neurotoxicité	Inactif	0,50	Inactive	0,79
Néphrotoxicité	Actif	0,52	Inactive	0,53
Toxicité respiratoire	Actif	0,66	Active	0,63
Cardiotoxicité	Inactif	0,74	Inactive	0,66
Cancérogénicité	Inactif	0,54	Active	0,57
Immunotoxicité	Inactif	0,99	Inactive	0,99
Mutagénicité	Inactif	0,54	Active	0,81
Cytotoxicité	Inactif	0,84	Inactive	0,61
Barrière BBB	Actif	0,67	Active	0,52

À l'issue de cette analyse, on a pu identifier les risques de toxicité associés à chaque composé, et il est établi que les deux molécule EMBTh et EN2Th peuvent être administrées par voie orale et elles peuvent être réduites voir éliminées du corps sans risque notable d'accumulation.

VI.6 Docking moléculaire

Le docking moléculaire ou amarrage moléculaire est une méthode de simulation qui permet d'étudier l'interaction entre une molécule, souvent un ligand tel qu'un médicament, et une protéine cible. L'objectif principal du docking est de prédire la manière dont le ligand se lie à un site actif de la protéine, ce qui peut permettre de modéliser les interactions essentielles dans divers processus biologiques. Ce processus

repose sur l'idée que la spécificité de la liaison entre un ligand et sa cible n'est pas le fruit du hasard, mais d'une complémentarité géométrique et énergétique.

En utilisant des algorithmes sophistiqués, le docking explore diverses positions, orientations et conformations possibles du ligand dans le site actif de la protéine et évalue l'affinité de la liaison par un score d'énergie souvent exprimé sous forme de score de docking. Un score plus bas ou plus négatif indique une interaction plus stable et forte entre les deux molécules, tandis qu'un score élevé suggère une affinité plus faible [7]. Cette méthode est un outil clé dans la conception de médicaments, car elle permet de prédire le potentiel thérapeutique de milliers de composés avant leur synthèse et leurs tests en laboratoire, ce qui accélère considérablement le processus de découverte de nouveaux médicaments. De plus, le docking moléculaire permet de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la biologie des systèmes et de la biologie structurale en identifiant les meilleures cibles pour une intervention thérapeutique et en optimisant les propriétés des ligands. Pour effectuer ces simulations, différents logiciels ont été utilisés, mentionnant AutoDock Vina, AutoDock Tools et Discovery Studio [8,9].

VI.6.1 Étape du docking moléculaire

Le docking moléculaire implique plusieurs étapes pour simuler les interactions entre un ligand et une protéine cible. Ces étapes comprennent la préparation des molécules, l'identification du site de liaison, et le calcul des interactions via le processus de docking.

VI.6.1.1 Choix de la protéine cible

Le choix de la protéine cible commence par le choix de l'activité biologique à cibler. Ce choix est souvent basé sur des études préalables qui ont identifié des protéines associées à des pathologies spécifiques, ou par l'utilisation de serveurs de prédiction qui s'appuient sur des bases de données contenant des informations sur des molécules et protéines connues. Ces serveurs fonctionnent généralement sur le principe de similitude moléculaire, qui suppose que des molécules ayant des structures similaires à celles d'un ligand connu pour interagir avec une cible donnée auront également des chances d'interagir avec cette même cible.

Dans notre étude, nous avons ciblé deux axes pathologique les maladies inflammatoires chroniques et les infections virales comme on a introduit au préalable.

VI.6.1.1 Dermatite atopique DA (l'eczéma)

L'inflammation est un mécanisme de défense vital pour la santé humaine. Il se manifeste par une réponse du système immunitaire impliquant plusieurs médiateurs dont les prostaglandines et les interleukines via les vaisseaux sanguins et le système lymphatique. Cette réponse a pour but de mettre en quarantaine ou même d'éliminer le facteur déclenchant, qui peut être une bactérie, un traumatisme, des toxines ou toute autre raison. Cependant, tout dysfonctionnement de ces cellules immunitaires peut conduire à une cascade de réponses immunitaires qui peuvent être associées à de nombreuses maladies, y compris les maladies inflammatoires chroniques, le cancer, les maladies auto-immunes...etc, ce qui explique l'immense intérêt et l'importance des agents anti-inflammatoires [10,11].

Malgré la disponibilité de traitements, les options actuelles présentent souvent des limites importantes, notamment en termes d'effets secondaires ou d'efficacité pour les formes graves, relevant ainsi le besoin médical d'agents anti-inflammatoires qui est loin d'être satisfait. Jusqu'à présent, la recherche et le développement dans ce domaine ont progressé dans le but d'obtenir un meilleur rapport efficacité/effet secondaire et des bénéfices thérapeutiques encore plus importants. Récemment, les scientifiques ont concentré leurs efforts sur les dérivés thiazoliques où plusieurs études ont été développées démontrant le potentiel des thiazoles en tant qu'agents anti-inflammatoires tels que la synthèse et l'évaluation de nouveaux dérivés de diphénylthiazole en tant qu'agents anti-inflammatoires potentiels[12–15].

L'eczéma, également connu sous le nom de dermatite atopique (DA), est une maladie inflammatoire de la peau dont la prévalence est d'environ 15 à 30 % chez les enfants et de 2 à 10 % chez les adultes. La dermatite atopique est plus fréquente dans les zones rurales que dans les zones urbaines en raison de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques qui jouent un rôle dans la pathogenèse. Elle se caractérise par un dysfonctionnement de la barrière cutanée, qui entraîne une réponse immunitaire inflammatoire à l'origine des démangeaisons et du grattage. En se grattant, la barrière cutanée est encore plus endommagée, ce qui provoque une réponse immunitaire plus

intense, et c'est le cercle vicieux dont souffrent les personnes atteintes d'eczéma [16]. La réponse immunitaire résultant de la dermatite atopique se produit dans la voie Th2, impliquant spécifiquement les cytokines IL-4 et IL-13, et par conséquent les interleukines IL-4, IL-13 et le récepteur α de l'interleukine IL-4 (IL-4R α) sont les cibles thérapeutiques de l'eczéma [17].



Figure VI-1 : Cycle de démangeaison et dégradation de la barrière cutanée dans la DA.

- **Mécanisme d'action**

Les cytokines IL-4 et IL-13 produites par les cellules Th2 jouent un rôle crucial dans la réponse inflammatoire de type 2 particulièrement dans des maladies comme la dermatite atopique. Elles se lient au récepteur IL-4R α qui est un récepteur commun aux deux cytokines. Lorsque le IL-4 et IL-13 se fixent sur IL-4R α cela déclenche une cascade de signaux intracellulaires qui activent les cellules T de type 2 (Th2), favorisent la production des IgE par les cellules B et stimulent la dégranulation des mastocytes et basophiles qui libèrent des substances inflammatoires. Cette activation des cellules Th2 amplifie la réponse inflammatoire créant un cercle vicieux où la production de cytokines comme IL-4 et IL-13 continue d'aggraver l'inflammation. En bloquant IL-4 et IL-4R α , on inhibe cette activation réduisant ainsi l'inflammation et les symptômes allergiques associés.

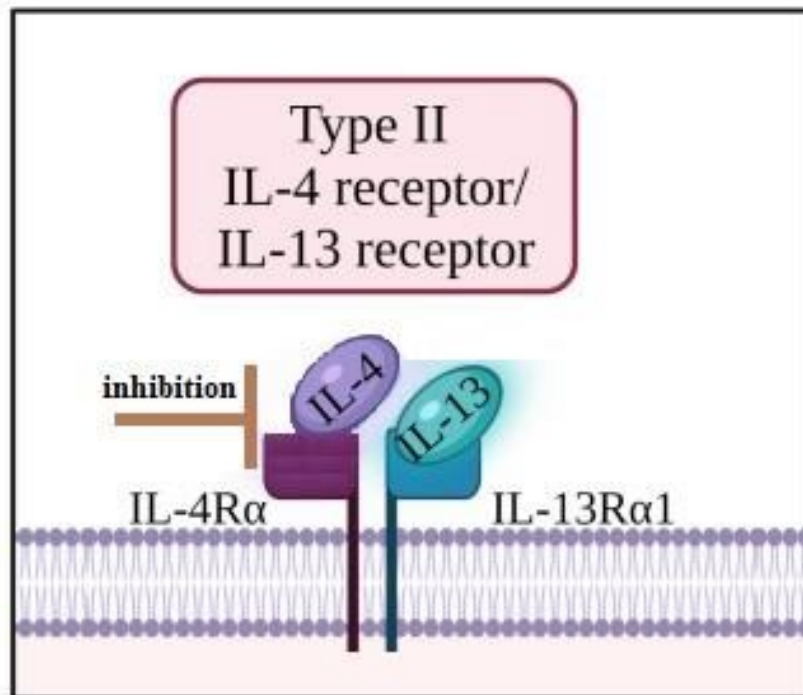


Figure VI-2: Inhibition de l'interaction IL-4/IL-4Rα.

VI.6.1.1.2 SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN responsable de la pandémie de COVID-19. Dans la recherche de traitements antiviraux certaines protéines virales essentielles à la survie et à la propagation du virus sont ciblées. Parmi celles-ci, la protéine Spike et la protéase Mpro sont des cibles majeures [18].

La protéine Spike permet au virus d'entrer dans les cellules humaines en se liant au récepteur ACE2 situé à la surface des cellules humaines principalement dans les poumons. Cette interaction favorise la fusion des membranes virale et cellulaire permettant ainsi au virus de libérer son génome dans la cellule hôte. Par contre la protéase Mpro (également appelée protéase principale) joue un rôle crucial dans la réplication du virus. Après que le virus ait pénétré dans la cellule et libéré son ARN celui-ci est traduit en polyprotéines, qui doivent être découpées en protéines fonctionnelles pour permettre la réplication du virus et c'est là que la protéase Mpro intervient. Elle clive les polyprotéines en protéines individuelles nécessaires à la production de nouveaux virions

ce qui permet au virus de se répliquer et de se propager à d'autres cellules ce qui fait de l'enzyme Mpro une cible intéressante [19].

▪ Mécanisme d'action

En ciblant la protéase Mpro (également appelée protéase principale) du SARS-CoV-2, notre composé s'associe de manière spécifique à cette enzyme, bloquant ainsi sa fonction essentielle dans le processus de répllication virale et puisque la protéase Mpro est responsable du clivage des polyprotéines virales produites lors de l'infection on va empêcher ce clivage, ce qui bloque la production des protéines virales nécessaires à la répllication. Cette étape est importante dans le cycle de vie du virus car sans la maturation de ces protéines virales le virus ne peut pas se répliquer et se propager dans l'hôte. Ainsi l'inhibition de Mpro constitue une approche thérapeutique potentielle pour freiner la répllication du SARS-CoV-2.

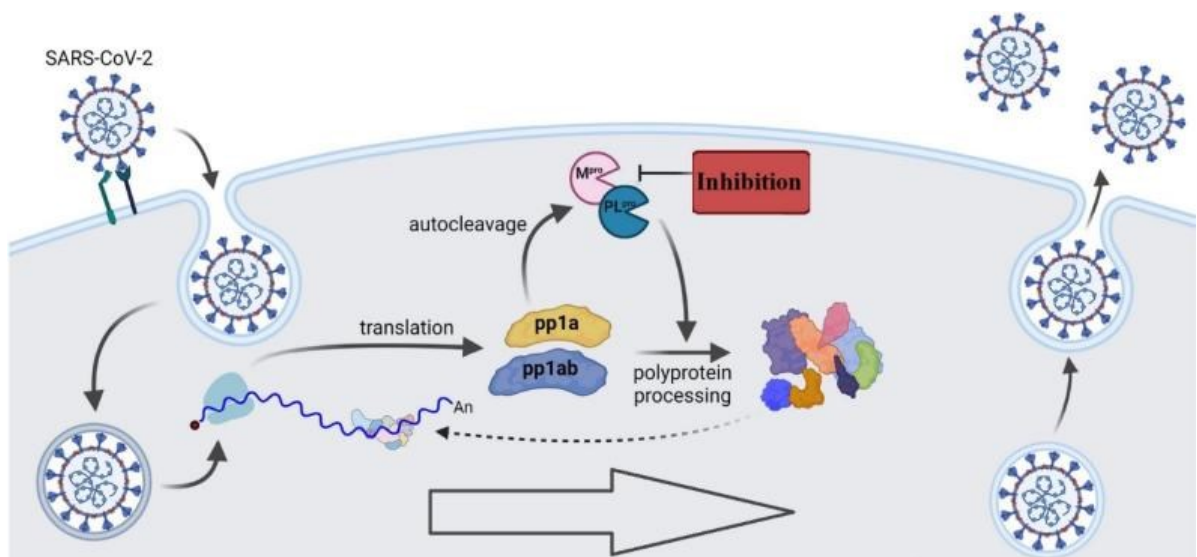


Figure VI-3: Blocage de la protéase Mpro pour interrompre la maturation virale.

VI.6.1.2 Préparation des ligands et des protéines cible

Après avoir cibler le IL4 et son récepteur IL-4R α dans l'eczéma et de l'enzyme Mpro dans le SARS-CoV-2 il est essentiel de disposer de modèles détaillés de ces protéines. Pour cela nous avons exploité la base de données RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) qui constitue une ressource de référence en biologie structurale [20]. Cette plateforme offre un accès à une large collection de structures tridimensionnelles de

protéines et d'autres biomolécules, obtenues grâce à des techniques avancées telles que la cristallographie aux rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN) ...etc. La base RCSB permet d'obtenir toutes les informations nécessaires sur la configuration spatiale des molécules, facilitant ainsi la compréhension de leur fonction et de leurs interactions dans des processus biologiques. Dans le cadre de notre recherche, les structures des cibles IL-4R α et Mpro sont respectivement disponibles sous les identifiants PDB 1IAR et 6LU7.

Après avoir extrait les cibles depuis la base de données RCSB nous avons utilisé le logiciel Accelrys Discovery Studio pour supprimer les molécules d'eau présentes dans les structures protéiques pour éviter toute interaction indésirable avec les ligands. De plus des liaisons hydrogène ont été ajoutées pour faciliter la formation des interactions avec les ligands. À ce stade les cibles ont été correctement préparés et enregistrés. Nous allons ensuite intégrer les informations concernant le site actif.

Dans le cas du récepteur IL-4R α le choix du site actif a été fait en se basant sur les sites d'interaction avec l'interleukine IL-4, cet épitope de l'IL-4 et de son récepteur a été défini par trois parties, deux d'entre elles ont une structure amphipathique comprenant des liaisons hydrophobes et des liaisons hydrogène, tandis que la troisième partie est marquée par des liaisons électrostatiques[21]. Par conséquent, le site actif choisi pour l'amarrage permet l'interaction avec l'IL-4 et son récepteur alpha, ce qui inhibe le processus de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13.

Pour la cible Mpro le site actif se trouve dans une cavité qui est composée de plusieurs résidus clés qui jouent un rôle important dans la reconnaissance et la catalyse des substrats. Parmi ceux-ci on retrouve un résidu cystéine (C145) et un résidu histidine (H41) qui sont essentiels à l'activité enzymatique du Mpro [18]. Ce site est donc central dans le processus de maturation des protéines virales favorisant ainsi la réplication du virus.

Dans le logiciel AutoDock Tools, les sites actifs choisis ont été répertoriés avec les paramètres de maille suivants : a=21,046, b=14,37, c=-16,759 et avec les centres de coordonnées x=38, y=26, z=26 pour le récepteur IL-4R α et a= -10,595, b=9,060, c= 68,831 et avec les centres de coordonnées x=40, y=40, z=40 pour la protéase Mpro.

Pour les ligands toujours avec le logiciel AutoDock Tools, nos composés EMBTh et EN2Th ont été enregistrés sous format PDBQT ainsi que nos cibles thérapeutiques.

VI.6.2 Application du docking et visualisation des résultats

Le docking moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel AutoDock Vina tandis que l'analyse des interactions a été faite par le programme Accelrys discovery studio. Dans un premier temps nous avons lancé la simulation de nos deux composés avec l'interleukine IL-4 et son récepteur, ensuite nous avons procédé à la seconde simulation impliquant l'enzyme Mpro.

Dans le **Tableau VI-4** figure les scores d'affinité obtenues par l'amarrage des molécules EMBTh et EN2Th avec le IL-4 et son récepteur IL-4R α ainsi que les constantes d'inhibition (K_i) calculées selon la relation suivante :

$$K_i = e^{(\Delta G/RT)} \quad (\text{Eq. VI. 1})$$

Où :

- ΔG : est l'énergie d'affinité.
- R : constante des gaz 1.9872036×10^{-3} kcal/mol.
- T : température ambiante 298,15 K

La constante d'inhibition K_i permet d'évaluer la capacité d'un ligand à inhiber une enzyme, une protéine ou toute autre cible biologique[16]. Cette constante représente la concentration de ligand nécessaire pour réduire de 50 % l'activité de la cible étudiée. Une valeur de K_i plus faible traduit une affinité plus élevée du ligand pour sa cible, ce qui peut renforcer son efficacité dans la modulation des processus biologiques et favoriser le développement de composés.

Tableau VI-4: Interactions d'EMBTh et EN2Th avec IL-4 et IL-4 α : Énergie d'affinité et constante d'inhibition.

Composé	Energie d'affinité (kcal/mol)	Constante d'inhibition (μM)
EMBTh	-7.20	5.27
EN2Th	-6.70	12,27

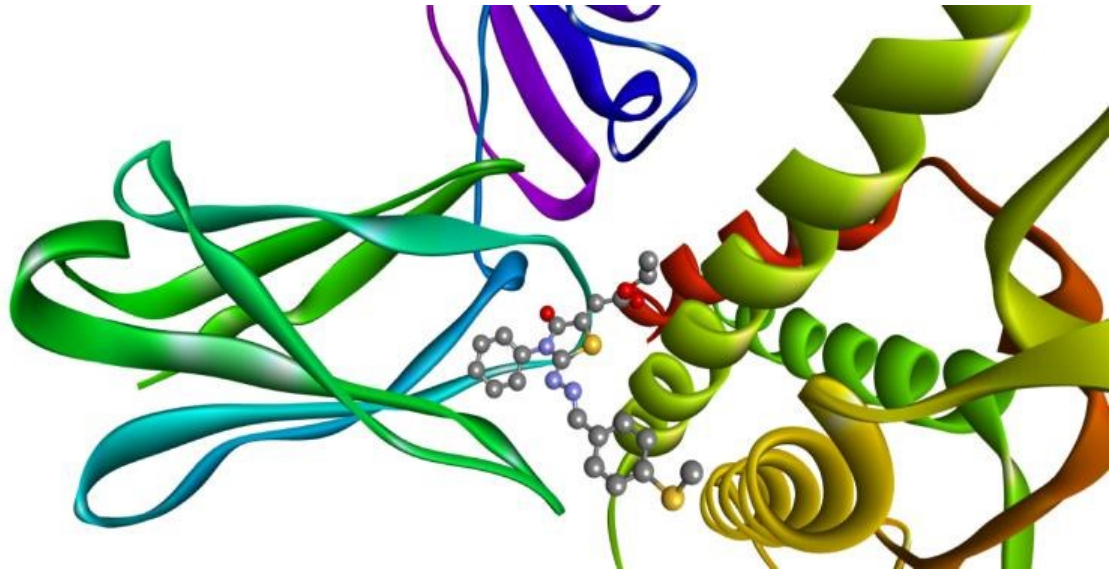


Figure VI-4: Une pose du composé EMBTh avec IL-4 et son récepteur IL-4R α .

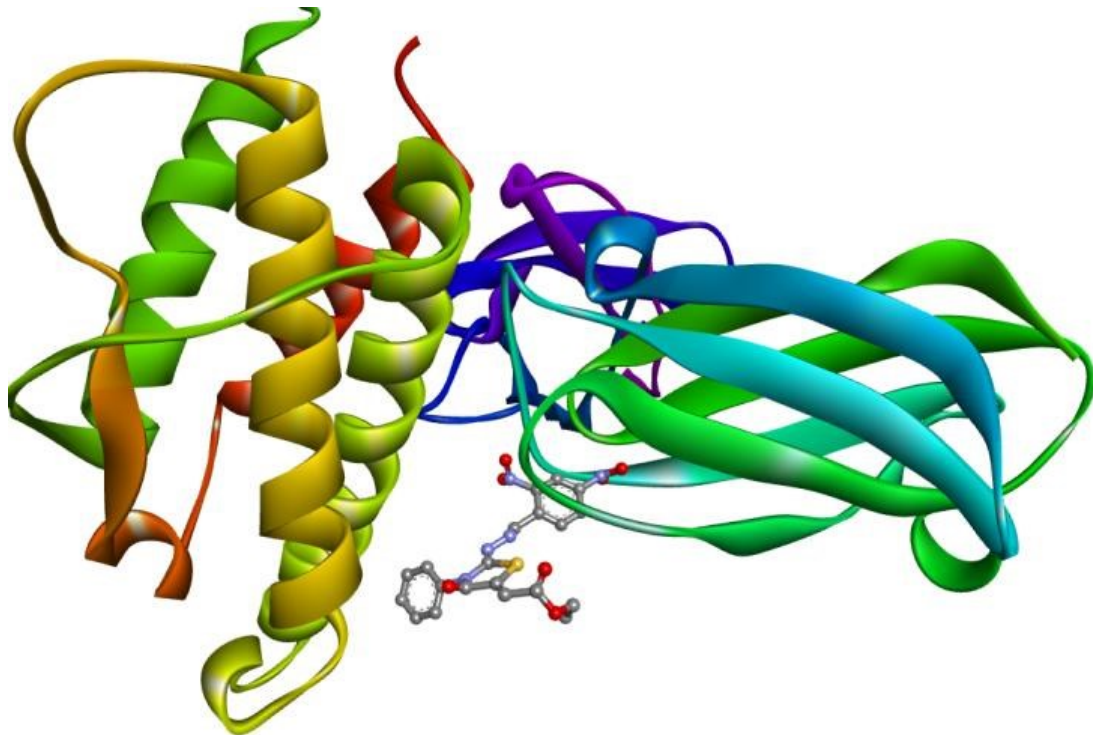


Figure VI-5: Une pose du composé EN2Th avec IL-4 et son récepteur IL-4R α .

L'analyse des interactions à l'aide du logiciel Accelrys discovery studio a révélé un total de six liaisons pour le composé EMBTh dont deux liaisons d'hydrogènes et deux liaisons électrostatiques, les deux dernières étant des liaisons hydrophobes.

La première liaison hydrogène est conventionnelle et relie l'atome O₂ de la molécule à l'acide aminé ARG88 de l'IL-4 à une distance de 3,398 (Å), et la seconde est un donneur Pi qui relie l'anneau 1 à TYR74 du récepteur IL-4R α à une distance de 4,057 (Å). En ce qui concerne les liaisons électrostatiques, l'anneau 1 est relié à la fois à l'ARG88 de l'IL-4 et à l'ASP66 de l'IL-4R α , formant une distance de 4,169 (Å) et de 3,823 (Å), respectivement. Les deux liaisons hydrophobes restantes sont Pi-Alkyl et Pi-Sigma reliant anneau 3 et anneau 2 du ligand avec LEU39 et LEU43 du récepteur IL-4R α , ce qui donne une distance de 4,742 (Å) et 3,619 (Å) respectivement.

Tableau VI-5: Analyse des interactions du composé EMBTh avec IL-4/IL-4R α .

Protéine	Résidus	Composé	Atome/groupe de composés	Catégorie	Types	Distance (Å)
Complexe interleukine-4 / chaîne alpha du récepteur (PDB ID : IJAR)	ARG88	(Z)-Ethyl-2-(2-((E)-4-(methylthio)benzylideneamino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene)acetate	O ₂ Atome	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	3.398
	TYR74		Anneau3	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène Pi-Donneur	4.057
	ARG88		Anneau1	Électrostatique	Pi-Cation	4.169
	ASP66		Anneau1	Électrostatique	Pi-Anion	3.823
	LEU39		Anneau3	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4.742
	LEU43		Anneau2	Hydrophobe	Pi-Sigma	3.619

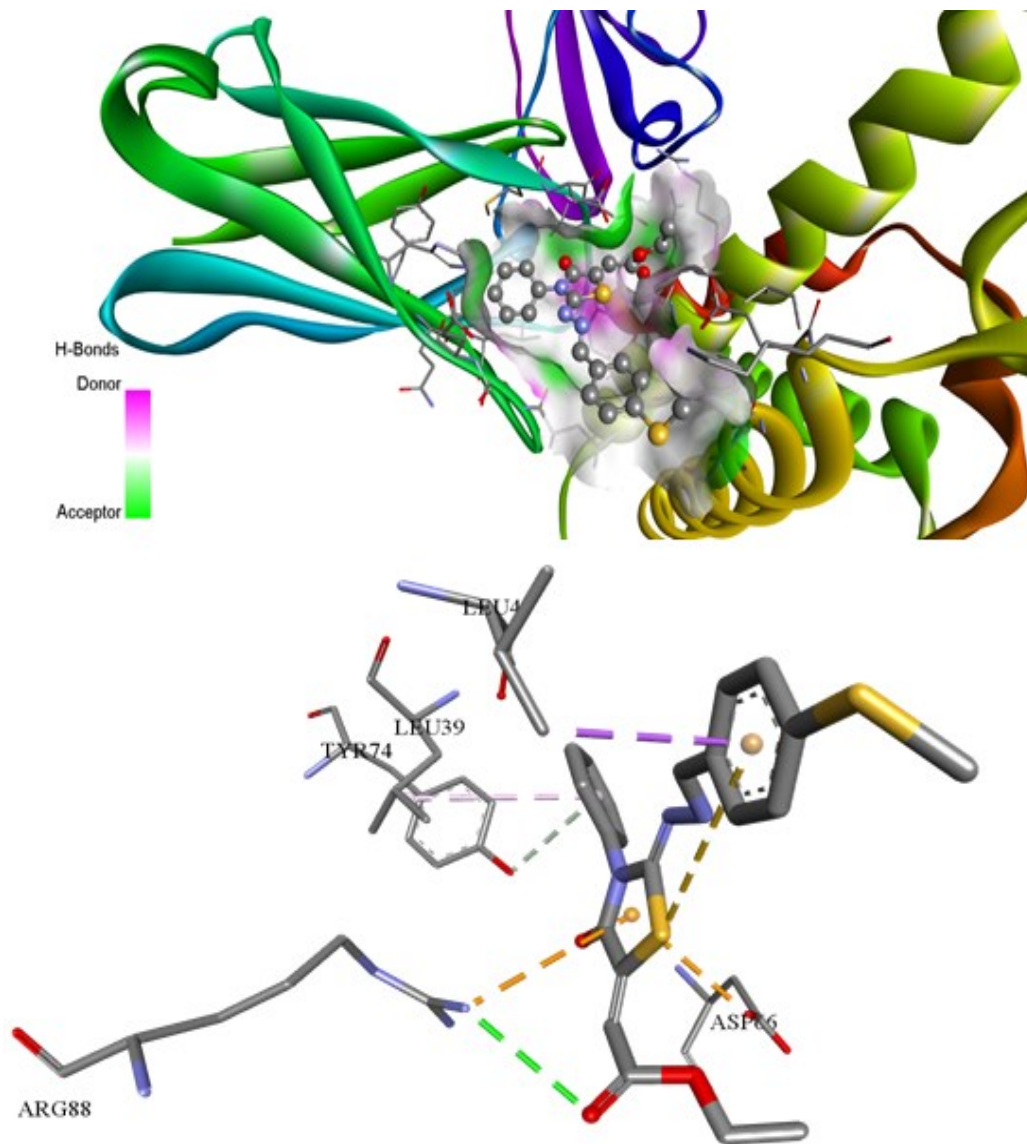


Figure VI-6: Interactions du EMBTh avec l'IL-4 et son récepteur.

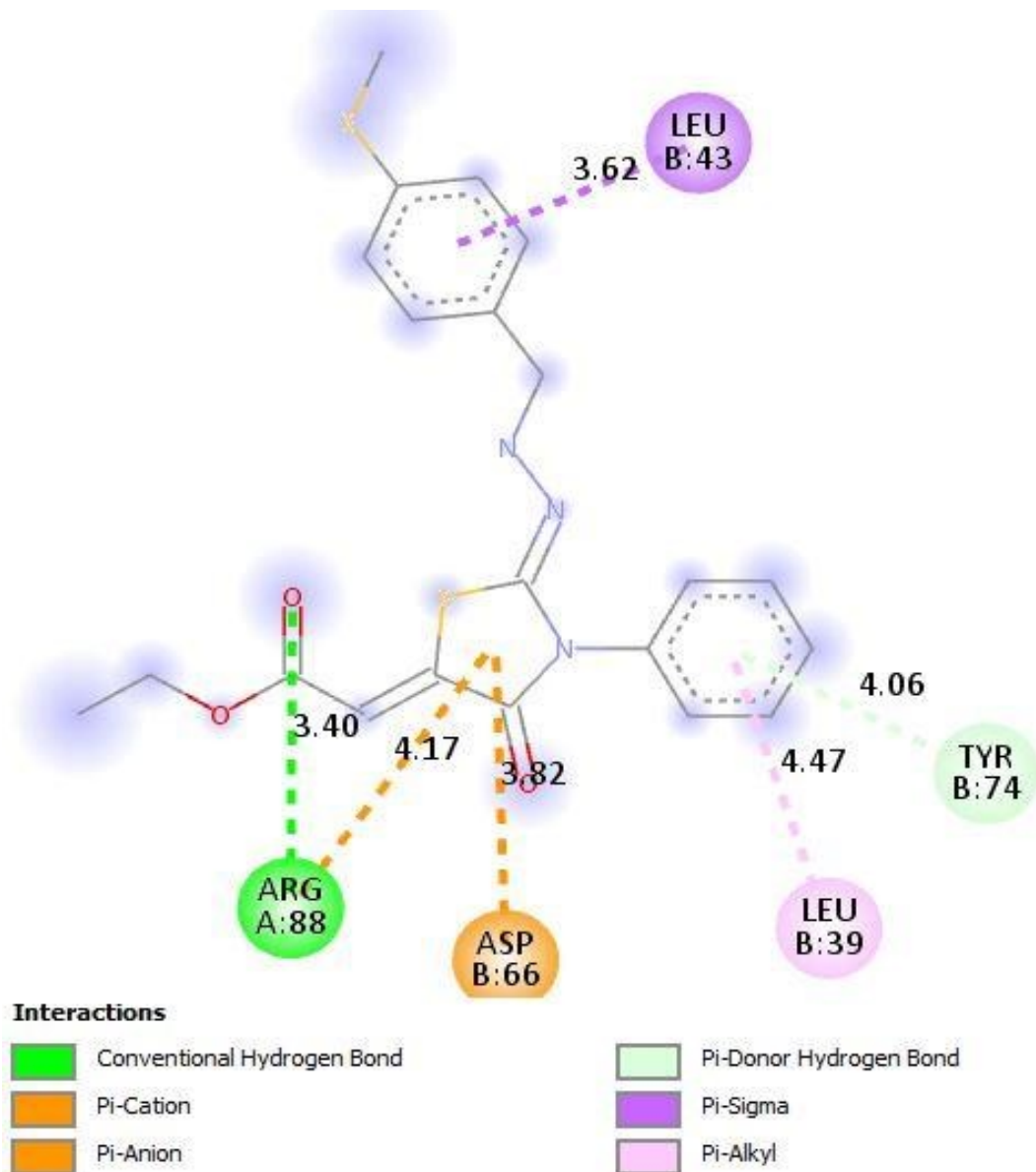


Figure VI-7: Un graphique 2D des interactions du EMBTh avec l'IL-4 et son récepteur.

D'autre part l'analyse des interactions de composé EN2Th avec le récepteur IL-4R α a donné cinq liaisons dont trois liaisons d'hydrogènes et deux liaisons hydrophobes.

La première liaison hydrogène est conventionnelle et relie l'atome O₇ de la molécule à l'acide aminé LEU39 à une distance de 3,224 (Å), et la seconde est aussi conventionnelle et relie l'atome O₆ à l'acide aminé TYR74 à une distance de 3,278 (Å) et la troisième elle est de type hydrogène-carbone reliant l'atome O₇ à l'acide aminé HIS47 à une distance de

3,369 (Å). En ce qui concerne les liaisons hydrophobes, l'anneau 2 est relié à la fois aux acides aminés SER44 et LEU39 avec une distance de 3,855 (Å) et 5,360 (Å) respectivement.

Tableau VI-6: Analyse des interactions du composé EN2Th avec IL-4/IL-4R α .

Protéine	Résidus	Composé	Atome/groupe de composés	Catégorie	Types	Distance (Å)
Complexe interleukine-4 / chaîne alpha du récepteur (PDB ID : 1IAR)	LEU39	(Z)-éthyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidene amino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene) acetate	Atome O ₇	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	3,224
	TYR74		Atome O ₆	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	3,278
	HIS47		Atome O ₇	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène carbone	3,369
	SER44		Anneau2	Hydrophobe	Pi-Sigma	3,855
	LEU39		Anneau2	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,360

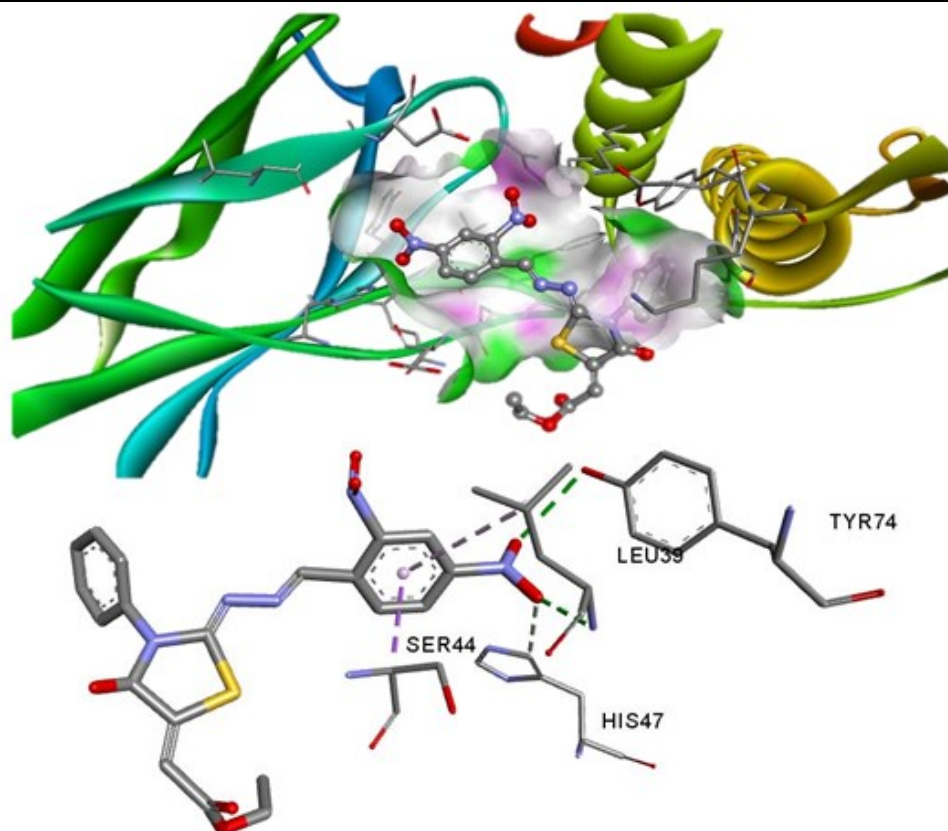


Figure VI-8: Interactions du EN2Th avec l'IL-4 et son récepteur

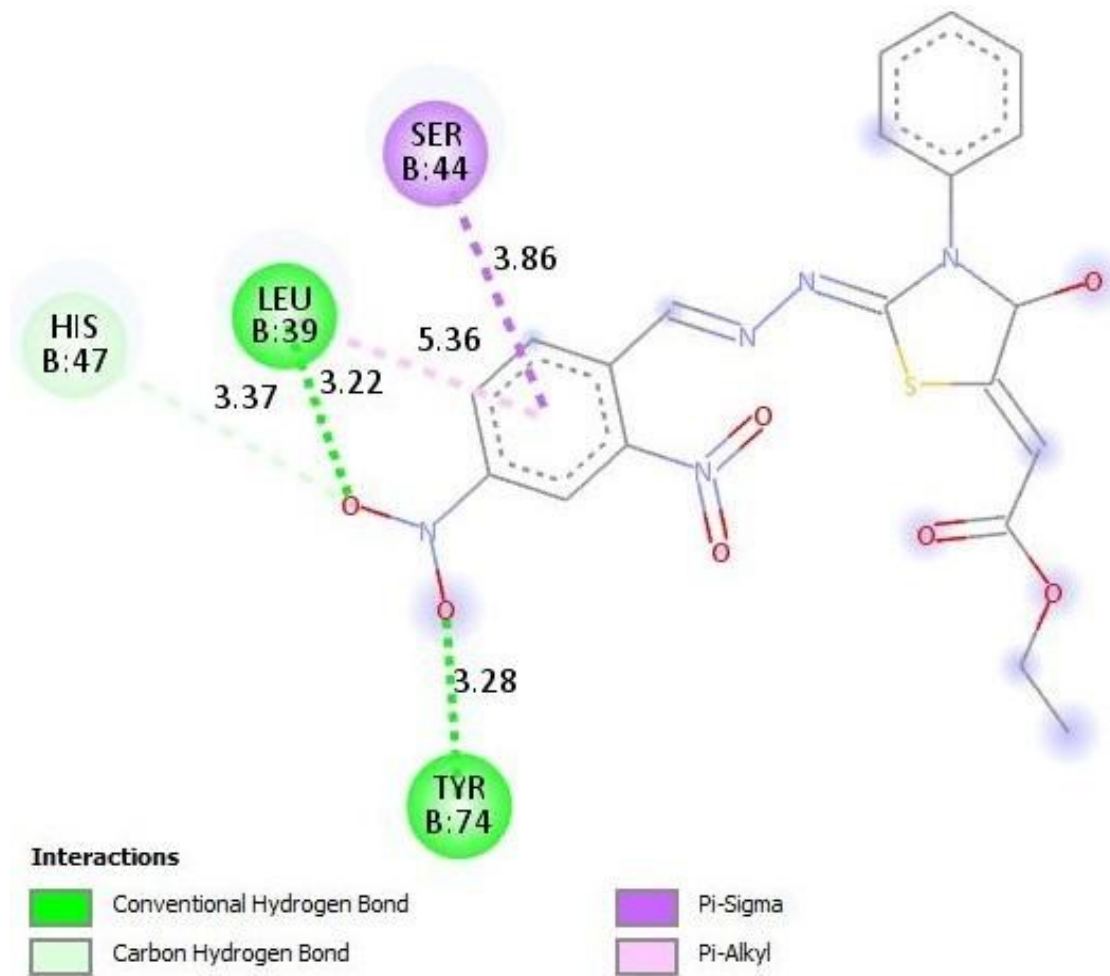


Figure VI-9: Un graphique 2D des interactions du EN2Th avec l'IL-4 et son récepteur

Par contre dans le **Tableau VI-7** figure les scores d'affinité obtenues par l'amarrage des molécules EMBTh et EN2Th avec la protéine Mpro ainsi que les constantes d'inhibition (Ki).

Tableau VI-7: Interactions d'EMBTh et EN2Th avec Mpro : Énergie d'affinité et constante d'inhibition.

Composé	Energie d'affinité (kcal/mol)	Constante d'inhibition (μM)
EMBTh	-6.90	8,75
EN2Th	-9,07	0,22

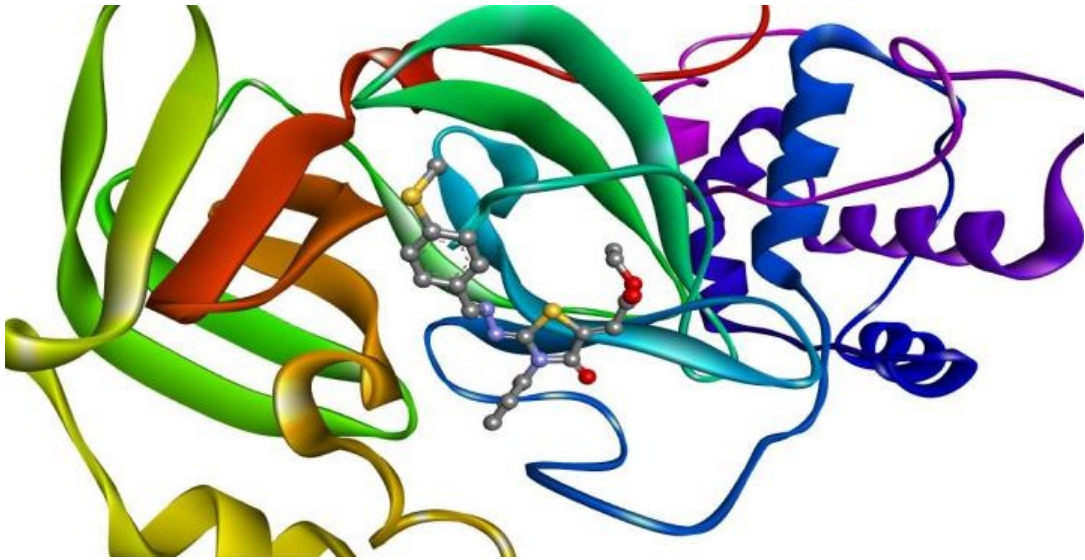


Figure VI-10 : Une pose du composé EMBTh avec Mpro.

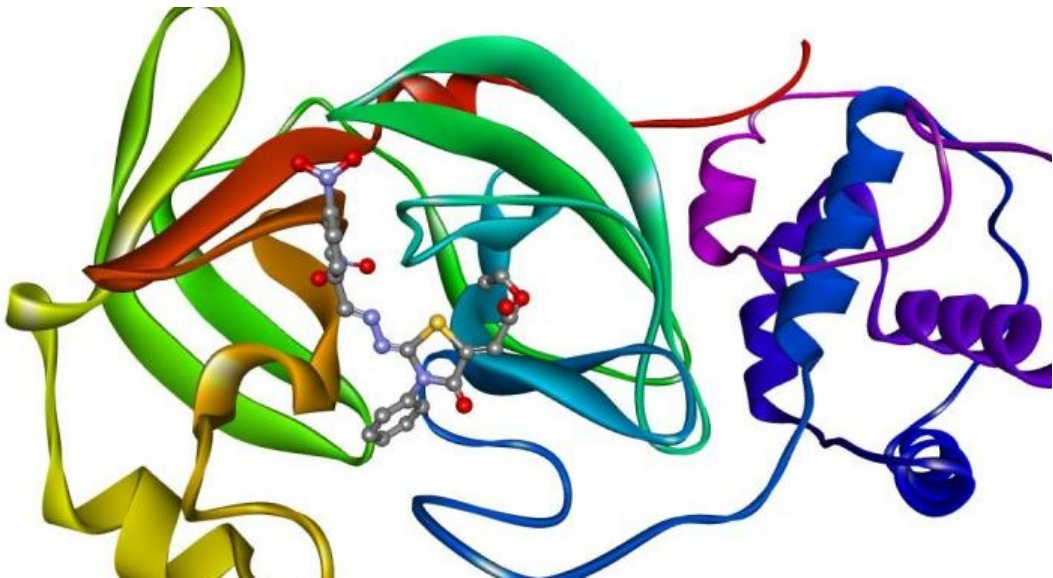


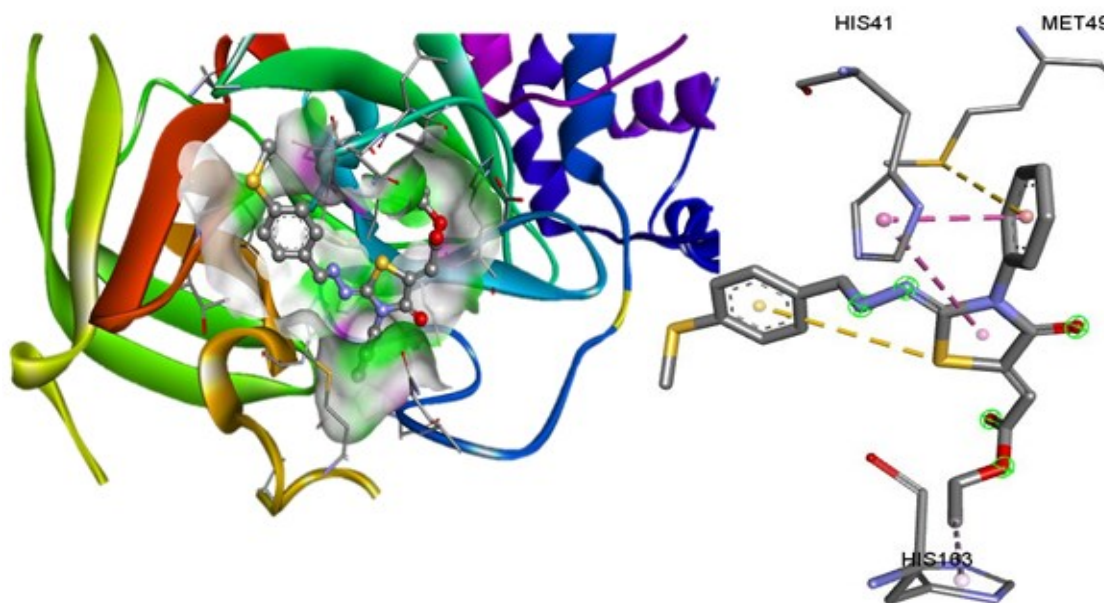
Figure VI-11: Une pose du composé EN2Th avec Mpro

L'analyse des interactions avec la cible thérapeutique de la pandémie virale COVID-19 a révélé un total de quatre liaisons pour le composé EMBTh dont trois liaisons hydrophobes et une autre liaison pi-soufre.

Deux liaisons hydrophobes relient l'acide aminé HIS41 à l'anneau 3 et l'anneau 1 de notre molécule à des distances de 4,120 (Å) et 5,960 (Å) respectivement, et la troisième relie le carbone C15 à HIS163 à une distance de 4,780 (Å). En ce qui concerne la liaisons pi-soufre, elle relie le soufre du résidu MET49 à l'anneau 3 du EMBTh formant une distance de 4,850 (Å).

Tableau VI-8: Analyse des interactions du composé EMBTh avec Mpro.

Protéine	Résidus	Composé	Atome/groupe de composés	Catégorie	Types	Distance (Å)
Protéase principale du virus SARS-CoV-2 Mpro (PDB ID : 1IAR)	HIS41	(Z)-Ethyl-2-(2-((E)-4-(methylthio)benzylideneamino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene)acetate	Anneau3	Hydrophobe	Pi-Pi	4,120
	HIS41		Anneau1	Hydrophobe	Pi-Pi	5,960
	HIS163		Atome C15	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,780
	MET49		Anneau3	Pi-soufre	Pi-soufre	4,850


Figure VI-12: Interactions du EMBTh avec Mpro.

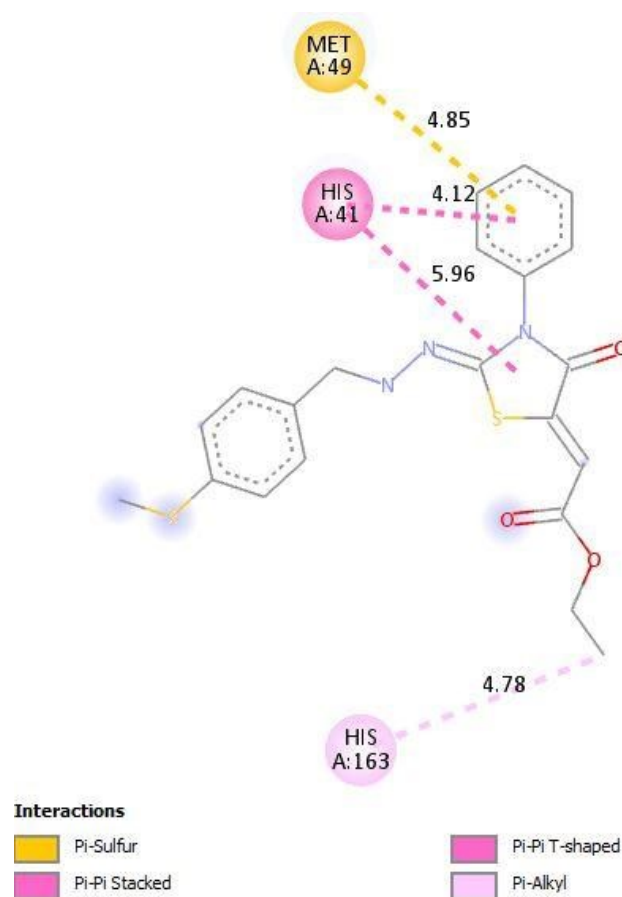


Figure VI-13: Un graphique 2D des interactions du EMBTh avec Mpro.

Passant maintenant à l'analyse des interactions de composé EN2Th avec la cible thérapeutique Mpro qui a révélé quatre liaisons dont trois liaisons d'hydrogènes et une liaison hydrophobe.

Deux liaisons hydrogènes sont conventionnelles, la première relie l'atome O₁ de la molécule à l'acide aminé CYS145 à une distance de 3,271 (Å), et la seconde relie l'atome N3 à l'acide aminé GLU166 à une distance de 2,942 (Å) et la troisième est de type hydrogène-carbone et relie l'atome C13 à l'acide aminé HIS164 à une distance de 3,520 (Å). En ce qui concerne la liaisons hydrophobe, l'anneau 2 est relié à l'acide aminé PRO168 avec une distance de 5,411.

Tableau VI-9: Analyse des interactions du composé EN2Th avec Mpro.

Protéine	Résidus	Composé	Atome/groupe de composés	Catégorie	Types	Distance (Å)
Protéase principale du virus SARS-CoV-2 Mpro (PDB ID : 1IAR)	CYS145	(Z)-ethyl-2-(2-((E)-2,4-dinitrobenzylidene amino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene)acetate	Atome O1	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	3,271
	GLU166		Atome N3	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	2,942
	HIS164		Atome C13	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène carbone	3,520
	PRO168		Anneau2	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,411

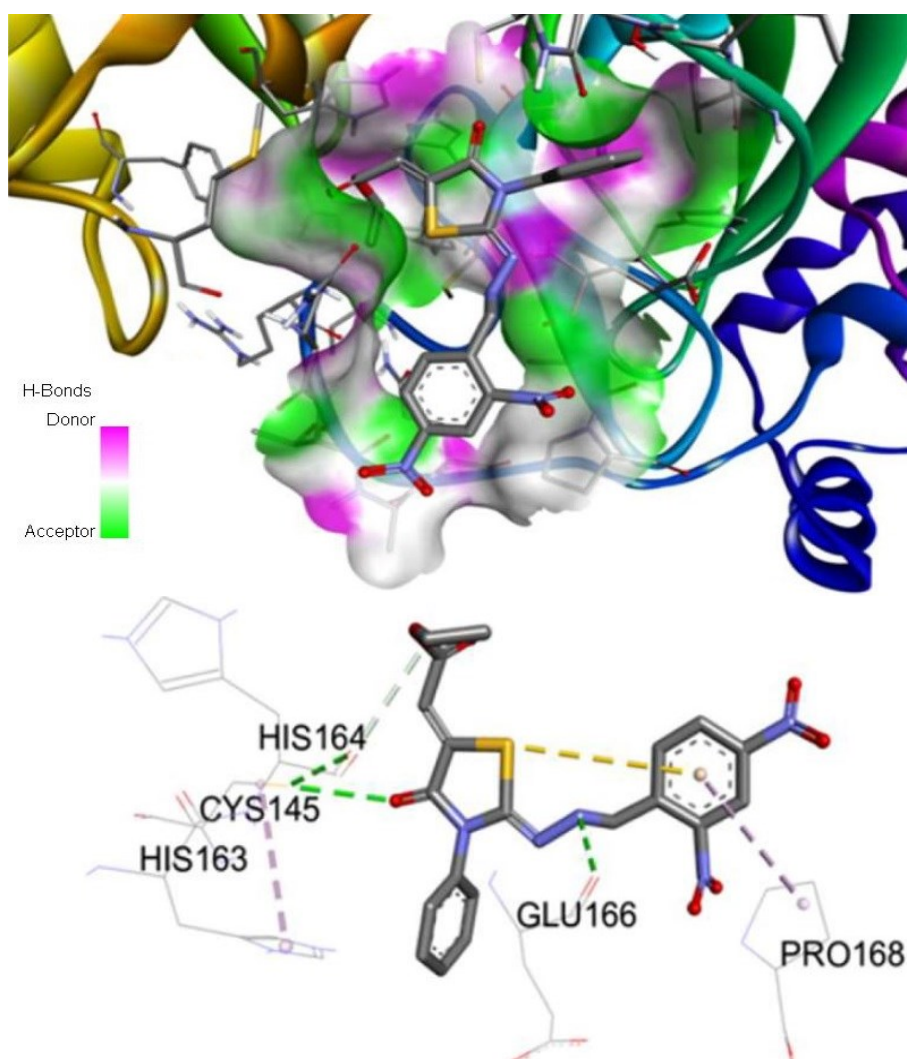


Figure VI-14: Interactions du EN2Th avec Mpro.

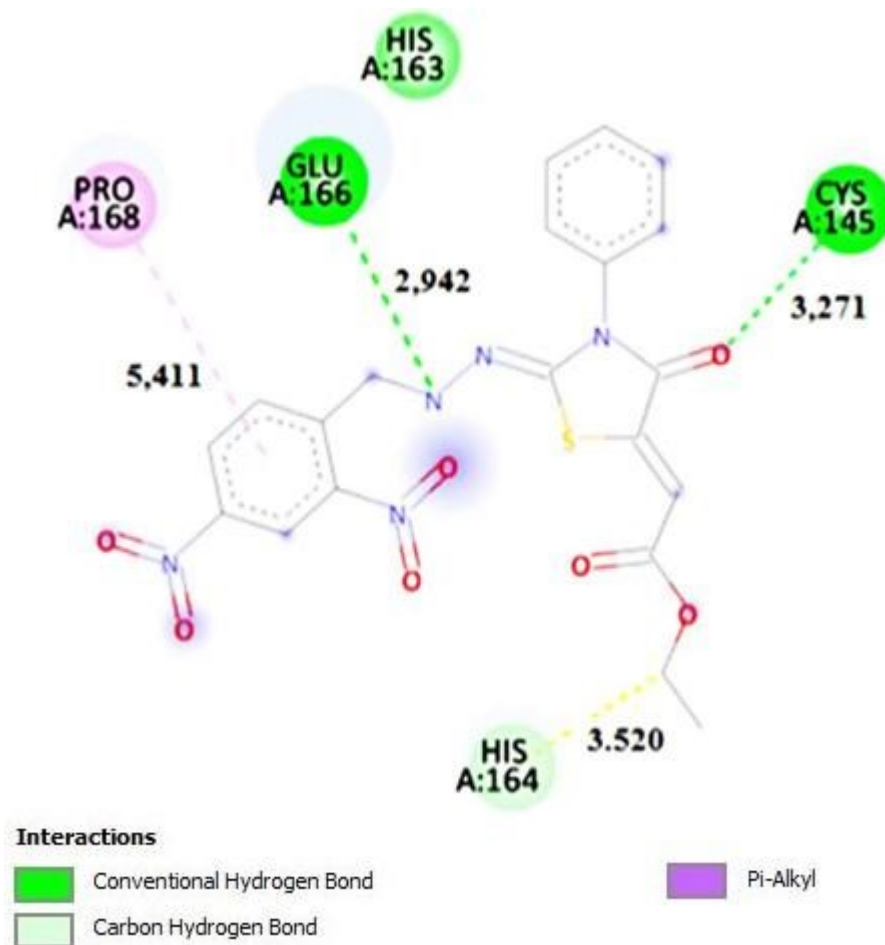


Figure VI-15: Un graphique 2D des interactions du EN2Th avec Mpro.

Les résultats du docking moléculaire pour les composés EMBTh et EN2Th ont révélé que EMBTh se distingue par une affinité plus forte pour IL4/-IL-4R α ($\Delta G = -7,20$ kcal/mol) formant plusieurs liaisons, notamment hydrogènes, électrostatiques et hydrophobes ce qui suggère un bon potentiel d'inhibition. En revanche la protéase Mpro a une efficacité plus modérée avec un ($\Delta G = -6,90$ kcal/mol). D'autre part EN2Th montre une affinité nettement supérieure pour Mpro avec ($\Delta G = -9,07$ kcal/mol) grâce à plusieurs liaisons hydrogènes et une liaison hydrophobe indiquant une inhibition plus marquée de cette cible. Cependant, son interaction avec IL-4R α est moins puissante avec un ($\Delta G = -6,70$ kcal/mol). Au final, l'EMBTh semble plus prometteur pour les maladies inflammatoires en ciblant IL-4R α tandis que EN2Th apparaît comme un inhibiteur plus puissant de la protéase Mpro, ce qui le rend pertinent pour les traitements antiviraux.

VI.7 Références bibliographiques

- [1] G. Xiong, Z. Wu, J. Yi, L. Fu, Z. Yang, C. Hsieh, M. Yin, X. Zeng, C. Wu, A. Lu, X. Chen, T. Hou, D. Cao, ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties, *Nucleic Acids Res.* 49 (2021) W5–W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>.
- [2] M.N. Drwal, P. Banerjee, M. Dunkel, M.R. Wettig, R. Preissner, ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity, *Nucleic Acids Res.* 42 (2014) W53–W58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>.
- [3] C.M. Zwickl, J.C. Graham, R.A. Jolly, A. Bassan, E. Ahlberg, A. Amberg, L.T. Anger, L. Beilke, P. Bellion, A. Brigo, H. Burleigh-Flayer, M.T.D. Cronin, A.A. Devlin, T. Fish, S. Glowienke, K. Gromek, A.L. Karmaus, R. Kemper, S. Kulkarni, E. Lo Piparo, F. Madia, M. Martin, M. Masuda-Herrera, B.L. McAtee, J. Mestres, L. Milchak, C. Moudgal, M. Mumtaz, W. Muster, L. Neilson, G. Patlewicz, A. Paulino, A. Roncaglioni, P. Ruiz, D.T. Szabo, J.-P. Valentin, I. Vardakou, D. Woolley, G.J. Myatt, Principles and procedures for assessment of acute toxicity incorporating in silico methods, *Comput. Toxicol.* 24 (2022) 100237. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100237>.
- [4] Z.D. Benyahlou, F.T. Baara, S. Yahiaoui, Y. Megrouss, N. Boukabcha, A. Djafri, A. Chouaih, A. Hatzidimitriou, Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface, energy framework, NCI-RDG, theoretical calculations and molecular docking of (Z)4,4'-bis[-3-N-ethyl-2-N'-(phenylimino) thiazolidin-4-one] methane, *J. Mol. Struct.* 1277 (2023) 134781. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134781>.
- [5] E. Perucca, M. Bialer, H.S. White, New GABA-Targeting Therapies for the Treatment of Seizures and Epilepsy: I. Role of GABA as a Modulator of Seizure Activity and Recently Approved Medications Acting on the GABA System, *CNS Drugs.* 37 (2023) 755–779. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01027-2>.
- [6] P. Banerjee, F.O. Dehnbostel, R. Preissner, Prediction Is a Balancing Act: Importance of Sampling Methods to Balance Sensitivity and Specificity of Predictive Models Based on Imbalanced Chemical Data Sets, *Front. Chem.* 6 (2018). <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00362>.

- [7] J. Park, J. Cho, E.J. Song, Ubiquitin–proteasome system (UPS) as a target for anticancer treatment, *Arch. Pharm. Res.* 43 (2020) 1144–1161. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01281-8>.
- [8] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- [9] S.S.A.Y.S.I. | B.-D. Systèmes, Scientific Software: Accelerate Your Scientific Innovation | BIOVIA - Dassault Systèmes, (n.d.). <https://www.3ds.com/products/biovia> (accessed March 3, 2025).
- [10] C. Nathan, A. Ding, Nonresolving Inflammation, *Cell.* 140 (2010) 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
- [11] L. Chen, H. Deng, H. Cui, J. Fang, Z. Zuo, J. Deng, Y. Li, X. Wang, L. Zhao, Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, *Oncotarget.* 9 (2018) 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- [12] A.H. Abdelazeem, M. Habash, I.A. Maghrabi, M.O. Taha, Synthesis and evaluation of novel diphenylthiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents, *Med. Chem. Res.* 24 (2015) 3681–3695. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1418-5>.
- [13] L.D. Khillare, M.R. Bhosle, A.R. Deshmukh, R.A. Mane, Synthesis and anti-inflammatory evaluation of new pyrazoles bearing biodynamic thiazole and thiazolidinone scaffolds, *Med. Chem. Res.* 24 (2015) 1380–1386. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1222-7>.
- [14] B. Tiperciuc, A. Pârvu, R. Tamaian, C. Nastasă, I. Ionuț, O. Oniga, New anti-inflammatory thiazolyl-carbonyl-thiosemicarbazides and thiazolyl-azoles with antioxidant properties as potential iNOS inhibitors, *Arch. Pharm. Res.* 36 (2013) 702–714. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0083-9>.
- [15] J. Suh, E.K. Yum, H.G. Cheon, Y.S. Cho, Synthesis and Biological Evaluation of N -aryl-4-aryl-1,3-Thiazole-2-Amine Derivatives as Direct 5-Lipoxygenase

- Inhibitors, *Chem. Biol. Drug Des.* 80 (2012) 89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01371.x>.
- [16] J. Di Lucca-Chrisment, M. Gilliet, Traitements systémiques émergents de la dermatite atopique, *Rev. Med. Suisse.* 14 (2018) 685–689. <https://doi.org/10.53738/revmed.2018.14.600.0685>.
- [17] T. Hage, W. Sebald, P. Reinemer, Crystal structure of the interleukin-4/receptor α chain complex reveals a mosaic binding interface, *Cell.* 97 (1999) 271–281. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80736-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80736-9).
- [18] Z. Jin, X. Du, Y. Xu, Y. Deng, M. Liu, Y. Zhao, B. Zhang, X. Li, L. Zhang, C. Peng, Y. Duan, J. Yu, L. Wang, K. Yang, F. Liu, R. Jiang, X. Yang, T. You, X. Liu, X. Yang, F. Bai, H. Liu, X. Liu, L.W. Guddat, W. Xu, G. Xiao, C. Qin, Z. Shi, H. Jiang, Z. Rao, H. Yang, Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors, *Nature.* 582 (2020) 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>.
- [19] D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett, J.A. Goldsmith, C.-L. Hsieh, O. Abiona, B.S. Graham, J.S. McLellan, Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation, *Science* (80-.). 367 (2020) 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
- [20] RCSB PDB: Homepage, RCSB PDB. (n.d.). <https://www.rcsb.org>.
- [21] T. Hage, W. Sebald, P. Reinemer, Crystal Structure of the Interleukin-4/Receptor α Chain Complex Reveals a Mosaic Binding Interface, *Cell.* 97 (1999) 271–281. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80736-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80736-9).

Conclusion générale

Conclusion générale

Cette thèse a permis d'explorer les propriétés structurales, électroniques et biologiques de deux nouveaux dérivés de thiazolidinone, EMBTh et EN2Th dans le cadre d'une recherche visant à identifier des composés bioactifs à fort potentiel thérapeutique. En adoptant une approche multidisciplinaire combinant des techniques expérimentales comme la DRX et des méthodes théoriques notamment la DFT et le docking moléculaire, ce travail a fourni des résultats qui enrichissent la compréhension des thiazolidinones et de leurs applications potentielles.

L'analyse structurale par DRX a révélé une organisation cristalline monoclinique pour les deux composés avec un groupe d'espace $P2_{1/c}$ et une multiplicité $Z=4$ confirmée par des paramètres de maille : $a = 17,4021 \text{ \AA}$, $b = 5,36240 \text{ \AA}$, $c = 21,8298 \text{ \AA}$ pour l'EMBTh et $a = 23,0360 \text{ \AA}$, $b = 5,9854 \text{ \AA}$, $c = 15,2350 \text{ \AA}$ pour l'EN2Th. Les calculs DFT utilisant la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base 6-311G++(d,p) ont validé ces résultats en reproduisant fidèlement les paramètres géométriques expérimentaux.

L'étude du comportement électronique a mis en lumière la stabilité cinétique des composés grâce aux écarts énergétiques HOMO et LUMO de 3,3 eV pour EMBTh et 3,11 eV pour EN2Th. L'étude de la surface de Hirshfeld a quantifié les interactions intermoléculaires avec une contribution des contacts hydrogène de 89,3 % pour EMBTh et 75,5 % pour EN2Th soulignant leur rôle dans la stabilisation cristalline. L'analyse NCI-RDG a mis en évidence les forces de Van der Waals et les effets stériques liés aux anneaux aromatiques. Aussi le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a révélé des régions nucléophiles autour des atomes d'hydrogène et électrophiles autour des atomes d'oxygène identifiant ainsi les sites d'interaction électrophiles et nucléophiles des deux structures.

L'analyse *in silico* de la toxicité a indiqué que les deux composés présentent une bonne biodisponibilité orale, respectant les règles de Lipinski sans violation. EMBTh bénéficie d'un profil toxicologique globalement rassurant, bien que l'EN2Th, malgré plusieurs paramètres favorables, il soulève des préoccupations en raison de sa forte mutagénicité (probabilité de 0,81) nécessitant des investigations supplémentaires pour évaluer les risques associés. Les paramètres pharmacocinétiques tels que la clairance plasmatique (5,515 mL/min/kg pour EMBTh et 4,153 mL/min/kg pour EN2Th) et la demi-vie (34 minutes pour EMBTh et 45 minutes pour EN2Th) suggèrent des profils d'élimination adaptés à des administrations ajustées pour éviter l'accumulation.

Sur le plan biologique, les simulations de docking moléculaire ont démontré des affinités distinctes pour les cibles thérapeutiques abordées. L'EMBTh s'est révélé particulièrement efficace contre le récepteur IL-4R α avec un score d'affinité $\Delta G = -7,20$ kcal/mol et des interactions variées incluant des liaisons hydrogène, électrostatiques et hydrophobes suggérant un potentiel significatif pour le traitement des maladies inflammatoires notamment la dermatite atopique. EN2Th, en revanche a affiché une affinité remarquable pour la protéase Mpro du SARS-CoV-2 avec une énergie $\Delta G = -9,07$ kcal/mol et des liaisons hydrogène et hydrophobes renforçant son potentiel antiviral dans la lutte contre la réplication du SARS-CoV-2.

Au final, ce travail a non seulement contribué à élucider les caractéristiques structurales et électroniques des deux nouveaux dérivés EMBTh et EN2Th mais a également mis en évidence leur potentiel thérapeutique ce qui ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques tout en soulignant la nécessité d'études complémentaires notamment pour optimiser la sécurité toxicologique de la molécule EN2Th et valider expérimentalement les activités biologiques prédites. Cette thèse s'inscrit ainsi dans une démarche visant à améliorer la qualité de vie des patients affectés par ces pathologies tout en consolidant les bases pour de futures recherches sur les thiazolidinones.

Résumé

Cette thèse explore la synthèse et l'étude de nouveaux dérivés de thiazolidinone, EMBTh et EN2Th, en utilisant des approches expérimentales et théoriques pour évaluer leur potentiel bioactif thérapeutique. Cette approche multidisciplinaire vise à évaluer leur potentiel thérapeutique. L'analyse structurale par DRX a permis de caractériser avec précision l'arrangement cristallin des deux dérivés mettant en évidence un groupe d'espace P21/c et une multiplicité $Z=4$ pour les deux structures. Les paramètres de maille obtenus sont les suivants : $a = 17,4021 \text{ \AA}$, $b = 5,36240 \text{ \AA}$, $c = 21,8298 \text{ \AA}$ pour l'EMBTh et $a = 23,0360 \text{ \AA}$, $b = 5,9854 \text{ \AA}$, $c = 15,2350 \text{ \AA}$ pour l'EN2Th. Les calculs de DFT utilisant la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G++(d,p) sont en bon accord avec les paramètres géométriques expérimentaux y compris les distances et les angles, confirmant ainsi la validité des modèles théoriques des deux structures. L'étude explore également le comportement électronique des molécules à travers l'analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO) ce qui donne un écart énergétique HOMO-LUMO de 3,3 eV pour l'EMBTh et de 3,11 eV pour l'EN2Th suggérant une bonne stabilité cinétique pour les deux composés. Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a permis d'identifier des régions nucléophiles autour des atomes d'hydrogène et des régions électrophiles autour des atomes d'oxygène. Par ailleurs, les interactions intermoléculaires ont été mises en évidence par l'analyse de la surface de Hirshfeld qui a montré une prédominance des contacts hydrogène avec une contribution de 89,3 % pour l'EMBTh et une contribution de 75,5% pour l'EN2Th. Enfin les interactions intramoléculaires ont été étudiées à l'aide d'une analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG) localisant les forces de Van der Waals et révélant l'effet stérique des anneaux. Les simulations de docking moléculaire ont révélé que le composé EMBTh montre une forte affinité pour le récepteur IL-4R α avec un score d'énergie -7,20 kcal/mol suggérant son potentiel dans le traitement des maladies inflammatoires. En revanche, EN2Th s'est distingué par une affinité plus importante pour la protéase Mpro avec -9,07 kcal/mol indiquant son potentiel antiviral contre la réplication du SARS-CoV-2. Les interactions observées étaient principalement de type hydrogène et hydrophobe ce qui renforce les effets inhibiteurs. Aussi l'analyse in silico de la toxicité prédit que les deux composés possèdent un bon potentiel de biodisponibilité orale. L'EMBTh présente un profil de toxicité globalement rassurant, tandis que l'EN2Th bien qu'il présente plusieurs paramètres de bonne tolérance révèle une forte activité mutagène nécessitant des études supplémentaires pour évaluer précisément les risques associés.

Mots clés : Structure- Thiazolidinones, Docking moléculaire, DFT, transfert de charge.

ملخص

تعد هذه الأطروحة جزءًا من البحث عن مركبات جديدة نشطة بيولوجيًا ذات إمكانات علاجية، ولا سيما مشتقات الثيازوليدينون، وهي عائلة معروفة بخصائصها البيولوجية المتعددة. تم تخليق الجزئين الجديدين EN2Th و EMBTh ودراستهما باستخدام نهج متعدد التخصصات يجمع بين التقنيات التجريبية، بما في ذلك حيود الأشعة السينية، والتقنيات النظرية، بما في ذلك النمذجة الجزيئية القائمة على DFT ومحاكاة الالتحام الجزيئي. وقد مكّنا التحليل البنيوي بواسطة الأشعة السينية XRD من تحديد الترتيب الكرسالي لهاتين المادتين المشتقتين بدقة، وكشف عن مجموعة فضاء P2₁/c وتعد Z=4 لكلا البنيتين. وكانت المعلمات الشبكية التي تم الحصول عليها على النحو التالي: أ = 17.4021 Å، ب = 5.36240 Å، ج = 21.8298 Å ل EMBTh، أ = 23.0360 Å، ب = 5.9854 Å، ج = 15.2350 Å ل EN2Th. تتفق حسابات DFT باستخدام دالة B3LYP مع مجموعة الأساس G++(d,p)311-6 بشكل جيد مع المعلمات الهندسية التجريبية بما في ذلك المسافات والزوايا، مما يؤكد صحة النماذج النظرية للبنيتين. كما تتناول الدراسة أيضًا السلوك الإلكتروني للجزيئات من خلال تحليل المدارات الجزيئية الأمامية (FMO)، مما يعطي فارق طاقة HOMO-LUMO يبلغ 3.3 فولت ل EMBTh و 3.11 فولت ل EN2Th، مما يشير إلى استقرار حركي جيد لكلا المركبين. استُخدمت الإمكانات الكهروستاتيكية الجزيئية (MEP) لتحديد المناطق المحبة للنيوكليوفيلية حول ذرات الهيدروجين والمناطق المحبة للكهرباء حول ذرات الأكسجين. استُخدم الكمون الكهروستاتيكي الجزيئي (MEP) لتحديد المناطق المحبة للنواة حول ذرات الهيدروجين والمناطق المحبة للكهرباء حول ذرات الأكسجين. وبالإضافة إلى ذلك، تم تسليط الضوء على التفاعلات بين الجزيئات من خلال تحليل سطح هيرشفيلد، والذي أظهر غلبة التفاعلات الهيدروجينية بمساهمة 89.3% ل EMBTh و 75.5% ل EN2Th. وأخيرًا، تمت دراسة التفاعلات داخل الجزيئات باستخدام تحليل التفاعلات غير التساهمية (NCI-RDG)، وتحديد موقع تفاعلات قوى فان دير فالس والكشف عن التأثير الفراغي للحلقات. كشفت محاكاة الالتحام الجزيئي أن مركب EMBTh يُظهر تقاربًا عاليًا لمستقبلات IL-4Rα مع درجة طاقة $\Delta G = -7.20$ كيلو كالوري/مول مما يشير إلى إمكاناته في علاج الأمراض الالتهابية. في المقابل، تميّز EN2Th بتقارب أعلى لبروتياز Mpro بروتياز مع $\Delta G = -9.07$ كيلو كال/مول مما يشير إلى إمكاناته المضادة لتكاثر فيروس SARS-CoV-2. كانت التفاعلات التي لوحظت بشكل رئيسي من النوع الهيدروجيني والكاره للماء، مما يعزز التأثيرات المثبطة. تنبأ تحليل السمية في السيليكو أيضًا أن كلا المركبين يتمتعان بإمكانية جيدة للاستخدام البيولوجي عن طريق الفم. ويتميز مركب EMBTh بخاصية سمية مطمئنة بشكل عام، في حين أن مركب EN2Th، على الرغم من أنه يحتوي على العديد من معايير التسامح الجيد، إلا أنه يكشف عن نشاط قوي مسبب للطفرات، مما يتطلب إجراء المزيد من الدراسات لتقييم المخاطر المرتبطة به بدقة.

الكلمات المفتاحية: التركيبية، ثيازوليدينون، DFT، الالتحام الجزيئي، انتقال الشحنة.

Abstract

This thesis focuses on the search for new bioactive compounds with therapeutic potential, particularly derivatives of thiazolidinone, a family known for its multiple biological properties. The two new molecules, EMBTh and EN2Th, were synthesized and studied using a multidisciplinary approach combining experimental techniques such as X-ray diffraction and theoretical methods including molecular modeling based on Density Functional Theory (DFT) and molecular docking simulations. Structural analysis using X-ray diffraction (XRD) precisely characterized the crystalline arrangement of the two derivatives, highlighting a P21/c space group and a Z=4 multiplicity for both structures. The lattice parameters obtained were as follows: $a = 17.4021 \text{ \AA}$, $b = 5.36240 \text{ \AA}$, $c = 21.8298 \text{ \AA}$ for EMBTh and $a = 23.0360 \text{ \AA}$, $b = 5.9854 \text{ \AA}$, $c = 15.2350 \text{ \AA}$ for EN2Th. DFT calculations using the B3LYP functional with the 6-311G++(d,p) basis set were in good agreement with the experimental geometric parameters, including distances and angles, thus confirming the validity of the theoretical models of both structures. The study also explores the electronic behavior of the molecules through the analysis of frontier molecular orbitals (FMO), revealing a HOMO-LUMO energy gap of 3.3 eV for EMBTh and 3.11 eV for EN2Th, suggesting good kinetic stability for both compounds. Molecular electrostatic potential (MEP) analysis identified nucleophilic regions around hydrogen atoms and electrophilic regions around oxygen atoms. Additionally, intermolecular interactions were highlighted through Hirshfeld surface analysis, which showed a predominance of hydrogen bonds with a contribution of 89.3% for EMBTh and 75.5% for EN2Th. Finally, intramolecular interactions were studied using non-covalent interaction (NCI-RDG) analysis, localizing Van der Waals forces and revealing the steric effect of the rings. Molecular docking simulations revealed that the EMBTh compound has a strong affinity for the IL-4R α receptor with an energy score of $\Delta G = -7.20 \text{ kcal/mol}$, suggesting its potential in treating inflammatory diseases. In contrast, EN2Th demonstrated a greater affinity for the Mpro protease with $\Delta G = -9.07 \text{ kcal/mol}$, indicating its potential antiviral activity against the replication of SARS-CoV-2. The observed interactions were primarily hydrogen-bonding and hydrophobic, enhancing the inhibitory effects. Additionally, in silico toxicity analysis predicted that both compounds have good oral bioavailability potential. EMBTh showed an overall reassuring toxicity profile, while EN2Th, despite several favorable tolerance parameters, exhibited strong mutagenic activity, necessitating further studies to accurately assess the associated risks.

Key words: Structure- Thiazolidinones, molecular docking, DFT, charge transfer.