



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRACIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE 1
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE

N° d'ordre :102/D3C/2021

Série :10/phy/2021

THÈSE

Présentée pour obtenir le diplôme de doctorat 3^{ème} cycle en Physique

SPECIALITE

Nanomatériaux et matériaux avancés

THÈME

**Elaboration et caractérisation des produits
organiques à intérêt biologique substitués par des
méthyles et des halogènes.**

PAR

Wissame ZEMAMOUCHE

Soutenue le: 16 / 12 /2021

Devant le jury :

Président	B. BOUDINE	Prof. Université Frères Mentouri-Constantine 1
Rapporteur	A. BOUDJADA	Prof. Université Frères Mentouri-Constantine 1
Co-Rapporteur	N. HAMDOUNI	M. C. B. Université Frères Mentouri-Constantine 1
Examineur	M. ZAABAT	Prof. Université Larbi Ben Mhidi- Oum El Bouaghi
Examineur	M. S. MAHBOUB	Prof. Université Echahid Hamma Lakhdar- El Oued

Remerciements

Tout d'abord et avant tout, je remercie Dieu de m'avoir donné l'occasion et la force et la patience durant toutes ces longues années d'étude pour réaliser ce travail.

Cette thèse de doctorat a été réalisée au sein du Laboratoire de Cristallographie. Université Frères Mentouri. Constantine 1.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon directeur de thèse, le Professeur Ali BOUDJADA, pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je tiens à remercier Mademoiselle Noudjoud HAMDOUNI, Maître de Conférence de l'Université Frères Mentouri. Constantine 1, qui m'a co-encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions.

Le Professeur Boubaker BOUDINE, Professeur à l'Université Frères Mentouri. Constantine 1, m'a fait l'honneur d'être président de jury de ma thèse. Pour cela je le remercie infiniment.

J'exprime ma gratitude à Monsieur Mohamed Sadok MAHBOUB, Professeur à l'Université d'El-Oued et à Monsieur Mourad ZAABAT, Professeur à l'Université d'Oum El Bouaghi, qui ont bien voulu être examinateurs dans le jury de ma thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Michael BADAWI, maître de conférence de l'Université de Lorraine, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire de Physique et Chimie Théoriques (LPCT), IUT de Moselle-Est, Département de Chimie, Saint-Avold, France avec qui j'ai appris à faire les calculs théoriques par le code VASP.

Je ne saurais omettre dans mes remerciements, toutes les personnes qui ont participé à ce travail : Olivier JEANNIN pour la diffraction des rayons X, Chawki BENSOUICI pour les analyses in-vitro, Fayçal SAIDI pour la diffraction des rayons X.

L'aboutissement d'une thèse ne peut se faire sans le soutien de mes amis et collègues de Laboratoire de Cristallographie : Dr Ouarda BRIHI, Dr. Meriem MEDJANI, Madame Sabah KELLOU, Mademoiselle Assia BENWATTAS.

Un immense merci à mes très chers parents qui ont éclairé ma vie et pour leur soutien moral, que dieu eux protègent.

Merci aussi à mes très chers frères : Mouad, Ayoub et Sami.

Je tiens à remercier particulièrement Mon cher mari Mohamed Seghir AMANI pour tout sa patience et soutien infini.

Je remercie finalement toute ma famille et tous mes amis pour avoir toujours cru en moi et avoir été à mes côtés dans mes déceptions et mes joies.

Un grand merci aussi à tous ceux qui ont contribué de près comme de loin au bon déroulement de cette thèse...

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. 1 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinements du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à température 296 K.....	60
Tableau 1. 2 : Longueurs de liaison du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.....	65
Tableau 1. 3 : Angles de liaison du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.....	66
Tableau 1. 4 : Angles de torsion du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.....	67
Tableau 1. 5 : Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope en \AA^2 du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.	68
Tableau 1. 6 : Paramètres de déplacement atomique anisotrope en \AA^2 du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.....	69
Tableau 1. 7 : Géométrie des interactions inter et intramoléculaire de type hydrogène (\AA) du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide.	71
Tableau 1. 8 : Géométrie des interactions inter et intramoléculaire de type courtes distances (\AA) du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide.	71
Tableau 1. 9 : Pourcentage de contribution des différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld du N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide.	77
Tableau 1. 10 : Longueurs de liaison (en \AA) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ;6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire de CHMA.....	87
Tableau 1. 11 : Angles de liaison (en $^\circ$) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ;6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire de CHMA.....	87
Tableau 1. 12 : Energies de formation et accords dans chaque probabilité.....	88
Tableau 1. 13 : Angles de torsion du CHMA calculés par la B3LYP/DGDZVP.....	88
Tableau 1. 14 : Les paramètres utilisés dans la relaxation du CHMA obtenus par le code VASP.....	92
Tableau 1. 15 : Paramètres de la structure du CHMA : Longueurs de liaison calculées par le code VASP.....	94

Tableau 1. 16 : Paramètres de la structure du CHMA : Angles de liaison calculés par le code VASP.....	95
Tableau 1. 17 : Paramètres de la structure du CHMA : Angles de torsion calculés par le code VASP.....	95
Tableau 1. 18: Paramètres de la structure du CHMA : interactions intra et intermoléculaires calculées par le code VASP.....	96
Tableau 1. 19 : Longueurs de liaison en (Å) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.....	97
Tableau 1. 20 : Angles de liaison en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.....	98
Tableau 1. 21 : Angles de torsion en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.....	99
Tableau 1. 22 : Interactions en (Å) calculées par le VASP et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.....	100
Tableau 1. 23 : Attribution des modes internes des fréquences (IR et Raman) calculées à partir de la DFT (B3LYP /DGDZVPG et VASP) et observées.....	108
Tableau 1. 24 : Valeurs de IC50 et A0.5 de l'activité anti oxydante du composé CHMA mesurées par les méthodes DPPH, CUPRAC, ABTS et Phénanthroline.....	118
Tableau 1. 25 : Energies de formation et les constantes d'inhibition des dix configurations de calcul de docking du CHMA.	120
Tableau 2. 1 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinement du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.....	131
Tableau 2. 2 : Longueurs de liaison du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.....	136
Tableau 2. 3 : Angles de liaison du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.....	136
Tableau 2. 4 : Angles de torsion du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.....	137
Tableau 2. 5 : Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope en Å ² du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.....	138
Tableau 2. 6 : Paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å ² du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.....	139

Tableau 2. 7 : Géométrie des interactions intra et intermoléculaires de type hydrogène (Å) du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.....	140
Tableau 2. 8 : Géométrie des courtes distances intra et intermoléculaire et leurs symétries (Å) du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.....	140
Tableau 2. 9 : Pourcentage de contribution de différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.....	147
Tableau 2. 10 : Longueurs de liaison (en Å) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ;6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire du C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	157
Tableau 2. 11 : Angles de liaison (°) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ; 6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire de C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	157
Tableau 2. 12 : Energies de formation correspondant à chaque base utilisée dans les calculs.....	158
Tableau 2. 13 : Angles de torsion calculés par la B3LYP/DGTZVP.....	158
Tableau 2. 14 : Les paramètres du calcul théorique VASP, l'énergie de formation et le temps du produit C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	161
Tableau 2. 15 : Paramètres de la structure C ₁₁ H ₉ O ₃ N relaxée : longueurs de liaison calculées par VASP.	163
Tableau 2. 16 : Paramètres de la structure C ₁₁ H ₉ O ₃ N relaxée : Angles de liaison calculés par VASP.....	164
Tableau 2. 17 : Paramètres de la structure C ₁₁ H ₉ O ₃ N relaxée : angles de torsion calculés par VASP.....	164
Tableau 2. 18 : Paramètres de la structure C ₁₁ H ₉ O ₃ N relaxée : interactions intra-intermoléculaire calculées par VASP.	165
Tableau 2. 19 : Longueurs de liaison en (Å) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C ₁₁ H ₉ O ₃ N.	166
Tableau 2. 20 : Angles de liaison en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	166
Tableau 2. 21 : Angles de torsion en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	167
Tableau 2. 22 : Interactions en (Å) calculées par le VASP et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	168
Tableau 2. 23 : Attribution des modes internes des fréquences (IR et Raman) calculées à partir de la DFT (B3LYP /DGDZVPG et VASP) et observées.....	174

Tableau 2. 24 : Energies de formation et constantes d'inhibition de chaque conformation.....	182
---	-----

LISTE DES FIGURES

Partie A

chapitre 1

Figure 1. 1 : Schéma de principe de la diffraction des rayons X..	9
Figure 1. 2 : Principe de la diffraction des rayons X sur monocristal.....	11
Figure 1. 3 : Comment choisir, manipuler et coller le monocristal sur la tête goniométrique.	12
Figure 1. 4 : Vue générale du diffractomètre et Schéma représentatif d'un diffractomètre ..	14
Figure 1. 5 : Un diffractomètre automatique à 4-Cercles et son ordinateur associé.	15
Figure 1. 6 : Mécanismes de diffusion Raman et Rayleigh en cas de $\nu_0 > \nu_{\text{vib}}$	22
Figure 1. 7: Spectrophotomètre Raman (Faculté des sciences exactes, laboratoire de Cristallographie, Université Constantine 1).	22
Figure 1. 8 : Schéma représentatif du principe de fonctionnement de spectrométrie Raman.	23
Figure 1. 9 : Le domaine Infrarouge.	25
Figure 1. 10 : Schéma simplifié des modes d'acquisition spectrales en spectroscopie IR. ...	26
Figure 1. 11 : Spectrophotomètre Infrarouge (Faculté des sciences exactes, laboratoire de cristallographie université des frères Mentouri Constantine.....	27
Figure 1. 12 : Schéma simplifié des modes d'acquisition spectrales en spectroscopie IR. ...	28
Figure 1. 13 : Couleurs adaptées à d_{norm} dans la surface de Hirshfeld.....	31

Partie B

Chapitre 1

Figure 1. 1 : Schéma de la molécule de N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide (CHMA).....	57
Figure 1. 2 : Structure moléculaire cristalline du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à 296 K, avec des ellipsoïdes de déplacement représentées avec une probabilité de présence de 50%.....	62
Figure 1. 3 : Projection de la maille élémentaire du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide selon les trois axes cristallographique a , b et c ...	72
Figure 1. 4 : Empilement moléculaire du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide suivant les trois axes cristallographique a , b et c	73
Figure 1. 5 : Distances inter-centroïdes entre les centroïdes Cg_1 , Cg_2 et Cg_3 des molécules constituant l'unité asymétrique qui sont respectivement 3.661 Å et 3.910 Å.....	74

Figure 1. 6 : Illustration des interactions intramoléculaires dans la structure du N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide..	75
Figure 1. 7 : Surface d'Hirshfeld du N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide tracée sur d_{norm} ..	78
Figure 1. 8 a-c : Les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure du CHMA..	79
Figure 1. 8 d-f : Les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure du CHMA..	80
Figure 1. 9 : Contacts C...C mappés sur shape indice de la molécule du CHMA.....	81
Figure 1. 10 : La surface de Hirshfeld du CHMA mappée sur d_{norm} montrant les interactions avec les proches voisines représentées par des lignes en pointillées vertes.....	82
Figure 1. 11 : Illustration du spectre Raman du CHMA.....	83
Figure 1. 12 : Illustration du spectre IR du CHMA..	84
Figure 1. 13 : La conformation moléculaire du CHMA optimisée est illustrée par le logiciel GaussView 5.0..	86
Figure 1. 14 : Evolution de l'énergie totale de la structure de CHMA en fonction de Ivdw = 1, 12, 202.....	91
Figure 1. 15 : Molécule du CHMA obtenue par le code VASP suivant les axes a, b et c et illustrée par le logiciel VESTA.....	93
Figure 1. 16 : Empilement de la molécule du CHMA suivant l'axe <i>a</i> illustrée par le logiciel VESTA.....	94
Figure 1. 17 : Courbe de corrélation des longueurs de liaison théoriques (B3LYP/DGDZVP ; VASP) / expérience du CHMA.....	101
Figure 1. 18 : Courbe de corrélation des angles de liaison théoriques (B3LYP/DGDZVP ; VASP) / expérience du CHMA.....	102
Figure 1. 19 : Courbe de corrélation des angles de torsion théoriques (B3LYP/DGDZVP ; VASP) / expérience du CHMA.....	103
Figure 1. 20 : Courbe de corrélation des interactions intra et intermoléculaire théorique (VASP) / expérience du CHMA.....	103
Figure 1. 21 : Comparaison du spectre Raman expérimental avec le spectre calculé du CHMA.....	106
Figure 1. 22 : Comparaison du spectre IR expérimental avec le spectre calculé du CHMA..	107

Figure 1. 23 : Courbes des corrélations des Fréquences calculées (DFT) et observées (Raman et IR) du CHMA.....	113
Figure 1. 24 : Illustration de la molécule de CHMA occupant le site actif de l'oxydant ABTS.....	121
Figure 1. 25 : Illustration des interactions entre la molécule de CHMA et les acides aminés du site actif de l'oxydant ABTS.....	122
Chapitre 2	
Figure 2. 1 : Schéma de la molécule de (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.....	129
Figure 2. 2 : Structure moléculaire du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H)-one à 293 K, avec des atomes représentés par des ellipsoïdes de déplacement d'une probabilité de présence de 50%.....	134
Figure 2. 3 : a) ; b) ; c) Angles entre le plan moyen de la molécule et les trois plans cristallographiques (100), (101) et (001) respectivement.....	135
Figure 2. 4 : L'unité asymétrique du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H)-one suivant les axes cristallographiques <i>a</i> , <i>b</i> et <i>c</i>	141
Figure 2. 5 : Illustration des distances inter-centroïdes Cg_1 et Cg_2 : 3.676 (1) Å d'une chaîne et 3.723 (1) Å de la chaîne suivante.....	142
Figure 2. 6 : Empilement moléculaire cristalline du $C_{11}H_9O_3N$ suivant les trois axes cristallographiques <i>a</i> , <i>b</i> et <i>c</i>	143
Figure 2. 7 : Les interactions intramoléculaires existantes dans la structure du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.....	144
Figure 2. 8 : Surface d'Hirshfeld du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4h) -one tracée sur d_{norm}	148
Figure 2. 9 : Surface d'Hirshfeld de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ tracée en mode shape-index... 149	149
Figure 2. 10 : Surface de Hirshfeld mappée sur le potentiel électrostatique de la molécule de $C_{11}H_9O_3N$	149
Figure 2. 11 : Surface d'Hirshfeld de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ en interaction avec les plus proches voisins.....	150
Figure 2. 12. a-c : Empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure $C_{11}H_9O_3N$: H...O et H...H.....	151
Figure 2. 12 .d-f : Empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure $C_{11}H_9O_3N$: H...C, H...N, C...C.....	152

Figure 2. 13 : Illustration du spectre Raman du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one à 293 K.....	153
Figure 2. 14 : Illustration du spectre IR du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one à 293 K.....	154
Figure 2. 15 : Conformation moléculaire de la molécule C ₁₁ H ₉ O ₃ N (symétrie C _s) obtenue à partir de la DFT (B3LYP/DGTZVP)..	156
Figure 2. 16 : Conformation moléculaire de la molécule C ₁₁ H ₉ O ₃ N relaxée par VASP, illustrée par le logiciel VESTA selon les axes <i>a</i> , <i>b</i> et <i>c</i> ..	162
Figure 2. 17 : Empilement de la molécule C ₁₁ H ₉ O ₃ N relaxé par VASP suivant l'axe C..	163
Figure 2. 18 : Courbe de corrélation R ² des longueurs de liaison DFT /expérience du C ₁₁ H ₉ O ₃ N..	168
Figure 2. 19 : Courbe de corrélation R ² des angles de liaison DFT /expérience du C ₁₁ H ₉ O ₃ N... ..	169
Figure 2. 20 : Courbe de corrélation R ² des angles de torsion DFT /expérience du C ₁₁ H ₉ O ₃ N... ..	169
Figure 2. 21 : Courbe de corrélation R ² des interactions intra-intermoléculaire VASP /expérience du C ₁₁ H ₉ O ₃ N.....	170
Figure 2. 22 : Comparaison du spectre Raman expérimental du C ₁₁ H ₉ O ₃ N avec le spectre calculé par la DFT.....	172
Figure 2. 23 : Comparaison du spectre IR expérimental du C ₁₁ H ₉ O ₃ N avec le spectre calculé par la DFT..	173
Figure 2. 24 : Courbe de corrélation des Fréquences calculées (DFT) et observées (Raman et IR) du C ₉ H ₁₁ O ₃ N.....	178
Figure 2. 25 : Illustration de la molécule de C ₁₁ H ₉ O ₃ N occupant le site actif de l'oxydant DPPH.....	184
Figure 2. 26 : Illustration de la molécule de C ₁₁ H ₉ O ₃ N occupant le site actif située en profondeur de l'oxydant DPPH.....	185
Figure 2. 27 : Illustration des interactions entre la molécule de C ₁₁ H ₉ O ₃ N et les acides aminés du site actif de l'oxydant DPPH.....	186

TABLE DES MATIERES

TITRE.....	I
Remerciements	II
LISTE DES TABLEAUX.....	III
LISTE DES FIGURES	IV
TABLE DES MATIERES.....	V
INTRODUCTION GENERALE.....	1

PARTIE A: Aspect théorique

CHAPITRE 1 : LES TECHNIQUES DE CARACTERISATION

1. 1. Introduction.....	6
1. 2. Caractérisation structurale.....	6
1. 2. 1. La diffraction des rayons X	7
1. 2. 2. Interaction rayons X / matière.....	8
1. 2. 3. Principe de diffraction des rayons X.....	8
1. 2. 4. Diffraction des rayons X sur monocristal.....	10
1. 2. 5. Procédure expérimentale de la diffraction des rayons X.	11
1. 2. 5. 1. Choix du monocristal.....	12
1. 2. 5. 2. Le diffractomètre à quatre cercles	12
1. 2. 5. 3. La collecte des données	15
1. 2. 5. 4. Résolution de la structure	16
1. 2. 5. 5. Affinement de la structure	18
1. 2. 5. 6. Analyse de la structure cristalline (fichier CIF)	19
1. 3. Caractérisation spectroscopique	20
1. 3. 1. Spectroscopie Raman	20
1. 3. 1. 1. Principe de la méthode	21
1. 3. 1. 2. a. Source laser	23
1. 3. 1. 2. b. Microscope	24

1. 3. 1. 2. c. Filtre de réjection (passe-bande)	24
1. 3. 1. 2. d. Monochromateur	24
1. 3. 1. 2. e. Détecteur	24
1. 3. 2. Spectroscopie Infra-Rouge.....	24
1. 3. 2. 1. Principe général	27
1. 4. La surface d'Hirshfeld.....	28
1. 4. 1. Fondements	29
1. 4. 2. Propriétés des surfaces d_e et d_i	29
1. 4. 3. Propriétés des surfaces d_{norm}	30
1. 4. 4. Empreintes 2d des surfaces Hirshfeld.....	31
1. 4. 5. Curvedness et Shape Index	32
1. 5. Etude In-Vitro	32
1. 5. 1. Propriété Antioxydante	33
Références chapitre 1.....	32

CHAPITRE 2 : LES METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE

2. 1. Introduction.....	37
2. 2. Les méthodes de chimie théorique	39
2. 2. 1. Le calcul <i>ab initio</i>	39
2. 2. 1. 1. Equation de Schrödinger.....	39
2. 2. 1. 2. Approximation de Born-Oppenheimer.....	41
2. 2. 1. 3. Approximation relativiste	42
2. 2. 1. 4. Approximation de Hartree-Fock.....	42
2. 2. 1. 5. Les Méthodes Post-Hartree-Fock.....	43
2. 2. 2. La théorie de la fonctionnelle de la densité	43
2. 2. 2. 1. Fondements de la DFT	44
2. 2. 2. 2. Théorèmes de Hohenberg-Kohn.....	44
2. 2. 2. 3. Les équations de Kohn-Sham	45
2. 2. 3. Les Fonctionnelles d'échange-corrélation	46

2. 2. 3. 1. Approximation de la Densité locale (LDA).....	46
2. 2. 3. 2. Approximation du gradient généralisé (GGA)	47
2. 2. 3. 3. Les Fonctionnelles hybrides	48
2. 3. Les codes de calcul	49
2. 3. 1. Code GAUSSIAN	49
2. 3. 2. Code VASP	50
Références chapitre 2.....	52

PARTIE B: Résultats et discussions

CHAPITRE 1 : ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1- YL) METHYL) ACETAMIDE

1. 1. Introduction.....	55
1. 2. Résultats expérimentaux	56
1. 2. 1. Etude cristallographique.....	56
1. 2. 1. 1. Synthèse	56
1. 2. 1. 2. Préparation du monocristal	58
1. 2. 1. 3. Enregistrement.....	58
1. 2. 1. 4. Résolution structurale et affinement.....	59
1. 2. 1. 5. Description de la structure cristalline du CHMA à 296 K.....	61
1. 2. 1. 6. Description de l'empilement	70
1. 2. 2. Analyse de la surface d'Hirshfeld	75
1. 2. 3. Etude spectroscopique.....	82
1. 2. 3. 1. Spectroscopie Raman	82
1. 2. 3. 2. Spectroscopie Infra-Rouge.....	83
1. 3. Résultats théoriques.....	85
1. 3. 1. Conformation moléculaire	85
1. 3. 1. 1. Optimisation de la conformation moléculaire du CHMA par Gaussian 09	85
1. 3. 1. 2. Relaxation par le code VASP	90

1. 3. 1. 3. Comparaison entre résultats expérimentaux et théoriques	97
1. 3. 2. Détermination des modes de vibration	105
1. 4. Activités biologiques du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl) acétamide.....	115
1. 4. 1. Etude In-Vitro.....	116
1. 4. 1. 1. DPPH radical libre.....	116
1. 4. 1. 2. ABTS assay	116
1. 4. 1. 3. Cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC)	117
1. 4. 1. 4. Phenanthroline assay	117
1. 4. 2. Etude de Docking.....	119
1. 4. 2. 1. Choix de la propriété	119
1. 4. 2. 2. Réalisation du calcul de docking	119
1.4. 2. 3. Exploitation des résultats	119
Références chapitre 1.....	120

CHAPITRE 2 :ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) -ONE

2. 1. Introduction.....	127
2. 2. Résultats expérimentaux	127
2. 2. 1. Etude cristallographique.....	127
2. 2. 1. 1. Synthèse de (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one	127
2. 2. 1. 2. Préparation des monocristaux	129
2. 2. 1. 3. Enregistrement.....	129
2. 2. 1. 4. Résolution structurale	130
2. 2. 1. 5. Affinement	130
2. 2. 1. 6. Discussion de la structure cristalline.....	132
2. 2. 1. 7. Empilement moléculaire.....	139

2. 2. 3. Spectroscopie Raman et Infra-Rouge	153
2. 2. 3. 1. Spectroscopie Raman	153
2. 2. 3. 2. Spectroscopie Infra -Rouge.....	154
2. 3. Résultats théoriques.....	155
2. 3. 1. Conformation moléculaire	155
2. 3. 1. 1. Optimisation de la conformation par Gaussian 09	155
2. 3. 1. 2. Optimisation par VASP.....	159
2. 3. 2. Comparaison entre résultats expérimentaux et théoriques.	165
2. 3. 3. Détermination des modes internes de la spectroscopie IR, Raman.	171
2. 4. Activités biologiques du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one	180
2. 4. 1. Etude de Docking.....	180
2. 4. 1. 1. Choix de la propriété	180
2. 4. 1. 2. Réalisation de calcul de docking.....	181
2. 4. 2. Exploitation des résultats	182
Références chapitre 2.....	187
CONCLUSION GENERALE	191
Résumé	
Abstract.....	
ملخص.....	

INTRODUCTION

GENERALE

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe "Effet tunnel des méthyles" du Laboratoire de Cristallographie du Département de Physique, de l'université freres Mentouri Constantine 1. Le thème "*Elaboration et caractérisation des produits organiques à intérêt biologique substitués par des méthyles et des halogènes*" traité dans cette thèse fait partie des axes développés dans le laboratoire de cristallographie.

La cristallographie est la science la plus puissante qui permet d'accéder aux parties les plus intimes de la matière qui permet de voir à l'échelle atomique. Elle sert à étudier les formes, les structures cristallines et renseigner sur les propriétés physico-chimiques du cristal. Elle s'appuie sur le phénomène physique de diffraction des ondes électromagnétiques (rayons X), des neutrons ou des électrons. Grâce aux informations qu'elle apporte, la cristallographie est indispensable à de nombreuses disciplines, de la physique à la chimie, en passant par la biologie, et permet la conception de matériaux aux propriétés maîtrisées.

La diffraction des rayons X passe alors du statut de phénomène physique à celui d'un des moyens les plus puissants d'étude de la matière. Une histoire jalonnée de progrès conceptuels, méthodologiques et instrumentaux constants, qui ont permis la découverte de la structure de l'ADN, la « molécule de la vie », en 1953, par Rosalind Franklin.

Depuis de nombreuses années notre équipe au sein du laboratoire de Cristallograohie mène une étude systématique portant sur des molécules hologénées et/ou méthylés dans notre cas des produits organiques pour mieux cerner leurs comprtements avec leur environnement en utilisant différentes techniques d'investigation.

Dans cette thèse, nous présentons une étude expérimentale et théorique conjointe de la capacité antiradicalaire de deux produits : *le N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) acétamide (CHMA) dérivés du 1-amidoalkyle - 2-naphtol et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one* qui représente un des produits d'une série étudiée par notre groupe basée sur la famille de l'isoxazole et ses dérivés . Initialement, une analyse par diffraction des rayons X sur monocristal a été utilisée pour déterminer la structure cristalline de ces deux produits qui ont ensuite été comparées aux conformations moléculaires obtenues des calculs de la mécanique quantique en s'aidant de la chaîne de proramme Gaussian et VASP (DFT).

Pour la première fois dans notre laboratoire un travail de recherche concernant les activités biologiques de nos produits est entrepris non seulement d'un point de vue théorique mais aussi expérimental.

A l'aide des tests ABTS, phénanthroline et CUPRAC, l'activité de piégeage des radicaux libres a été évaluée in vitro. Enfin, des calculs de chimie quantique ont été utilisés pour effectuer un examen complet des mécanismes antiradicalaires.

Les dérivés de 1-amidoalkyle - 2-naphtol sont importants car ils peuvent être facilement convertis en dérivés 1, 3-oxazine. Les 1, 3-Oxazines ont des activités biologiques potentiellement différentes, notamment antibiotique, antitumorale, analgésique, anticonvulsivant, antipsychotique, antipaludique, antiangineux, antihypertenseur, et des propriétés antirhumatismales. La famille des dérivés qui possède le cycle d'isoxazole est également très importante de point de vue biologique car le cycle isoxazoliq est un composant de nombreuses molécules naturelles et médicinales actives qui présentent des activités biologiques intéressantes. Il a été démontré que les dérivés de l'isoxazole possèdent essentiellement un antioxydant, un anticonvulsivant, un antifongique, un inhibiteur d'HDAC, un analgésique, un antimicrobien, antituberculeux et de nombreuses autres propriétés biologiques. Ils sont également utilisés pour le traitement de la leishmaniose et pour le traitement des patients atteints d'arthrite active.

Chacune de ces familles des produits bioactifs est à la base de toute une série de composés. Dans cette thèse, un produit de chaque famille sera présenté. Ils ont été choisis grâce à leurs propriétés thérapeutique et médicale, il s'agit de N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl)acétamide et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.

Ces derniers sont à la base des composés biologiquement actif de natures naturelles ou synthétiques, ce qui ouvre la porte pour nous les physiciens d'entamer le domaine biologique.

L'une des caractérisations essentielles dans notre travail est la détermination de la structure cristalline de nos produits dans notre cas à partir la diffraction des rayons X qui est faite au niveau de notre laboratoire.

Pour compléter ce travail d'investigation structurale une analyse de spectroscopie (IR et Raman) est entreprise pour élucider les questions relatives à la dynamique moléculaire de ces produits.

La spectroscopie optique est une des technologies qui a pour objet l'analyse des modifications spectrales (longueur d'onde et intensité) de la lumière incidente, le plus souvent monochromatique, après son interaction avec la matière (atomes, molécules à l'état gazeux, liquide ou solide). Pour ne citer que deux techniques de la spectroscopie que nous avons utilisées :

La spectroscopie Infra-Rouge (ou spectroscopie de vibration), est souvent utilisée pour identifier les composés, déterminer la composition d'un échantillon ou pour étudier la dynamique moléculaire (vibration et/ou rotation) en mesurant les fréquences de vibration qui sont caractéristiques du mouvement de la molécule.

La deuxième technique qui peut être complémentaire à la première est la spectroscopie Raman, qui utilise généralement la lumière visible, et peut également être utilisée pour mesurer directement les fréquences de vibration dans le cas de modes de vibration qui provoquent une modification de la susceptibilité de polarisation du milieu, et ces modes de vibration sont dits actifs en Raman.

Une des techniques récentes complémentaire à l'analyse structurale est l'analyse de la surface d'Hirshfeld, qui consiste à quantifier de façon détaillée les interactions intra et intermoléculaires au sein des cristaux. Cette technique nous a beaucoup aidé à la compréhension de l'empilement cristallin tridimensionnelle des cristaux étudiés.

Après l'obtention de la structure cristalline, nous avons jugé utile de faire des mesures quant à leur application dans le domaine biologique et médicale. Dans ce but, une analyse expérimentale in-vitro a été entamée sur nos produits pour découvrir si les molécules étudiées présentent une activité biologique contre telle ou telle maladie.

Afin d'avoir une compréhension fondamentale de la structure électronique et donc des propriétés des matériaux, les théoriciens ont développé des méthodes basées sur des modèles semi-empiriques. Ces modèles comportent souvent de nombreux paramètres ajustables en fonction des données expérimentales. Il existe d'autres méthodes de calcul plus rigoureuses et complexes, les méthodes arithmétiques *ab-initio* qui se basent sur la théorie quantique fondamentale et utilisent uniquement des

constantes atomiques comme paramètres d'entrée pour résoudre l'équation de Schrödinger.

Aujourd'hui, ces méthodes sont devenues un outil essentiel pour étudier les propriétés structurales, électroniques, mécaniques et optiques des molécules et des matériaux. C'est aussi un outil privilégié pour étudier certains effets difficiles ou impossibles à déterminer expérimentalement et à prédire de nouveaux matériaux, et a parfois pu remplacer des expériences coûteuses ou impossible d'être réalisé en laboratoire. La puissance des calculs *ab-initio* provient du formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et de son approximation de l'énergie d'échange et de corrélation : approximation de la densité locale (LDA) et approximation du gradient généralisé (GGA). Le formalisme de base de la DFT est basé sur la théorie de Hohenberg et Kohn (1964) qui est basée sur la considération que l'énergie totale d'un système est fonction de la densité électronique. C'est grâce à l'importance prémentionné de la mécanique quantique, que notre laboratoire donne un grand intérêt aux calculs théoriques qui se basent sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) comme un axe de recherche parallèle et complémentaire à l'axe expérimentale.

Dans ce travail, le calcul théorique de la conformation moléculaire des produits étudiés est réalisé en utilisant deux codes de calculs théoriques très connus, le code Gaussian qui se base sur la molécule isolée, le deuxième est le Vienna Ab initio Simulation Package (VASP) qui privilège la périodicité des composés étudiés.

Les modes de vibration internes de chaque atome devenus accessible, résultent du calcul théorique de fréquence qui se base sur la meilleure conformation moléculaire trouvée. La meilleure conformation moléculaire résultant de calcul théorique de DFT, nous a aidé à entamer un autre calcul théorique de la dynamique moléculaire, il s'agit de calcul de l'amarrage moléculaire "molecular docking". Ce calcul complète les expériences in-vitro par trouver les liaisons qui établissent les molécules étudiées (de N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl)acétamide et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one) avec les protéines.

Après avoir situé les motivations de ce travail, le plan du manuscrit de la thèse s'articule en deux parties :

La première partie A est divisée en deux chapitres :

Dans le premier chapitre de cette thèse il sera présenté des notions qui concernent la bibliographie relative aux techniques de caractérisation comme :

- Des méthodes de détermination de structures à partir des rayons X des composés déjà étudiés.
- Quelques notions théoriques sur la spectroscopie optique.
- La méthode de représentation des surfaces Hirshfeld qui ont permis d'identifier l'ensemble des contacts intermoléculaires ayant lieu au sein de ces cristaux.
- Les méthodes expérimentales de l'investigation in-vitro.

Le deuxième chapitre portera essentiellement sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisé lors de notre travail ainsi que les codes de calcul périodique et non périodique utilisé.

La deuxième partie B de notre travail est constituée également de deux chapitres qui concernent les résultats et les discussions, où il sera présenté :

- Dans ce premier chapitre sont présentés les résultats du produit N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) acétamide à savoir :
- La synthèse,
- L'analyse structurale établie par la diffraction des rayons X,
- L'analyse de la surface d'Hirshfeld du
- L'analyse spectroscopique Raman et Infrarouge,
- Les conformations moléculaires et la détermination des modes de vibrations par le calcul de fréquence et leur comparaison avec les résultats expérimentaux
- L'application utilisant l'expérience in-vitro et l'amarrage moléculaire et l'étude de docking.

Ce travail est repris dans le deuxième chapitre et suit le même ordre de présentation des résultats pour le produit (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.

Dans la conclusion générale sont rapportés l'essentiel des résultats relatifs aux travaux présentés de cette thèse.

Enfin, les perspectives de ce travail de recherche sont données dans la conclusion générale.

PARTIE A

Aspect théorique

CHAPITRE 1 :

LES TECHNIQUES DE CARACTERISATION

1. 1. Introduction

Dans ce premier chapitre, il sera présenté les techniques de caractérisations expérimentales utilisées pour la réalisation de ce travail de thèse, telles que : la diffraction des rayons X, la spectroscopie Raman et Infra-Rouge, l'analyse de la surface d'Hirshfeld et l'investigation in-vitro.

La diffraction des rayons X montrent les atomes dans leurs positions d'équilibre, elle ne peut pas exprimer les forces interatomiques ou les vibrations de chaque atome dans son environnement, c'est là où intervient la spectroscopie dans notre cas la spectroscopie Raman et Infra-Rouge.

La résolution structurale cristalline de nos produits est faites à partir de la diffraction des rayons X à la température ambiante.

Une analyse profonde de la compréhension des interactions intermoléculaire, leurs types, et leurs proportions nécessite une autre technique à savoir l'analyse de la surface d'Hirshfeld et l'empreinte digitale associée.

Des expériences de l'in-vitro, ont renseigné après investigations sur des applications possibles de nos produits.

1. 2. Caractérisation structurale

Les méthodes de détermination et d'analyse des structures des matériaux cristallins sont de deux catégories, expérimentales ou théoriques. Les méthodes expérimentales sont basées principalement dans notre cas sur la diffraction des rayons X qui reste une technique très efficace vu le développement de l'outil informatique. En plus, elle est la seule technique qui peut produire l'arrangement des atomes tridimensionnelle d'un cristal. Ensuite les techniques spectroscopiques qui se basent sur l'interaction rayonnement-matière, ou le rayonnement change suivant la méthode : Raman, Infra-Rouge ou UV-visible.

Dans ce chapitre, il sera présenté les techniques expérimentales utilisées dans ce travail pour caractériser nos produits.

La diffraction des rayons X est la technique principale qui sera présentée dans ce chapitre avec la spectroscopie Raman et Infra-Rouge. Les analyses à partir de la surface

d'Hirshfeld est une méthode complémentaire aux informations fournis par la diffraction des rayons X.

1. 2. 1. La diffraction des rayons X

A la suite de la découverte des rayons X par W. K. Röntgen en 1895 à l'université de Würzburg, les premières applications ont été tournées vers l'étude des cristaux car on espérait mettre en évidence les atomes constitutifs des molécules et confirmer ainsi la justesse du nombre d'Avogadro [1].

En 1912 le physicien Laüe a donné naissance au premier cliché de diffraction d'un petit cristal en Blende [2], et il a pu déterminer grâce à un réseau cristallin la longueur d'onde de rayons X, il devient donc possible de faire l'inverse, c'est-à-dire de déterminer les distances entre les atomes grâce à ces mêmes rayons.

Peu de temps après, c'est la découverte de W. H. Bragg et son fils W. L. Bragg en 1915, qui a permis de déterminer la structure cristalline du chlorure de sodium, du sulfure de zinc et du diamant [3]. Depuis ce temps-là, de nombreuses applications ont été développées dans les domaines de la cristallographie et de la physique. Aujourd'hui la diffraction des rayons X est considérée comme une des plus puissantes et la plus souple technique analytique pour l'identification et la détermination quantitative des phases cristallines des solides et des échantillons en poudre [3].

Les premières applications de la diffraction des rayons X pour l'analyse des matériaux polycristallins remonte au début du vingtième siècle (Debye - Scherrer, 1916). Cette technique consiste à éclairer une surface d'analyse par un faisceau monochromatique de rayons X, et récupérer le signal diffracté par les structures de chacune des phases cristallines du matériau à analyser [4].

BOL'SHAKOV et ses collaborateurs, en 1975 [5], ont appliqué des rayons X à des matériaux monocristallins en utilisant un goniomètre trois (03) cercles avec un détecteur ponctuel. Ceci a ouvert une nouvelle voie d'analyse. La poursuite de ce genre de recherche depuis 1980 a été facilitée par l'arrivée d'une nouvelle génération de goniomètre à quatre (04) cercles totalement automatisés, le pilotage des goniomètres, l'acquisition et le traitement des données assistés par ordinateur.

1. 2. 2. Interaction rayons X / matière

Les rayons X sont des radiations électromagnétiques dont la longueur d'onde associée se situe entre la limite du rayonnement γ (0,1 Å) et l'UV lointain (100 Å). Lors de leur traversée dans la matière, elles interagissent avec les particules chargées. Avec les électrons, trois types d'interactions se produisent [6]:

- L'effet photoélectrique lié à l'absorption des rayons X et à l'émission des électrons par le matériau irradié.
- L'effet Compton qui a lieu avec un ou plusieurs électrons de l'atome. Cette interaction ne peut donner lieu à des phénomènes d'interférences et participe au bruit de fond de l'analyse de diffraction. En effet, pendant le choc avec un électron du matériau irradié, le photon X (aspect corpusculaire du rayonnement) perd une partie de son énergie et le rayonnement diffusé ($\lambda > \lambda_0$) est incohérent. L'énergie perdue modifie la quantité de mouvement de l'électron.
- L'interaction élastique ou diffusion cohérente dite effet Thomson. Le rayonnement conserve sa longueur d'onde après avoir traversé le matériau et si ce dernier est cristallisé, la diffusion donnera lieu au phénomène de diffraction. Cette dernière interaction est au centre de cette thèse.

1. 2. 3. Principe de diffraction des rayons X

Le principe de la diffraction X consiste à envoyer un rayonnement électromagnétique sur un échantillon. Si ce rayonnement de longueur d'onde inférieure ou égale aux distances interatomiques de l'échantillon, alors les atomes réémettent une partie du faisceau incident dans les trois directions de l'espace qui sont caractéristiques de leur structure. Le domaine spectral correspondant à ces longueurs, de l'ordre de l'Angström, est le rayonnement X.

Les informations fournies par la diffraction des rayons X sont quasi nulles pour les gaz, limitées à la répartition des distances entre les objets diffractants pour les liquides et les amorphes, par contre pour les cristaux on peut retrouver la position précise des atomes dans le cristal.

L'analyse par diffraction des rayons X [7] ou diffractométrie X permet de déterminer les distances interatomiques et l'arrangement des atomes dans les réseaux cristallins. Comme les rayons X sont diffractés de façon différente par les éléments du réseau suivant la

construction de ce dernier, l'irradiation de la matière par rayons X permet de connaître sa nature cristallographique.

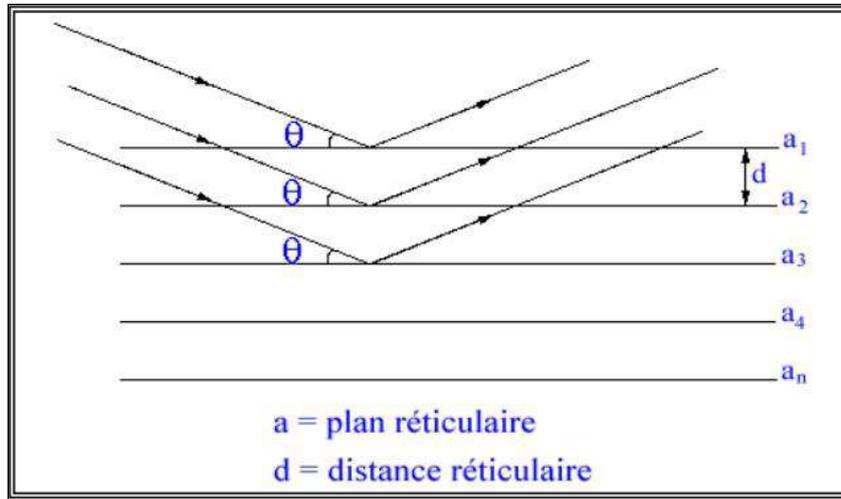


Figure 1. 1 : Schéma de principe de la diffraction des rayons X.

La figure 1. 1 schématise le principe de la diffraction des rayons X. La longueur d'onde du faisceau sondé doit être de l'ordre de grandeur des distances inter réticulaires. L'intensité diffractée par un cristal est le produit entre un facteur de forme et le facteur de structure :

$$I(\vec{R}) = |\vec{G}(\vec{R})|^2 = |\vec{F}(\vec{R}) \times \vec{L}(\vec{R})|^2 \dots \dots \dots \mathbf{1.1}$$

Où :

\vec{R} est le vecteur de direction dans le réseau réciproque,

F est le facteur de structure

L est le facteur de forme. Il dépend de la forme et la taille du cristal.

Le calcul de ce facteur est classique en optique pour les études de diffraction interférence, et peut s'avérer utile pour des cristaux ayant une ou plusieurs dimensions très petites (en nombre de paramètres de maille), ce qui introduit un relâchement des conditions de diffraction (l'amplitude diffractée ne s'annule pas tout de suite dès qu'on s'écarte des conditions de diffraction exactes). Par contre, le facteur de structure dépend du contenu diffusant dans la maille. Chaque maille peut être constituée de plusieurs atomes qui ont un pouvoir diffusant différent. En d'autres termes, le facteur de structure représente la somme des pouvoirs diffusants en chaque point de la maille. Quand la différence de marche entre les

interagissent avec le nuage électronique des atomes du cristal. Le cristal étant un milieu périodique tridimensionnel, ces ondes diffusées interfèrent et provoquent le phénomène de diffraction. La mesure de ces intensités diffractées donne alors accès aux composantes de Fourier de la densité électronique de la molécule. Une détermination structurale consiste donc à repérer, après un certain nombre d'étapes de calculs, les maxima de densité électronique, que l'on assimile aux positions atomiques. Les intensités sont mesurées par des diffractomètres à monocristal [12] munis de détecteurs électroniques (compteurs proportionnels ou à scintillation).

Un faisceau de rayons X incident de longueur d'onde λ ne sera réfléchi par une famille de plans (h, k, l) que dans la mesure où il rencontre ces plans sous un certain angle θ dit angle de Bragg, et reflète la géométrie du réseau direct (système cristallin, paramètres de maille). Les taches de diffraction forment le réseau réciproque et sont donc nommées par leurs indices de Miller (h, k, l). Les intensités des faisceaux diffractés portent l'information sur le contenu atomique de la maille qui compose le cristal, qui est défini comme la convolution de cette maille (forme et contenu atomique) par le réseau direct.

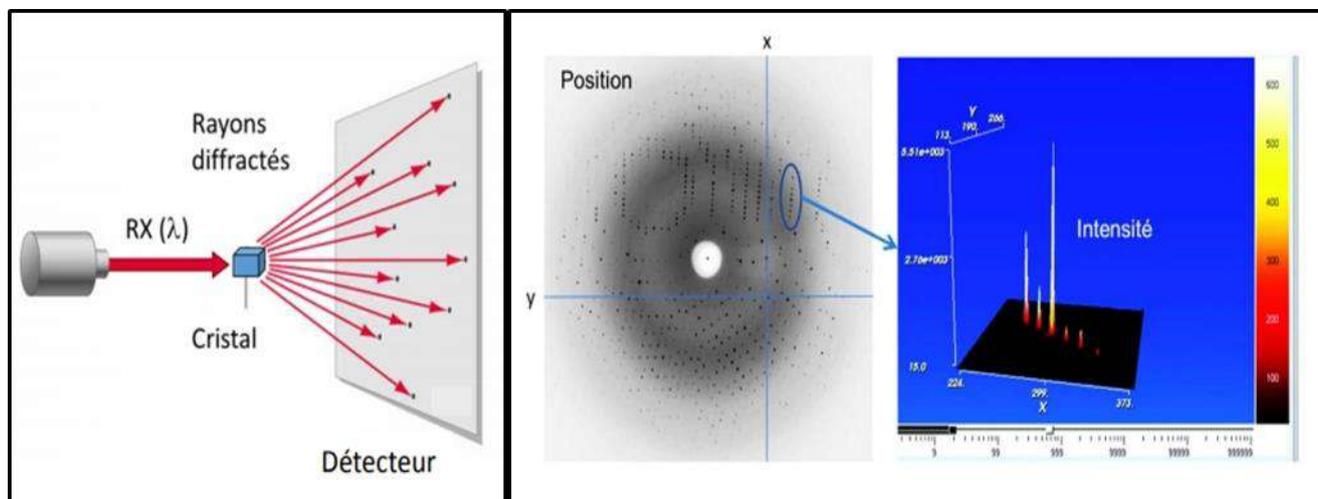


Figure 1. 2 : Principe de la diffraction des rayons X sur monocristal.

1. 2. 5. Procédure expérimentale de la diffraction des rayons X.

La démarche suivie lors de l'étude d'un cristal avec la diffraction des rayons X comporte les étapes suivantes :

- Choix du monocristal.
- Diffractomètre à quatre cercles.
- Collecte des images de diffraction.
- Résolution de la structure.
- Affinement de la structure.
- Analyse structurale (Fichier CIF).

1. 2. 5. 1. Choix du monocristal

Le collage de l'échantillon sur la tête goniométrique se fait après choisir et manipuler le monocristal sous un microscope optique. Le choix du cristal convenable est crucial pour l'obtention des données d'analyse intéressantes. En général, le cristal idéal ne doit pas présenter de fractures, de maclages. Il doit avoir des faces bien définies, de taille convenable, forme régulière, et il doit être bien homogène, et relativement transparent et brillant.

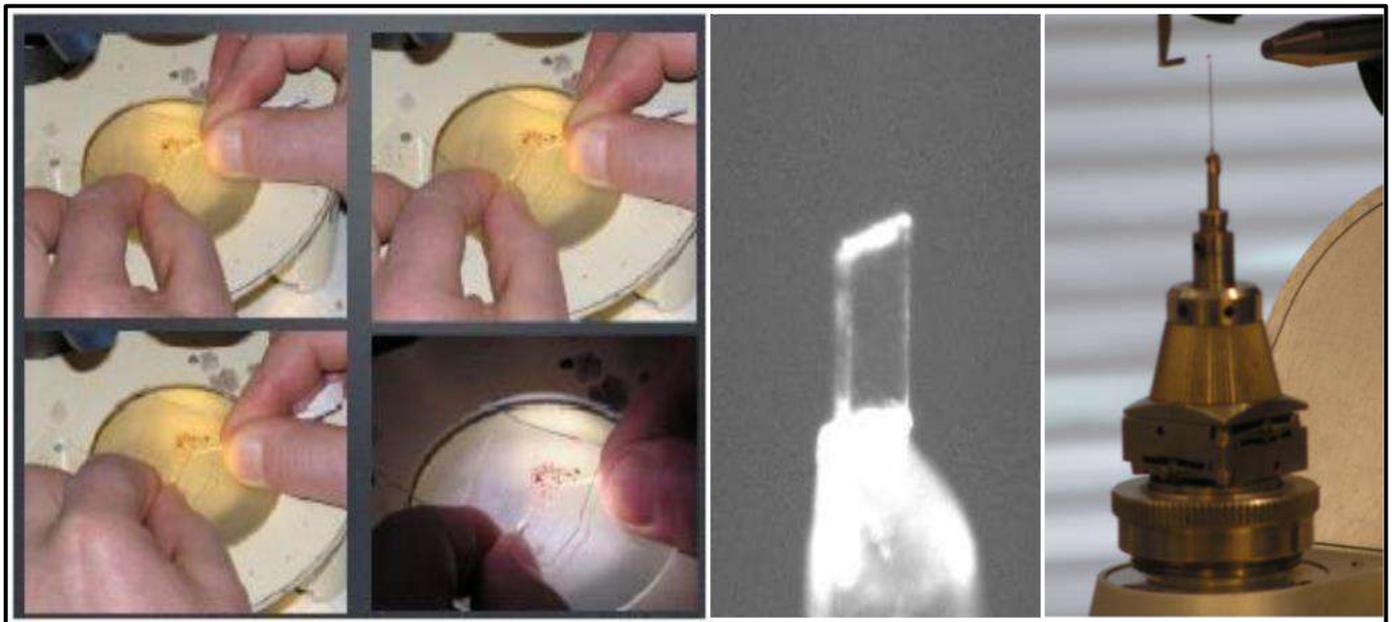


Figure 1. 3 : Comment choisir, manipuler et coller le monocristal sur la tête goniométrique.

1. 2. 5. 2. Le diffractomètre à quatre cercles

L'étude structurale des monocristaux nécessite un diffractomètre automatique, ce dispositif est composé de :

- ✓ *Un générateur des rayons X*

Le tube de rayons X à anticathode de molybdène est alimenté par un générateur dont la puissance est généralement de 1750 Watt (50 KV, 35 MA). Le faisceau incident est monochromaté d'une lame de graphite et il est ensuite collimaté. Le diamètre du collimateur est choisi de telle sorte que le cristal soit toujours baigné entièrement dans le faisceau incident.

✓ ***Un goniomètre à quatre (04) cercles***

C'est un dispositif mécanique permettant quatre rotations autour de son centre : trois rotations ω , χ , ϕ concernant l'orientation du cristal, et une rotation 2θ relative au détecteur.

Ces différentes rotations sont nécessaires pour amener une famille de plans réticulaires d'un cristal (d'orientation quelconque) en position de réflexion sélective, selon la formule de Bragg.

✓ ***Un détecteur du rayonnement***

De détecteur CCD 4048 x 4048 pixels.

Le diffractomètre à quatre (04) cercles permet l'acquisition des intensités d'un maximum de réflexions, le terme quatre cercles est attribué au nombre des axes de rotations appelés ϕ , ω , χ (pour orienter le cristal) et 2θ (dans le plan verticale). Ces quatre degrés de liberté permettent que l'ensemble des réflexions diffractées par un cristal puisse être enregistré sans manipulations particulières de l'opérateur.

Les mesures sur les monocristaux faites dans ce travail ont été réalisées au laboratoire de cristallographie, Université Frères Mentouri Constantine 1. sur un diffractomètre à 4 cercles Agiles Technologies XCalibur.

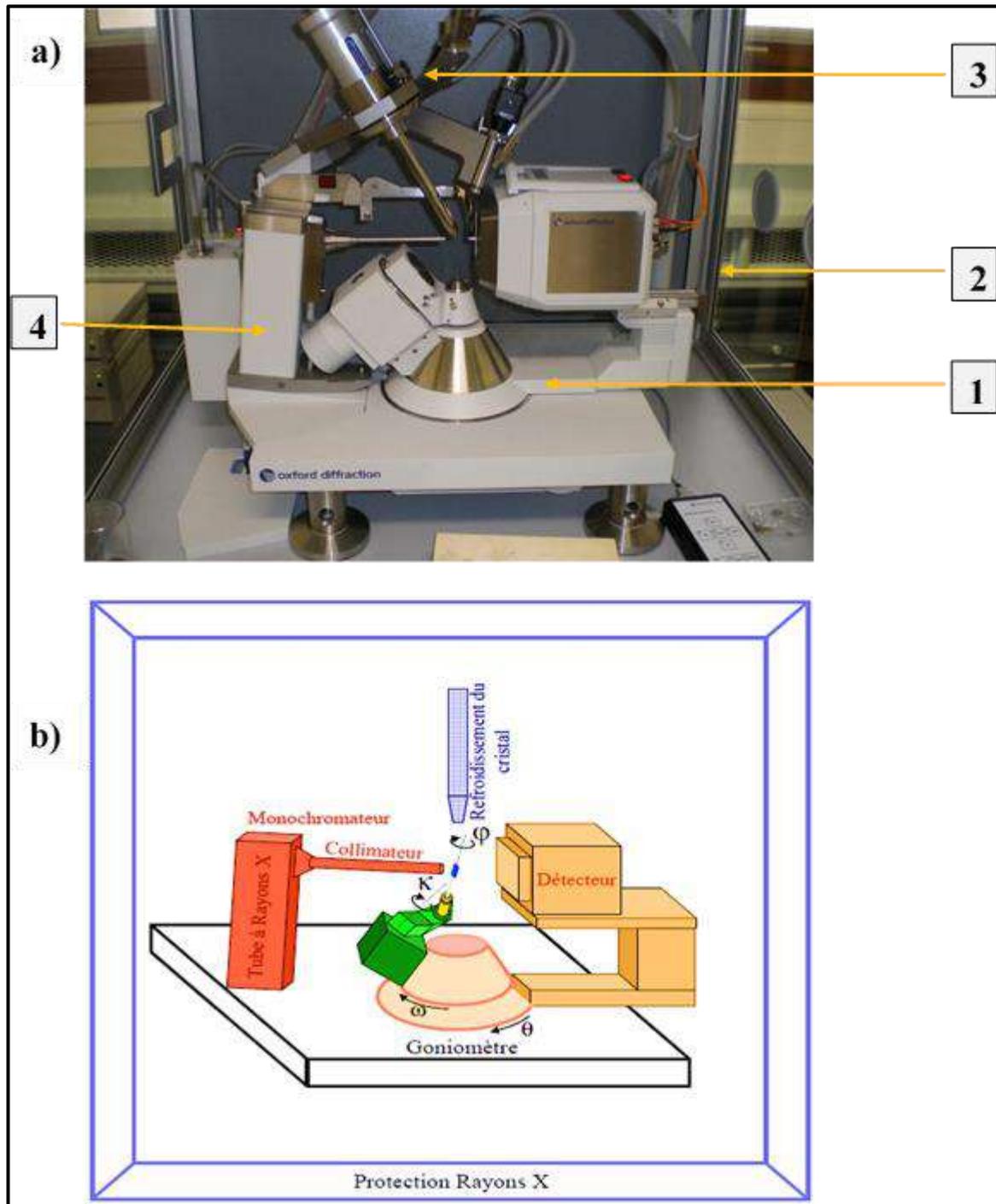


Figure 1. 4 : Vue générale du diffractomètre et schéma représentatif d'un diffractomètre : a) : Vue générale du diffractomètre Agilent XCalibur utilisé dans ce travail . 1) Goniomètre, 2) Détecteur CCD, 3) Soufflette de gaz sur l'échantillon et 4) Source de Rayon X ; b) : Schéma représentatif d'un diffractomètre Agilent XCalibur avec ses composants.

1. 2. 5. 3. La collecte des données

Pour déterminer convenablement la structure d'un composé, il faut effectuer une collecte suffisante d'intensités de rayons X diffractés à une résolution adéquate de manière à ce que le maximum de plans réticulaires du composé soit enregistré.

En général, la collecte des données de diffraction se fait en deux étapes successives : Une collecte rapide suivie d'une collecte complète. La première collecte permet d'apprécier la qualité du cristal, de déterminer de manière approximative les paramètres de maille et de déterminer ensuite les conditions optimales de la collecte complète (stratégie de collecte des données). Au cours de la collecte complète, les paramètres de maille et le système cristallin en sont ensuite déduits.

L'ordinateur attaché au diffractomètre permet de gouverner toute ses actions ; à l'aide des logiciels ; tel que le pilotage automatique du goniomètre, la recherche des mailles et l'affinement de tous les paramètres de ces mailles, la mesure automatique des intensités diffractées par un monocristal dont les caractéristiques sont connues et le transfert des données collectées vers un fichier data [13].

L'enregistrement (paramètres de la maille, matrice d'orientation et les intensités pour chaque réflexion (hk1)) se fait à l'aide du programme CrysAlis PRO [14].

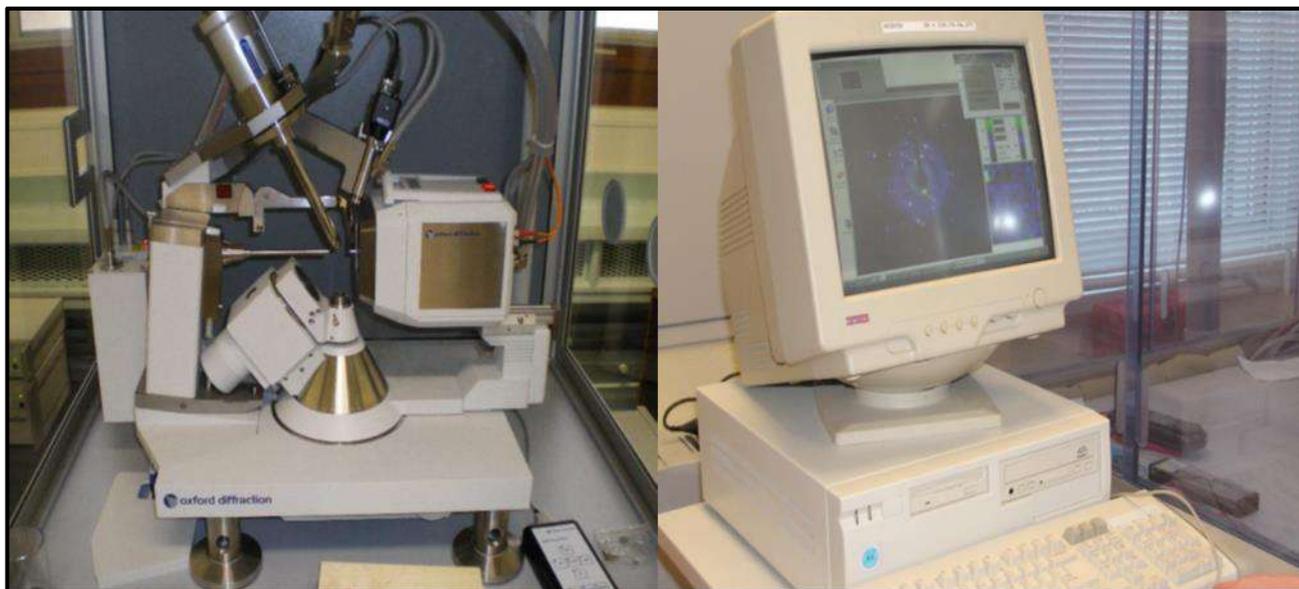


Figure 1. 5 : Un diffractomètre automatique à 4-Cercles et son ordinateur associé.

1. 2. 5. 4. Résolution de la structure

Après la collecte complète des différents pics de diffraction, leur traitement permet de déterminer le groupe d'espace du composé analysé et d'estimer les valeurs précises des intensités des réflexions collectées et les variances qui leur sont associées.

Tous les pics de diffraction enregistrés sont indexés par les indices de Miller (hk l), image par image en ajustant les pics de diffraction prédits (par le système cristallin) aux pics observés. Ceci est fait en affinant un certain nombre de paramètres comme la distance cristal détecteur, la position du centre du détecteur (origine), l'orientation du cristal (axes de rotation), les paramètres de maille.

Un certain nombre de facteurs concourent à altérer les intensités mesurées au cours d'une expérimentation de diffraction des rayons X sur monocristal. Il s'agit des phénomènes propres à la méthode de mesure (correction de Lorentz et polarisation), des phénomènes liés à la nature du matériau analysé (absorption, extinction) ou au dispositif expérimental (divergence du faisceau). Pour cette raison, les intensités collectées doivent être corrigées pour obtenir les données les plus précises possibles. Les corrections de Lorentz, de polarisation et d'absorption sont faites au cours de l'intégration alors que la correction d'extinction est faite au cours de l'affinement.

Après application de ces différentes corrections, on dispose d'un ensemble de réflexions (hkl) avec ; pour chacune ; une estimation de l'intensité diffractée et de son incertitude. Ces données sont moyennées dans le groupe de Laue du cristal.

Dans notre cas la résolution est faite par les méthodes directes par le programme SIR92 [15] de la gamme de programme WinGX [16]. Ce dernier présente en effet de très bonnes caractéristiques pour la réduction des données. Dans ce programme, l'intensité moyenne associée à plusieurs réflexions équivalentes par symétrie est donnée par l'équation

$$\langle I \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N W_i I_i}{\sum_{i=1}^N W_i} \dots\dots\dots 1.5$$

$$W_i = \frac{1}{\sigma^2(I_i)} \dots\dots\dots 1.6$$

Où :

W_i est un poids permettant de sous pondérer les réflexions discordantes.

Ainsi, après avoir effectué la moyenne des réflexions équivalentes, nous obtenons des facteurs d'accord $R(I)$ et $R_w(I)$ qui permettent de juger la qualité de cette moyenne. Ces facteurs sont exprimés par :

$$R(I) = \frac{\sum_{i=1}^n |I_i - I|}{\sum_{i=1}^n I_i} \dots\dots\dots 1.7$$

$$R_w(I) = \left[\frac{\sum_{i=1}^n w_i (I_i - I)^2}{\sum_{i=1}^n w_i I_i^2} \right]^{1/2} \dots\dots\dots 1.8$$

$$R_2(I) = \left[\frac{\sum_{i=1}^n (I_i - I)^2}{\sum_{i=1}^n I_i^2} \right]^{1/2} \dots\dots\dots 1.9$$

A la fin du traitement des données, nous disposons des modules au carré des facteurs de structure et les erreurs commises, qu'on utilise par la suite dans nos affinements par la méthode des moindres carrés.

En effet les facteurs des structures sont donnés par les relations suivantes :

$$F(hkl) = \sum_i f_j e^{[-B_j \frac{\sin \theta}{\lambda}]} e^{2\pi i(hx_j + ky_j + kz_l)} \dots\dots\dots 1.10$$

$$F(hkl) = \|F(hkl)\| e^{i\varphi(hkl)} \dots\dots\dots 1.11$$

Où :

$\Phi(hkl)$ est la phase de l'onde diffractée par le plan (hkl) et $\|F(hkl)\|$ étant le module de $F(hkl)$.

Cette connaissance des phases $\varphi(hkl)$ est en fait le problème crucial de la détermination de structures cristallines.

1. 2. 5. 5. Affinement de la structure

L'affinement de la structure consiste à améliorer les positions atomiques données grossièrement par l'hypothèse de départ et les facteurs d'agitation thermiques. Pour les affinements nous avons utilisé le programme SHELX [17].

Au cours de cette procédure la différence entre le module du facteur de structure et celui du modèle expérimental est minimisée par le processus des moindres carrés dont l'expression est donnée par l'équation suivante :

$$\chi^2 = \sum_{h,k,l} w_{hkl} (|F_{obs}| - |F_{cal}|)^2 \dots \dots \dots \mathbf{1. 12}$$

Avec :

$|F_{obs}|$: Le module du facteur de structure observé (c'est-à-dire mesuré).

$|F_{cal}|$: Représente le module du facteur de structure calculé.

w_{hkl} : Désigne la pondération assignée à chaque réflexion. Son expression est exprimée par l'équation **1. 6**

Les quantités minimisées le long de l'affinement sont :

❖ Les facteurs d'accord R et R_w :

$$R_w = \left\{ \frac{\sum w (|F_{obs}| - |F_{cal}|)^2}{\sum w |F_{obs}|^2} \right\}^{1/2} \dots \dots \dots \mathbf{1. 13}$$

$$R = \frac{\sum (|F_{obs}| - |F_{cal}|)}{\sum |F_{obs}|} \dots \dots \dots \mathbf{1. 14}$$

❖ Le facteur de qualité S (Goodness of fit) :

L'accord entre le modèle choisi et la structure réelle est évalué par le facteur de Goodness, qui doit être environ 1.

$$S = \left\{ \frac{\sum w (|F_{obs}| - |F_{cal}|)^2}{n - m} \right\}^{1/2} \dots \dots \dots \mathbf{1. 15}$$

Où :

n soit le nombre de réflexions dans l'affinement, et m représente le nombre de paramètres dans l'affinement.

❖ L'expression du facteur de confiance.

L'analyse des paramètres de déplacement atomique a été faite en utilisant le programme SHELXL en minimisant l'expression du facteur de confiance :

$$R_W = \left\{ \frac{\sum w |U_{obs} - U_{cal}|^2}{\sum w U_{obs}^2} \right\}^{1/2} \dots\dots\dots 1.16$$

Avec :

W : la pondération affectée et U_{obs} et U_{cal} sont les coefficients d'agitation thermique d'affinement.

1. 2. 5. 6. Analyse de la structure cristalline (fichier CIF)

Une fois la structure cristalline est affinée, le fichier CIF (Crystallographic Information File) est automatiquement généré par les logiciels d'affinement tels que SHELX à la fin de chaque affinement.

Le fichier CIF est un fichier qui permet d'archiver les données cristallographiques d'une structure affinée, il est possible de le manipuler par des différents logiciels d'analyse tel que Mercury [18] (pour analyser la résolution structurale), Crystal Explorer 3.1 [19] (pour analyser la surface d'Hirshfeld et l'empreinte digitale associative). Il est également utilisé pour soumettre de manière électronique un article à une revue scientifique (cas des revues de Acta Crystallographica).

1. 3. Caracterisation spectroscopique

1. 3. 1. Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman [20] est une méthode optique analysant la dynamique des atomes au travers du couplage tensoriel entre une lumière monochromatique et la variation de polarisabilité des liaisons chimiques, en d'autres termes la déformation du nuage électronique lors du mouvement des atomes. Cette méthode exploite le phénomène physique selon lequel un milieu modifie légèrement la fréquence de la lumière y circulant. Ce décalage en fréquence correspond à un échange d'énergie entre le rayon lumineux et le milieu, et donne des informations sur le substrat lui-même. Prévu en 1922-1923 par Brillouin et Smekal [21, 22], le décalage en fréquence de la lumière diffusée fut observé en 1928 pour les liquides en Inde par Raman et Krishnan [23] et quelques mois plus tard en France dans des solides par Rocard [24] et Cabannes [25] ainsi qu'en Russie par Mandelstam et Landsberg [26, 27].

En fait, cette technique ne commença à se développer largement qu'avec l'essor des lasers dans les années 1970. La disponibilité des caméras de détections CCD (charge coupled device) à haute sensibilité dans les années 1990, en association avec une architecture multicanale, permit, en divisant les temps de mesure par 10 - ou corollaire, en travaillant avec des puissances dix fois plus faibles, ou en focalisant le spot laser avec un objectif de microscope de plus fort grossissement - d'analyser sans détérioration, non plus seulement des cristaux transparents, mais la plupart des matériaux, opaques ou colorés. Depuis peu, la nouvelle architecture des spectrographes, où le premier étage éliminant la lumière diffusée élastiquement utilise un filtre optique spécifique, à la place des réseaux, a encore amélioré la sensibilité et ainsi élargi le nombre de systèmes pouvant être étudiés efficacement. Le développement des capacités des microordinateurs fait de cette technique un véritable outil pour visualiser, souvent quantitativement, la géométrie, la distribution et l'état de contrainte mécanique ou thermique des phases constitutives des matériaux ou de systèmes associant plusieurs matériaux, cela avec une résolution micronique. Les dernières générations d'appareils étant transportables, leur utilisation comme instrument de contrôle de process ou de fabrication se développe.

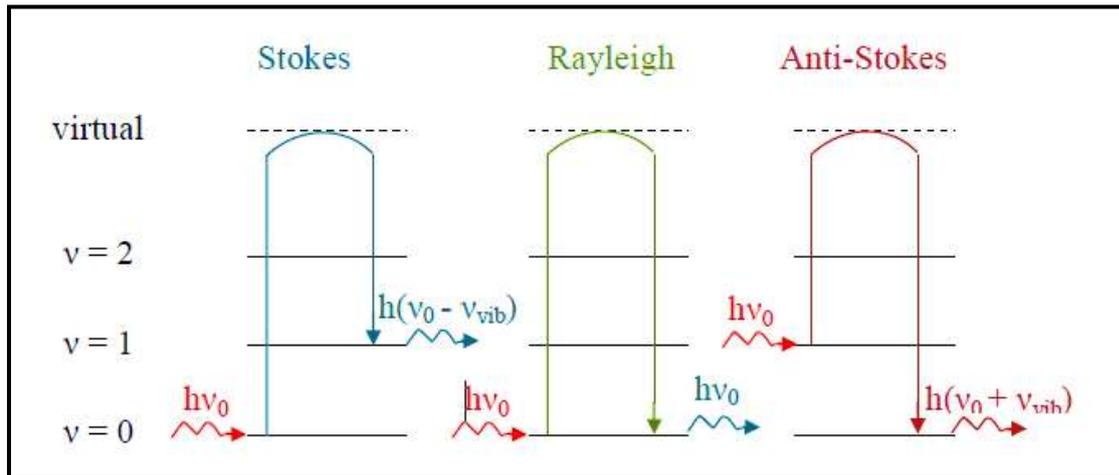


Figure 1. 6 : Mécanismes de diffusion Raman et Rayleigh en cas de $\nu_0 > \nu_{vib}$.

1. 3. 1. 2. Appareillage

Ici est l'appareillage utilisé pour la collecte de nos données pour la diffusion Raman (figure 1.7) ; un spectromètre de type BRUKER 'SENTERRA' équipé d'un microscope optique Olympus BX 51 permettant l'observation et la mise au point précise du rayonnement laser sur l'échantillon, en utilisant un laser du domaine Visible de longueur d'onde 532nm (YAG, vert) à l'Université Frères Mentouri Constantine 1.



Figure 1. 7 : Spectrophotomètre Raman (Faculté des Sciences Exactes, Laboratoire de Cristallographie, Université Frères Mentouri Constantine 1).

1. 3. 1. 2. a. Source laser

Le laser fournit une radiation monochromatique de fréquence stable et connue. Il existe des sources laser dans l'ultraviolet (UV), le visible et le proche infrarouge (NIR) selon la nature de l'échantillon à analyser et le but de l'analyse.

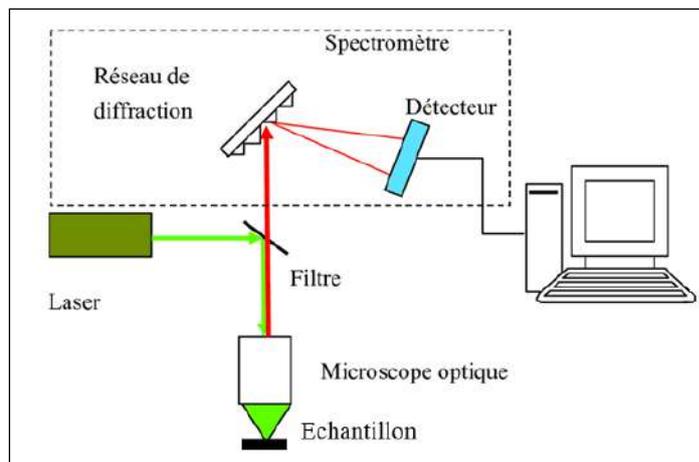


Figure 1. 8 : Schéma représentatif du principe de fonctionnement de spectrométrie Raman.

1. 3. 1. 2. b. Microscope

Le microscope focalise le spot laser incident sur la surface de l'échantillon, via l'objectif approprié, puis dirige les photons diffusés vers le spectromètre. Un analyseur permet de fixer la polarisation de l'onde diffusée.

1. 3. 1. 2. c. Filtre de réjection (passe-bande)

Le processus Raman étant peu intense, un filtre holographique de type « *Notch* » ou « *Edge* » est utilisé pour séparer le signal Raman du signal Rayleigh beaucoup plus intense.

1. 3. 1. 2. d. Monochromateur

Les photons diffusés entrent dans le monochromateur par une fente (ou trou confocal) permettant de localiser spatialement la lumière. Un miroir prismatique dirige ensuite les photons sur un réseau holographique de 600, 1200, 1800, ou 2400 traits/mm, dispersant les photons selon leur longueur d'onde (le choix du nombre de traits étant fonction de la longueur d'onde incidente et de la dispersion désirée). Le faisceau est ensuite focalisé par une lentille sur le détecteur.

Certains appareillages disposent de plusieurs monochromateurs, dans le but d'améliorer la résolution spectrale et le taux de réjection (c'est à dire la capacité à éliminer la raie Rayleigh).

1. 3. 1. 2. e. Détecteur

Dans notre cas, il s'agit d'un détecteur multicanal ou CCD (*Charge Coupled Device*) permettant de recueillir simultanément des informations spatiales et spectrales concernant l'échantillon analysé.

1. 3. 2. Spectroscopie Infra-Rouge

La spectroscopie infrarouge IR est une technique d'analyse permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires afin d'obtenir de nombreuses informations sur la conformation et les éventuelles interactions.

La région infrarouge est localisée entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes (figure 1. 9). Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 μm à 1000 μm . Il comprend 3

zones : le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm soit 12500-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit

4000-400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400-10 cm^{-1}). Suivant ces régions, des phénomènes différents sont observés en spectroscopie IR.

En lointain IR, ce sont les rotations moléculaires qui sont étudiées, dans le moyen IR, les vibrations (et les rotations-vibrations), et dans le proche IR des vibrations plus complexes comme des harmoniques ou des combinaisons.

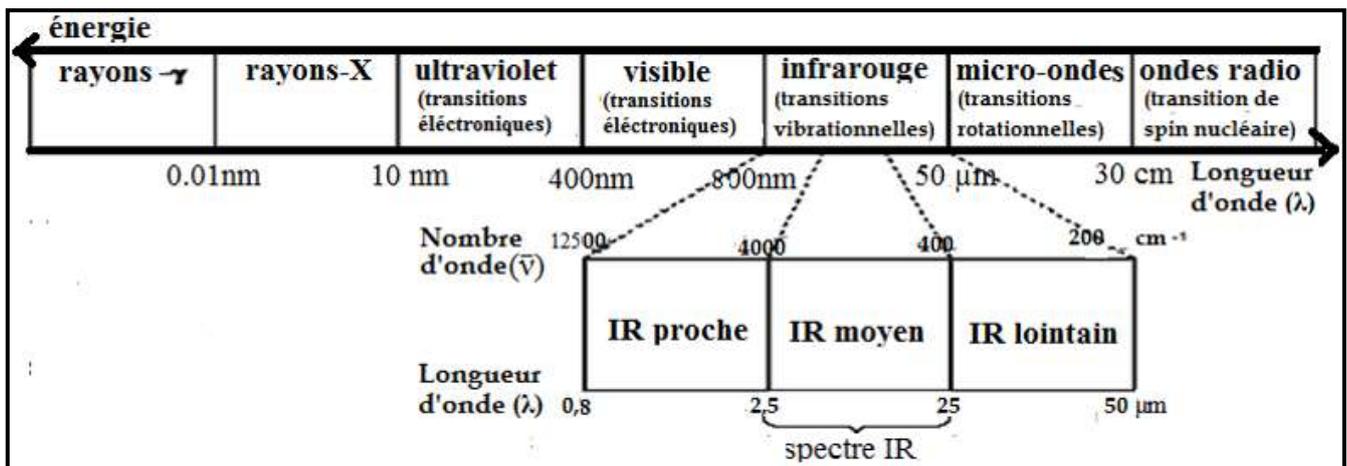


Figure 1. 9 : Le domaine Infrarouge.

Lors de l'analyse, un rayonnement polychromatique est envoyé sur le matériau, et l'intensité du faisceau transmis est inférieure à celle du faisceau incident : l'échantillon a donc absorbé une partie de ce rayonnement. Le champ électromagnétique du rayonnement interagit avec les charges électriques de la molécule, entraînant une variation du moment dipolaire.

Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration de la molécule, l'interaction créée excite la vibration de certaines liaisons et donc l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice [28]. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement correspond à une transition permise entre deux niveaux vibrationnels de la molécule, et dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré. Une bande d'absorption est donc observée sur le spectre à une énergie caractéristique de la liaison et du mouvement de vibration [29].

La spectroscopie d'absorption infrarouge peut exploiter deux interactions rayonnement-matière différentes [30] : la transmission et la réflexion (figure 1. 10).

En mode « transmission », le faisceau infrarouge passe à travers l'échantillon et l'énergie provenant de ce dernier est mesurée. Le signal est recueilli et envoyé au détecteur.

En effet, avant l'échantillon, l'intensité de la lumière est I_0 . Elle est égale à I après avoir traversé l'échantillon. On obtient alors une transmission $T = I/I_0$. L'absorbance est donc :

$$A = -\log T = \log \left(\frac{I_0}{I} \right) \dots \dots \dots 1.18$$

Ce mode de mesure nécessite l'utilisation de supports transparents dans le moyen infrarouge et peu absorbant. Avant toute mesure, une référence doit être enregistrée sur le support vide.

L'approche qui peut être considérée comme la plus convenable à nos matériaux, serait de travailler en réflexion. Le rayonnement incident est collecté par la même optique et ensuite acheminé vers le détecteur. Grâce aux différentes réflexions (spéculaire, diffuse ou réflexion totale atténuée), il est possible d'analyser divers types de matériaux : transparents, opaques, lisses, rugueux, etc.

Sur des échantillons de surface non homogène ou rugueuse, ou de poudres, il s'agit alors de réflexion "diffuse". Sur des échantillons polis ou de surface très plane, la réflexion "spéculaire" est largement prépondérante (comportement miroir), le faisceau réfléchi est monodirectionnel (figure 1. 10)

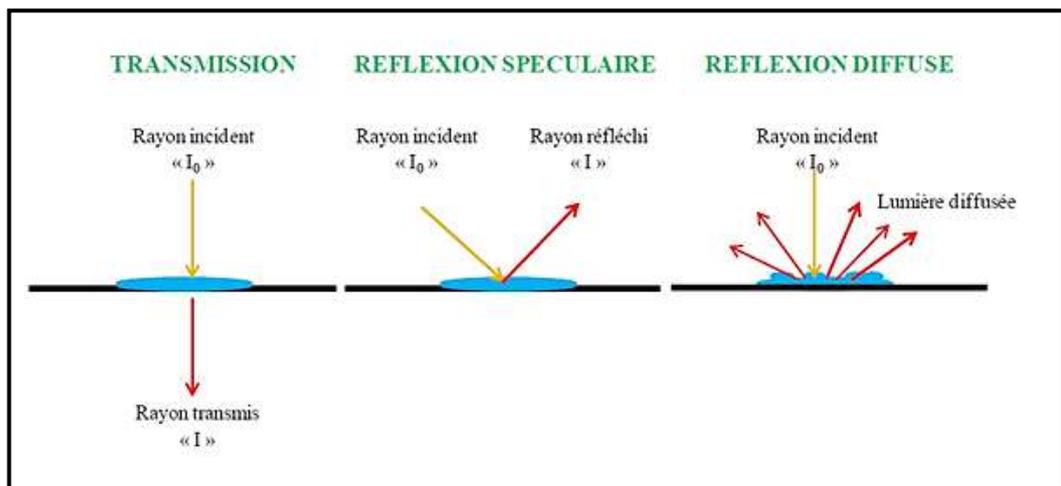


Figure 1. 10 : Schéma simplifié des modes d'acquisition spectrale en spectroscopie IR.

1. 3. 2. 1. Principe général

Une source émet un faisceau de lumière infrarouge qui est divisée en deux parties grâce à une lame séparatrice comportant une face semi-réfléchissante. La moitié du faisceau est réfléchi et l'autre moitié est transmise. Chacun de ces deux faisceaux est ensuite réfléchi par les miroirs puis retombe sur la séparatrice où les deux faisceaux se recombinaient, mais les différences de chemin optique créent des interférences constructives et destructives formant l'interférogramme. Le faisceau recombinaient traverse l'échantillon qui absorbe à différentes longueurs d'onde, caractéristiques de son spectre et qui sont soustraites de l'interférogramme.

Le faisceau est recueilli par un détecteur qui voit une variation de l'énergie en fonction du temps pour toutes les longueurs d'onde simultanément. Un faisceau laser (He ; Ne) y est superposé et sert de référence pour le fonctionnement de l'appareil, c'est-à-dire pour la conversion analogique-digitale. L'interférogramme, qui représente l'intensité en fonction du temps (ou distance), est ensuite converti en un spectre infrarouge, représenté par l'intensité en fonction de la fréquence, par une transformation mathématique appelée transformée de Fourier (TF), d'où la dénomination « Infrarouge à transformée de Fourier ».



Figure 1. 11 : Spectrophotomètre Infrarouge (Faculté des sciences exactes, Laboratoire de Cristallographie Université Frères Mentouri Constantine 1.

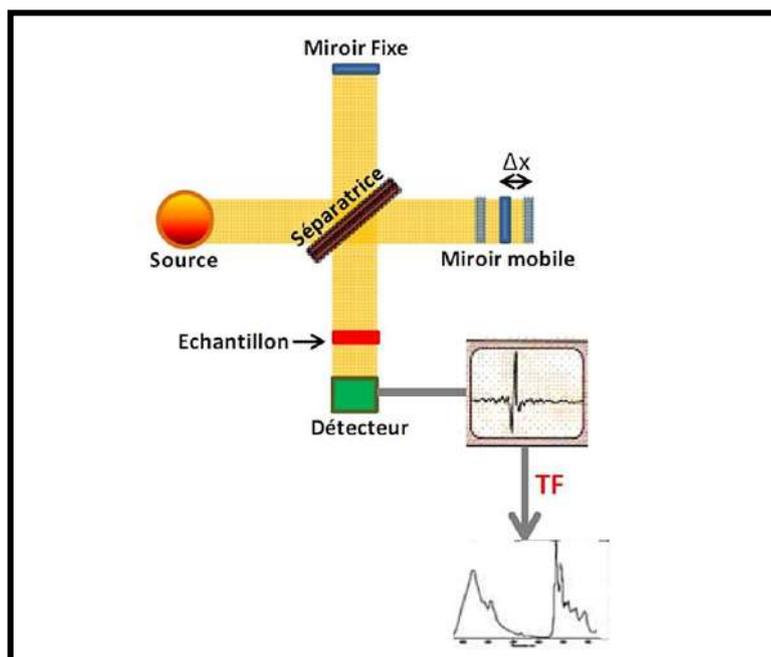


Figure 1. 12 : Schéma simplifié des modes d'acquisition spectrales en spectroscopie IR.

1. 3. 2. 2. Dispositif expérimental utilisé

Nous avons mené nos expériences sous forme de poudre. L'analyse par infrarouge a été réalisée sur un spectromètre à transformée de Fourier JASCO 6300 dans le domaine $400-4000\text{ cm}^{-1}$ (figure 1.7). La région IR se divise en trois parties : le proche IR ($4000-15600\text{ cm}^{-1}$), le moyen IR ($400-4000\text{ cm}^{-1}$) et l'IR lointain ($40-400\text{ cm}^{-1}$). Chacune de celles-ci dispose de sources, systèmes de détection et de lames séparatrices spécifiques. La région ($400-4000\text{ cm}^{-1}$) sera particulièrement analysée dans ce travail, car c'est dans cette région qu'on trouve la plupart des modes de vibration interne des molécules.

1. 4. La surface d'Hirshfeld

Parmi les buts principaux de ce travail l'étude des interactions intermoléculaires dans les structures cristallographiques des composés à transfert de protons et des complexes de coordination. Pour ce, une méthode consacrée à l'étude de ces dernières sur la base des calculs de surfaces moléculaires à partir de la partition de Hirshfeld [31], a été adoptée. De ce fait, les différentes représentations des surfaces (*SH*) seront analysées afin d'identifier l'ensemble des contacts intermoléculaires ayant lieu au sein de ces cristaux.

(comme les hydrocarbures). Pour tirer le meilleur parti de la cartographie de la couleur sur la surface, nous choisissons une gamme de plus adaptée à chaque groupe de molécules en comparaison directe.

1. 4. 3. Propriétés des surfaces d_{norm}

Une autre façon d'illustrer les surfaces Hirshfeld est de générer une représentation qui implique des distances de contact normalisées en tenant compte du rayon de van der Waals des atomes impliqués dans l'analyse. Cette façon de dépeindre la surface est nommée d_{norm} [34]. Cette propriété est construite par la sommation de la contribution normalisée de d_e et d_i en rapport avec le rayon de van der Waals des atomes impliqués dans l'expression.

Le terme d_{norm} est donné par l'équation suivante :

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \dots \dots \dots 1. 20$$

De façon plus concrète, ce type d'analyse permet d'illustrer de façon graphique le positionnement relatif des atomes voisins appartenant à des molécules interagissant ensemble.

Encore une fois, un gradient de couleur est employé afin de quantifier les interactions ayant lieu entre les atomes au sein du cristal étudié.

L'image 3D de la surface de Hirshfeld qui est représentée de la valeur de d_{norm} où les nuances de couleurs représentent :

- **Rouge** : Lorsque les atomes forment des contacts intermoléculaires plus courts que de la somme de leurs rayons de Van der Waals.
- **Blanc** : Les contacts aux environs de la somme des rayons de Van der Waals dans la surface d_{norm} .
- **Bleu** : Les contacts les plus longs de la somme des rayons de Van der Waals

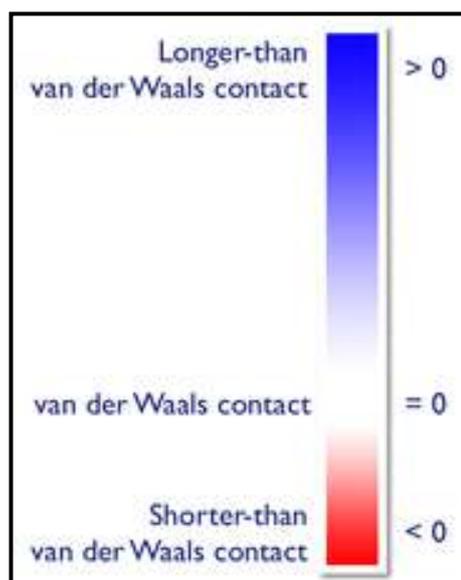


Figure 1. 13 : Couleurs adaptées à d_{norm} dans la surface de Hirshfeld.

1. 4. 4. Empreintes 2d des surfaces Hirshfeld

L’empreinte 2D des surfaces Hirshfeld constitue une autre façon d’analyser les informations complexes contenues dans la structure d’un cristal moléculaire [35, 36]. La distribution, sous forme graphique, de tous les couples (d_i , d_e) met en évidence les types d’interactions observés dans le cristal de même que la fréquence des recouvrements.

Les diagrammes qui résultent de ce type d’analyse constituent une empreinte des interactions intermoléculaires dans le cristal.

Ce genre de représentation permet de caractériser des interactions intermoléculaires du fait que plusieurs d’entre elles génèrent un patron particulier dans les graphiques obtenus. En plus de répertorier tous les contacts présents dans le cristal, il est possible d’isoler des contacts particuliers ayant lieu entre certains atomes. Cela permet de mettre en évidence des interactions non covalentes de type C–H... π , halogène...halogène, C–halogène...H et des empilements π ... π ayant lieu dans les arrangements étudiés.

Lors de l’étude de ce type de graphique, il est important de porter une attention particulière aux contacts dont les valeurs de d_i et d_e avoisinent la grandeur des rayons de van der Waals des atomes observés. Pour une paire (d_i , d_e), la somme de ces composantes équivaut à la distance séparant les atomes contribuant à ce point

Il y a présence de contacts rapprochés lorsque la somme de ces composantes est plus petite ou égale à la somme des rayons de van der Waals des atomes impliqués. Il est à noter que ces contacts prennent la forme de lames qui pointent vers l'origine du graphique étudié. Ce critère est exprimé par l'équation suivante [37] :

$$d_i + d_e \leq r_i^{vdW} + r_e^{vdW} \dots\dots\dots 1.21$$

1. 4. 5. Curvedness et Shape Index

➤Curvedness:

Est une fonction de la courbure moyenne-carrée de la surface, avec des surfaces planes. Les surfaces de Hirshfeld avec une courbure élevée ont tendance à diviser la surface en plaques de contact avec chaque molécule voisine, de sorte que la courbure de la surface de Hirshfeld pourrait être utilisée pour définir un nombre de coordination dans le cristal.

➤Shape Index (L'indice de forme):

Est une mesure qualitative de forme et peut être sensible à des changements très subtils de la forme de surface, en particulier dans les régions où la courbure totale (de la courbure) est très faible. Les cartes de l'indice de forme sur la surface de Hirshfeld peuvent être utilisées pour identifier des creux complémentaires (avec un indice de forme <1) et des bosses (avec indice de forme > 1).

1. 5. Etude In-Vitro

Le terme « in vitro » provient du latin qui signifie « sous verre », c'est-à-dire l'ensemble des expériences menées au travers d'une éprouvette, une plaque à puits, tube, en laboratoire, par laquelle on tente de reproduire en dehors de l'organisme vivant un phénomène physiologique.

Dans notre cas, l'investigation In-Vitro désigne à chercher une activité biologique de nos produits contre une maladie. Cela signifie expérimentalement mettre la molécule sous forme liquide en face d'un enzyme ou protéine de choix, si la molécule occupe le site actif de l'enzyme et bloque sa fonction on peut dire que la molécule présente une activité biologique.

Comme ce domaine est très vaste, on a préféré faire les investigations in-vitro de nos produits sur une propriété mais utilisant plusieurs méthodes.

1. 5. 1. Propriété Antioxydante

Ces dernières années, une attention accrue a été accordée au rôle des thérapies dans la santé humaine. Plusieurs études épidémiologiques ont indiqué qu'une consommation élevée de certains produits naturels est associée à un risque plus faible de développer un certain nombre de maladies chroniques, telles que l'athérosclérose et le cancer [38 - 43] et ces effets bénéfiques ont été partiellement attribués aux composés qui possèdent une activité antioxydante.

De manière générale, le stress oxydatif constitue un changement résultant d'un déséquilibre entre la génération de radicaux libres (FR) et le système antioxydant, qui joue un rôle fondamental dans l'endommagement à différents niveaux, notamment des biomolécules. En raison de la grande variété d'interactions produites par les radicaux libres, il est associé au développement de diverses maladies telles que les maladies dégénératives chroniques, par exemple, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, les troubles rénaux et l'obésité, qui représentent un taux de morbidité très élevé dans le monde [44]. Le stress oxydatif, ainsi que la thérapie avec des antioxydants, représente une alternative au traitement et à la prévention des maladies dégénératives chroniques [45 - 47].

Références chapitre 1

- [1] C. S. Barrett, Structure des métaux, Dunod, Paris, pp 397, 1957.
- [2] M. Von. Laue, Reproduction des articles originaux de M. Von. Laue et ses collaborateurs dans : Die Naturwissenschaften, 16, pp-361, 1952.
- [3] Martijn Fransen, Faster X-ray powder diffraction measurements, 42-49, 2002.
- [4] P. Debye, P. Scherrer, Physik. Z, 17, 277–283, 1916.
- [5] P. P. Bol'shakov, D. M. Vasil'ev, Y. F. Titivets, Z. LAB., 41, 1099-1102, 1975.
- [6] G. Férey, Le domaine de recherche de Gérard Férey : les solides poreux, Actual. Chim. III-XV, 2007.
- [7] J. Krier, N. Broll, ENSAIS Laboratoire Métallurgie, Corrosion, Matériaux, 24 Boulevard de la Victoire 67000 STRASBOURG.
- [8] K. Hoummada, Etude de la redistribution des dopants et des éléments d'alliages lors de la formation des siliciures. Matière Condensée [cond-mat]. Université Paul Cézanne - Aix-Marseille III, 2007.
- [9] E. Giannini, Qu'est-ce qu'un MONOCRISTAL ? Université de Genève, Faculté des Sciences, Département de Physique de la matière condensée : enrico.giannini@physics.unige.ch.
- [10] C. Jelsch, M. Teeter, v. Lamzin, v. Pichon-Pesme, R. H. Blessing, C. Lecomte. Accurate Protein crystallography at ultra-high resolution: valence Electron distribution in crambin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 97 3171-5176, 2000.
- [11] V. S. Lamzin, R. S. Morris, Z. Douer, K. S. Wilson, M. Teeter, J. Biol. Chem., 274, 20753-20755, 1999.
- [12] J. J. Rousseau, Cristallographie géométrique et radiocristallographie, 2000.
- [13] CAD4-Softwre. ENARF-NONIUS Delft Netherlands, 38, 1974.
- [14] Agilent. CrysAlis PRO. Agilent Technologies Ltd., Yarnton, England, 2013.
- [15] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla G. Polidori, M. Camalli, J. Appl. Cryst., 27, pp 435, 1994.
- [16] L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst., 45, 849-854, 2012.
- [17] G. M. Sheldrick, Acta Cryst., C71, 3–8, 2015.
- [18] C. F Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, J. Appl. Cryst., 41, 466–470, 2008.

- [19] M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *Crystal Explorer* 17. University of Western Australia, 2017. <http://hirshfeldsurface.net>
- [20] R. Loudon, Raman effect in Crystals, *Adv. Phys.*, 13, pp 423, 1964.
- [21] L. Brillouin, Influence of the thermal agitation on the viscosity of the liquids - Propagation of elastic waves in a milieu in motion, *J. Phys.*, 3, pp 362, 1922.
- [22] A. Smekal, Technical strength and molecular strength, *Naturwissenschaften*, 10, pp 799, 1922.
- [23] C. V. Raman, K. S. Krishnan, A theory of light-scattering in liquids, *Philos. Mag.*, 5, pp 498, 1928.
- [24] Y. Rocard, On the Theory of Light scattering in Liquids, *Philos. Mag.*, 6, pp 204, 1928.
- [25] J. Cabannes, Polarisation of Raman radiations in liquids and crystals, *Trans. Faraday Soc.*, 25, pp 0813, 1929.
- [26] G. Landsberg, L. Mandelstam, A new appearance in the light diffusion in crystals, *Naturwissenschaften* 16, pp 772, 1928.
- [27] G. Landsberg, L. Mandelstam, A new occurrence in the light diffusion of crystals, *Naturwissenschaften* 16, pp 557, 1928.
- [28] M. J. Hollas, *Spectroscopie*, Sciences Sup, Edition Dunod, Paris, 2003.
- [29] M. Dalibert, L. Servant, *Spectroscopie dans l'infrarouge*, Techniques de l'Ingénieur, traité Analyse et Caractérisation, 2000.
- [30] M. T. Baker, D. W. Von Endt, Use of FTIR-Microscopy in examinations of artistic and historic works, *Materials Research Society (MRS)*, 123, 1988.
- [31] F. L. Hirshfeld, *Theoretica Chimica Acta*. 44, 129-138, 1977.
- [32] M. A. Spackman, P. G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.*, 267, 215-220, 1997.
- [33] J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell, *Acta. Cryst. B*, 60, 627-668, 2004.
- [34] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *Chemical Communications*, 3814-3816, 2007.
- [35] A. Parkin, G. Barr, W. Dong, C. J. Gilmore, D. Jayatilaka, J. J. McKinnon, M. A. Spackman, C. C. Wilson, *Cryst. Eng. Comm.*, 9, 648-652, 2007.
- [36] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, *Cryst. Eng. Comm.*, 4, 378-392, 2002.
- [37] A. Direm, Thèse de doctorat en science de, Univ-Mentouri Constantine, 2016.
- [38] A. Gossiau, K. Y. Chen, *Nutrition*, 20, 95-102, 2004.
- [39] J. Gundgaard, J. N. Nielsen, J. Olsen, J. Sorensen, *Public Health Nutrition*, 6, 25-30, 2003.

- [40] K. Hashimoto, S. Kawamata, N. Usui, A. Tanaka, Y. Uda, *Cancer Letters*, 180, 1-5, 2002.
- [41] P. M. Kris-Etherton, T. D. Etherton, J. Carlson, C. Gardner, *Current Opinion in Lipidology*, 13, 397-407, 2002.
- [42] M. R. Law, J. K. Morris, *European Journal of Clinical Nutrition*, 52, 549-556, 1998.
- [43] N. J. Temple, *Nutrition Research*, 20(3), 449-459, 2000.
- [44] J. A. Morales-Gonzalez, *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases: A Role for Antioxidants*, 2013.
- [45] P. Rajendran, N. Nandakumar, T. Rengarajan, R. Palaniswami, E. N. Gnanadhas, U. Lakshminarasiah, J. Gopas, I. Nishigaki, *Clinica Chimica Acta*, 436, 332-347, 2014.
- [46] K. Jaakkola, P. Lähteenmäki, J. Laakso, E. Harju, H. Tykkä, K. Mahlberg, *Anticancer Res.*, 12, 599-609, 1992.
- [47] H. Sies, *Eur. J. Biochem.*, 215, 213-219, 1993.

CHAPITRE 2 :

LES METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE

2. 1. Introduction

Historiquement, la description de systèmes chimiques par la mécanique quantique a commencé par un formalisme très peu intuitif au début du XX^{ème} siècle. En effet, la fonction d'onde est un concept difficile à concevoir pour le cerveau humain habitué à des espaces à trois, voire quatre dimensions (la fonction d'onde en possède 4N). Pourtant, c'est dans ce cadre à priori peu propice que s'est développée une théorie puissante: le formalisme Hartree-Fock. Les équations de Hartree-Fock, ou *ab initio*, négligent l'énergie de corrélation mais peuvent être résolues d'une manière exacte au prix d'une coûteuse méthode de calcul de l'énergie d'échange inter-électronique.

Des variantes utilisant des paramètres expérimentaux, les méthodes semi-empiriques, permettent d'améliorer les résultats et d'alléger les calculs, mais malgré tout le concept de fonction d'onde reste difficile d'accès et les systèmes étudiés de taille moyenne voire petite (molécules organiques, complexes peu importants ou systèmes très symétriques). D'un autre côté, et malgré des tentatives infructueuses dans les années 20, une approche conceptuellement simple basée sur la densité électronique a été plus longue à émerger. En effet, il a fallu les théorèmes de Hohenberg et Kohn, en 1964, pour que la DFT prenne son essor. A titre de comparaison, les premières méthodes semi-empiriques ont été mises au point à partir des années 60. La DFT stipule que la connaissance de la densité électronique de l'état fondamental d'un système chimique revient à connaître l'équivalent de sa fonction d'onde et du potentiel de ses noyaux.

Les équations de Kohn-Sham fournissent un outil de travail exact pour évaluer l'énergie d'un tel système chimique, mais l'exactitude en question est confrontée à un problème majeur: aucune expression exacte pour évaluer le potentiel d'échange-corrélation n'a été trouvée à ce jour. Néanmoins, des approximations satisfaisantes ont été proposées et permettent déjà d'obtenir des résultats satisfaisants pour de nombreux systèmes chimiques. L'approche locale ou "semi-locale" (le gradient de densité est techniquement estimé par l'exploration de la densité autour du point considéré) utilisée pour calculer l'énergie d'échange et de corrélation permet de simplifier considérablement l'effort numérique par rapport au formalisme *ab initio*. Grâce à cette simplification dans la méthode de calcul, des systèmes bien plus importants peuvent être étudiés, et ce avec une précision parfois meilleure qu'avec les méthodes Hartree-Fock. Bien sûr, la DFT comporte encore des lacunes, notamment dans

le cadre des états excités, mais elle a apporté une approche un champ très dynamique de la recherche actuelle en chimie théorique.

La description du comportement de petites particules [1], telles que les électrons et les noyaux, demeuraient impossible avec les lois de la mécanique classique jusqu'au début du vingtième siècle. Avec l'apparition de la mécanique quantique il est devenu possible de calculer et de prédire les propriétés physiques et chimiques de systèmes atomiques et moléculaires.

Les propriétés physiques d'un système solide, illustrées par l'image d'électrons légers se déplaçant autour de noyaux lourds, dépendent du comportement de sa structure électronique. La mécanique quantique fournit le cadre idéal pour cette étude.

Elles consistent donc à résoudre l'équation de Schrödinger [2, 3, 4] indépendante du temps.

$$H\Psi = E\Psi \dots \dots \dots (2.1)$$

Mais dans la pratique, le potentiel subi par chaque électron est imposé par le mouvement, non seulement par les voisins les plus proches, mais également par tous les autres électrons du système réel.

Cela nécessiterait la solution d'une équation de Schrödinger avec environ 10^{23} équations différentielles simultanées. En général, il n'est pas possible de résoudre cette équation et le refuge à des approximations est nécessaire.

Afin de calculer l'énergie totale d'un système constitué de noyaux et d'électrons, par la seule connaissance du numéro atomique des noyaux et du nombre d'électrons. La connaissance de l'énergie totale va permettre de déduire un grand nombre de grandeurs physiques, puisque la plupart d'entre elles sont liées à l'énergie ou à ses dérivées, comme par exemple :

- le paramètre de maille d'équilibre d'un cristal, qui va simplement minimiser l'énergie totale de la maille élémentaire ;
- le module de compressibilité de ce cristal, qui relie l'énergie totale de la maille élémentaire à son volume ;
- les forces appliquées sur un atome, via la dérivée de l'énergie totale par rapport au déplacement de l'atome ;

- l'ordre magnétique qui va lui aussi minimiser l'énergie totale

Il suffit donc d'avoir un moyen de calculer cette énergie totale pour accéder à toutes ces quantités. Mais si les équations sont relativement simples à formuler, elles sont impossibles à résoudre en l'état, et il faut faire un certain nombre d'approximations pour espérer une solution numérique.

Ces approximations seront d'autant plus drastiques que l'on veut simuler des systèmes complexes, avec de nombreux atomes. Pour l'étude structurale que nous envisageons, nous devons pouvoir simuler jusqu'à la centaine d'atomes.

Il existe plusieurs modèles pour décrire la matière à l'échelle moléculaire, qu'on classe généralement en trois catégories :

Les méthodes *ab initio* : Sont largement utilisées en chimie quantique, elles sont entièrement basées sur la mécanique quantique et les constantes physiques fondamentales, elles permettent de résoudre l'équation de Schrödinger non-relativiste associée à un Hamiltonien moléculaire. En particulier l'archétype est le modèle de Hartree-Fock [5].

Les méthodes basant sur la *DFT* : Sont souvent considérées comme des méthodes *ab initio* pour la détermination de la structure électronique moléculaire, et elles sont basées sur la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) pour dériver les propriétés de la molécule en fonction de la détermination de la densité électronique de la molécule.

Les méthodes *semi-empiriques* : Contrairement avec les méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques utilisent des systèmes à plusieurs électrons et des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs dans la résolution de l'équation de Schrödinger.

2. 2. Les méthodes de chimie théorique

2. 2. 1. Le calcul *ab initio*

2. 2. 1. 1. Equation de Schrödinger

Pour une description quantique non-relativiste d'un système moléculaire ou cristallin, on écrit l'équation de Schrödinger. La résolution de cette équation dépend des approximations utilisées. Il s'agit de rechercher les solutions de l'équation suivante :

$$H\Psi = E\Psi \dots\dots\dots (2.1)$$

C'est une équation aux valeurs propres, dont H est l'opérateur Hamiltonien, Ψ représente une fonction d'onde poly-électronique dépendant des variables d'espace et de la variable de spin, et E est l'énergie totale du système.

L'Hamiltonien H associé à un système à plusieurs particules en interaction (N noyaux et n électrons) est défini par la somme de cinq termes (terme relatif à l'énergie cinétique des noyaux, terme relatif à celle des électrons, terme d'attractions électrons-noyaux, terme de répulsions électron-électron et terme de répulsions noyaux-noyaux).

Soit :

$$H = T_n + T_e + V_{n-e} + V_{e-e} + V_{n-n} \dots\dots\dots (2.2)$$

Où :

$$T_n = -\frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K: \text{Énergie cinétique des } N \text{ noyaux de masse } M_K.$$

$$T_e = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i: \text{Énergie cinétique des } n \text{ électrons de masse } m_e.$$

$$V_{n-e} = -\sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{e^2 Z_K}{R_{Ki}}: \text{Énergie potentielle attractive noyau-électron.}$$

$$V_{e-e} = \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}}: \text{Énergie potentielle répulsive électron-électron.}$$

$$V_{n-n} = \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}}: \text{Énergie potentielle répulsive noyau-noyau.}$$

Soit donc :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i + -\sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{e^2 Z_K}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} \dots\dots\dots (2.3)$$

La résolution exacte de l'équation II. 1 n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes, car pour un système qui possède N noyaux et n électrons, le problème à traiter est un problème à $(N+n)$ particules en interaction électromagnétique [6].

Il est nécessaire donc de faire des approximations pour pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger d'un système complexe d'une manière approchée.

2. 2. 1. 2. Approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, la suggestion de la séparation de la dynamique des noyaux de celle des électrons était proposée par Born et Oppenheimer [7], qui pensaient qu'il sera alors possible de simplifier les calculs de la mécanique quantique.

Cette approximation est largement utilisée dans les calculs *ab Initio* où, dans bien des cas, son impact est négligeable.

Born et Oppenheimer observèrent la grande différence de masse entre les noyaux et les électrons d'un système entraînant des dynamiques se déroulant à des échelles de temps très différentes. À titre de comparaison l'hydrogène, le plus léger des noyaux, a une masse qui est plus de 1836 fois la masse d'un électron. Cette observation implique que les noyaux sont caractérisés par des mouvements beaucoup plus lents que les déplacements concernant les électrons du système. Cette différence en masse impose de ce fait que la relaxation électronique soit instantanée relativement aux mouvements nucléaires. Cela signifie qu'au point de vue des électrons un noyau possède une grande inertie et réagit très lentement à un changement de configuration des électrons et des forces qu'ils appliquent sur celui-ci. Inversement, du point de vue des noyaux, les électrons se déplacent très rapidement et se stabilisent rapidement en réponse à un changement de configuration des noyaux.

Conséquemment, pour les électrons les noyaux peuvent être considérés comme fixes ; pour les noyaux les électrons peuvent être considérés comme un ensemble s'équilibrant

instantanément. Les mouvements des noyaux ne font que moduler la fonction d'onde électronique.

On a donc :

$$\{ T_e + V_{n-e} + V_{e-e} + V_{n-n} - E \} \Psi(r) = 0 \dots \dots \dots (2.4)$$

L'Hamiltonien de l'équation II. 3 peut donc se réduire à un Hamiltonien électronique :

$$H = T_e + V_{n-e} + V_{e-e} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{e^2 Z_K}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \dots \dots \dots (2.5)$$

Cette méthode prend en compte l'échange électronique, mais ignore la corrélation existante entre le mouvement d'un électron et les mouvements des autres, car l'électron est placé dans un champ moyen c'est-à-dire l'approximation de Born Oppenheimer n'est valable que lorsque les couplages des mouvements électroniques et nucléaires sont négligeables.

2. 2. 1. 3. Approximation relativiste

Cette approximation consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

Les méthodes avec interaction de configuration sont alors apparues, mais toutes ces méthodes dérivées de Hartree Fock ne tiennent compte que d'une partie de l'énergie de corrélation et s'adressent à des petits systèmes car elles sont très coûteuses en temps de calculs. Pour les molécules de taille plus importante ou pour les solides, la méthode utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité « DFT » s'avère bien plus adaptée.

2. 2. 1. 4. Approximation de Hartree-Fock.

Cette approche a été appliquée pour la première fois aux atomes en 1930 [8], elle est très importante car elle est à la base de presque toutes les méthodes *ab initio* (basées sur la fonction d'onde).

Fock a perfectionné la méthode de Hartree [9, 10] en utilisant la représentation de la fonction d'onde sous forme d'undéterminant de Slater [11].

$$\Psi_{HF}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} x_1(\mathbf{r}_1) & x_2(\mathbf{r}_1) & \dots & x_N(\mathbf{r}_1) \\ x_1(\mathbf{r}_2) & x_2(\mathbf{r}_2) & \dots & x_N(\mathbf{r}_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ x_1(\mathbf{r}_N) & x_2(\mathbf{r}_N) & \dots & x_N(\mathbf{r}_N) \end{vmatrix} \dots \dots \dots (2.6)$$

Ce déterminant de Slater conduit à une fonction d'onde multiélectronique et antisymétrique, respectant le principe d'exclusion de Pauli [12]. La fonction d'onde entre les électrons de même spin est illustrée par un espace entourant l'électron dans la distribution des spins parallèles qualifiée de trou d'échange appelée aussi « trou de Fermi ». Ce trou est représenté par une sphère de densité électronique constante et équivalente à la charge

d'unélectron. Il suit l'électron dans ses déplacements et, par conséquent, tient compte de l'échange : c'est là toute la différence entre la méthode Hartree-Fock et celle de Hartree.

Dans l'approximation Hartree-Fock (HF), on considère que le mouvement des électrons est indépendant et peut être réduit à la dynamique d'une particule évoluant dans le champ de N noyaux et celui généré par les autres n électrons. L'hamiltonien peut être séparé en deux parties, mono et bi-électronique.

La fonction d'onde totale est le produit de fonctions mono-électroniques et chaque fonction mono-électronique est elle-même le produit d'une fonction de spin-orbital. Une solution numérique des équations de HF conduisant à l'obtention d'orbitales atomiques est possible pour les atomes à cause de leur symétrie sphérique (le champ de potentiel étant considéré comme sphérique) ; cependant sa résolution pour des systèmes polyatomiques requiert des développements supplémentaires.

2. 2. 1. 5. Les Méthodes Post-Hartree-Fock

Ces méthodes permettent de traiter les effets de corrélation qui ne sont pas pris en compte dans une approche de type HF. Elles se partagent en deux catégories : les méthodes perturbatives et les méthodes multi-configurationnelles. Selon la méthode, une partie plus ou moins grande de la corrélation pourra être atteinte. Ces méthodes font appel à une fonction d'onde corrélée, solution du problème à N électrons, qui est décrite sous la forme d'une combinaison linéaire de déterminants de Slater.

La méthode Post-HF la plus économique est la théorie perturbative de Moller-Plesset [13] au second ordre (MP^2). Cette méthode peut-être également utilisée à des ordres supérieurs (MP^3 , MP^4 , etc.) qui requièrent davantage de ressources informatiques. Il n'est, par ailleurs, pas possible d'affirmer que les résultats soient améliorés avec l'augmentation de l'ordre de la perturbation. Parmi les méthodes multi-configurationnelles, nous pouvons citer la méthode d'Interaction de Configurations ou CI (*Configuration Interaction*) et MCSCF (*Multi-Configuration Self-Consistent Field*).

2. 2. 2. La théorie de la fonctionnelle de la densité

Le principe de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est d'exprimer l'énergie d'un système à plusieurs électrons à partir de la densité électronique, donc cette dernière va remplacer la fonction d'onde afin de calculer l'énergie. L'intérêt de cette approche

réside dans le fait que la densité des électrons est une observable physique et est une fonction des trois variables (x, y, z) quelque soit le nombre de particules dans le système donc elle reste indépendante de la taille du système. Tandis que la fonction d'onde d'un système à N électrons dépend de 4N variables ; 3N coordonnées d'espace et N coordonnées de spin donc sa complexité augmente avec le nombre de variables.

2. 2. 2. 1. Fondements de la DFT

Utiliser la densité comme variable en lieu de la fonction d'onde est l'idée qui a été suggérée par Thomas et Fermi en 1927 [14, 15].

Ils ont proposé de modéliser le terme cinétique de l'équation de Schrödinger par une fonctionnelle particulière explicite de la densité. Cette approche pose quelques problèmes majeurs (elle ne permet pas d'expliquer la liaison covalente par exemple) : plusieurs extensions ont donc été proposées, mais elles ont toutes l'inconvénient de rajouter des termes au fur et à mesure des approximations successives considérées (souci déjà présent dans l'approche de Hartree-Fock). Néanmoins, utiliser la densité conduit à des résolutions plus simples que dans le cas de la fonction d'onde. L'approche de Hohenberg et Kohn a permis de fixer un cadre de travail rigoureux permettant de s'affranchir de toute approximation.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a pour objet de décrire un système en considérant la densité $\rho(\mathbf{r})$ comme variable de base. Les méthodes issues du cadre de Hartree-Fock (HF) utilisent plutôt la fonction d'onde poly-électronique $\Psi(1, 2, \dots, n)$. Ainsi, en méthode DFT, le problème à n électrons est étudié dans l'espace de $\rho(\mathbf{r})$ qui est de dimension 3 au lieu de l'espace de dimension 3n dans les méthodes HF. La DFT a véritablement débuté avec les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn en 1964 [16].

2. 2. 2. 2. Théorèmes de Hohenberg-Kohn

Dans les années 60, Pierre Hohenberg et Walter Kohn [16] ont prouvé que l'énergie de l'état fondamental d'un système électronique pouvait dépendre de sa seule densité. Dans leur premier théorème, Hohenberg et Kohn démontrent que l'énergie de l'état fondamental E_{fond} peut être exprimée comme une fonctionnelle F_{HK} , qui dépend uniquement de la densité électronique de cet état ρ , à laquelle on ajoute simplement le potentiel d'interaction entre électrons et noyaux (potentiel externe) $V_{ext}(\mathbf{r})$

$$E[\rho(\mathbf{r})] = F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int v_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \dots \dots \dots (2.7)$$

Avec F_{HK} représente la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn, définie par :

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{e-e}[\rho(\mathbf{r})] \dots \dots \dots (2.8)$$

Afin de connaître la vraie densité de l'état fondamental, Hohenberg et Kohn ont formulé un deuxième théorème en se basant sur le principe variationnel. Ce théorème spécifie que la densité électronique optimale minimisera l'énergie en se rapprochant de l'énergie du système réel sans jamais l'atteindre ($E_0 < E[\rho(r)]$). L'égalité entre E_0 et $E[\rho(r)]$ n'est obtenue que si $\rho(r)$ est la densité électronique exacte du système à l'état fondamental.

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \min_{\rho} F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int v_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \dots \dots \dots (2.9)$$

Il est évident que ces théorèmes ne sont valables que pour l'état fondamental nondégénéré. C'est à dire, qu'ils ne s'appliquent que pour les densités qui correspondent à un potentiel externe $V_{ext}(\mathbf{r})$ au travers du premier théorème Hohenberg et Kohn.

Jusqu'à ce stade, il est prouvé qu'une solution existe, mais on ne sait pas comment la calculer car la forme exacte de la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn demeure inconnue. C'est le formalisme de Kohn-Sham qui permettra de contourner ce problème.

2. 2. 2. 3. Les équations de Kohn-Sham

La fonctionnelle de Hohenberg-Kohn (introduite par l'équation 2. 7) est égale à la somme des énergies cinétiques des électrons $T[\rho(r)]$ et au potentiel d'interaction électron-électron $E_{e-e}[\rho]$. Cette dernière partie se divise en une composante classique des interactions répulsives au sens du Coulomb $J[\rho]$, dont l'expression en fonction de la densité est bien connue, et une deuxième partie non classique $E_{ncl}[\rho]$ intégrant les effets de corrélation et d'échange.

L'énergie totale sera ainsi donnée par la formule suivante :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + J(\rho) + E_{ncl}(\rho) + \int V_{n-e}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \dots \dots \dots (2.10)$$

Kohn et Sham [17] ont envisagé ce problème sous un autre angle. De la même manière que l'expression exacte de l'énergie potentielle classique est connue (énergie de Hartree), ils

ont pensé qu'il était primordial d'avoir une expression aussi précise que possible pour le terme d'énergie cinétique. Pour ce faire, ils ont introduit la notion de système fictif d'électrons sans interaction de même densité $\rho(r)$ que le système d'électrons en interaction. En se basant sur ce système de référence, il est alors possible de donner une expression exacte à l'énergie cinétique d'un système de N électrons non interagissant comme une fonctionnelle de la densité.

Le choix de Kohn et Sham de se référer à un système fictif de N électrons sans interaction implique la résolution de N équations de Schrödinger "mono-électroniques". Cela nous amène à réécrire le problème sous la forme de trois équations indépendantes, les équations de Kohn-Sham.

2. 2. 3. Les Fonctionnelles d'échange-corrélation

Historiquement, on trouve différentes classes de fonctionnelles résultantes d'approches successives pour évaluer la fonctionnelle d'échange-corrélation exacte (ou plutôt tenter de s'en approcher).

2. 2. 3. 1. Approximation de la Densité locale (LDA)

Dans cette approximation, la densité est traitée localement à partir d'un gaz d'électrons uniforme. La densité est alors une fonction qui varie peu spatialement [18].

L'énergie d'échange et de corrélation dépend uniquement de la densité électronique en un point r.

Elle s'exprime en fonction de l'énergie d'échange et de corrélation par particule ϵ_{xc}

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \epsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \rho(\mathbf{r}) d^3 r \dots \dots \dots (2.11)$$

La LDA suppose que la fonctionnelle de ϵ_{xc} est purement locale. Cette énergie est divisée en :

$$\epsilon_{xc}(\rho) = \epsilon_x(\rho) + \epsilon_c(\rho) \dots \dots \dots (2.12)$$

Où :

ϵ_x est l'énergie d'échange et ϵ_c l'énergie de corrélation.

Il existe également une version de la LDA qui permet de prendre en compte le spinélectronique: c'est l'approximation de la densité de spin locale LSDA. L'énergie d'échange et de corrélation E_{xc} devient une fonctionnelle des deux densités de spin haut et bas :

$$E_{xc}^{LSDA}(\rho \uparrow, \rho \downarrow) = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}) \uparrow, \rho(\mathbf{r}) \downarrow) d\mathbf{r} \dots \dots \dots (2.13)$$

2. 2. 3. 2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

Le développement sur les fonctionnelles d'échange et de corrélation a été stimulée par l'approximation du gradient généralisé (GGA), qui suppose que la fonctionnelle dépend à la fois de la densité et de son gradient [19, 20].

Cette approximation est une amélioration possible du model précédent, dans lequel on considère les électrons comme un gaz. Pour cela les énergies d'échange-corrélation ne sont plus uniquement des fonctionnelles de la densité, mais elles dépendent également des dérivées de la densité.

Une première approche a été introduite par Kohn et Sham et ensuite utilisée par d'autres auteurs notamment dans les travaux d'Herman et al [21]. Avec cela cette approximation n'a pas pu apporter les améliorations prévues à la LDA et elle n'a pas arrivé à de bons résultats. La notion d'approximation du gradient généralisé (GGA) réside dans le choix des fonctions, permettant une meilleure adaptation aux larges variations de telle sorte à préserver les propriétés désirées.

La forme générale de l'énergie s'écrit [22]:

$$E_{XC}^{GGA}[n] = \int n(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[n(\mathbf{r})\varepsilon_X^{hom}] d^3\mathbf{r} \\ = \int n(\mathbf{r}) \varepsilon_X^{hom}(n) F_{XC}[n|\nabla n|, \dots] d^3\mathbf{r} \dots \dots \dots (2.14)$$

Où :

\mathcal{E}_X^{hom} est l'énergie d'un système non polarisé de densité $n(r)$. Il existe de très nombreuses formes de F_{XC} , les plus fréquemment utilisées sont celles introduites par Becke (B88) [23], Perdew et Wang (PW91) [24] et Perdew, Burke et Ernzerhof [25].

2. 2. 3. 3. Les Fonctionnelles hybrides

Une troisième classe de fonctionnelles (très utilisées de nos jours) est ce qu'on appelle les fonctionnelles hybrides. Là où un degré de précision est atteint en combinant des fonctionnelles d'échange et de corrélation de la GGA avec un certain pourcentage d'échange décrit par la théorie Hartree Fock [20]. La fonctionnelle hybride la plus populaire est B3LYP [26, 27] utilise la fonctionnelle d'échange E_X^{B88} de Becke apparue en 1988 [23] et la fonctionnelle de corrélation E_C^{LYP} de Lee, Yang et Parr [28] toutes les deux utilisées comme corrections du gradient de la fonctionnelle d'échange et de corrélation LDA. Dans cette fonctionnelle B3LYP le nombre de paramètres impliqués est mentionné, B3LYP signifie Becke-3 paramètres-Lee Yang Parr, et est décrite comme :

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_X(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + a_C(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}) \dots \dots \dots (2.15)$$

Avec :

$$a_0 = 0,20$$

$$a_X = 0,72$$

$$a_C = 0,81$$

a_0 , a_X et a_C sont des coefficients optimisés pour adhérer à des données expérimentales de systèmes standards servant de tests.

Bien que de nombreuses fonctionnelles sont actuellement disponibles et peuvent fournir des résultats très précis, comme la fonctionnelle PBE0 (PBE1PBE) [29] proposée par Adamo et Barone.

2. 3. Les codes de calcul

2. 3. 1. Code GAUSSIAN

En 1970, les travaux de John Pople ; qui consistait à développer des simplifications dans l'équation de Schrödinger ; a fait la naissance d'un outil informatique nommé GAUSSIAN 70 [30] permettant de calculer la conformation moléculaire des molécules avec les longueurs des liaisons chimiques ainsi que les angles de liaison entre les atomes. Ce logiciel était créé dans le but de la rendre aisément applicable à l'étude des molécules aussi bien simples que complexes, et qui représente maintenant un parmi les plus connus et utilisé logiciels dans la chimie théorique.

Il a été depuis sans cesse mis à jour [31, 32]. Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes *ab initio* comme Hartree-Fock.

Gaussian est rapidement devenu un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé [33].

Sachant que dans cette thèse on a utilisé la version Gaussian 09 pour nos calculs théoriques.

Le logiciel de la modélisation moléculaire Gaussian se base sur les lois fondamentales de la mécanique quantique, car il prédit de nombreuses propriétés électroniques et moléculaires d'atomes, de molécules et aussi de réactions chimiques. Ces propriétés sont principalement : les énergies, la structure et les différents paramètres géométriques, les fréquences, les charges atomiques et les symétries des vibrations des systèmes moléculaires.

Ce logiciel est utilisé pour étudier les molécules et les réactions dans une large gamme de conditions. Incluant à la fois les espèces stables et les composés difficiles ou impossibles à observer expérimentalement (intermédiaires à courte durée de vie ou des états de transition), ainsi l'étude de la réactivité et l'effet du solvant (constante d'équilibre,), et la prédiction des spectres IR UV-visible et Raman.

GAUSSIAN peut utiliser plusieurs méthodes de calculs tels que les méthodes semi-empiriques (AM1, PM3, ...), les méthodes *ab initio* (Hartree-Fock) et celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT avec différentes bases et fonctionnelles [33].

2. 3. 2. Code VASP

Le code VASP (Vienna *Ab initio* Simulation Package) est développé depuis 1991 à l'Institut de Physique Théorique de l'Université Technique de Vienne par Kresse, Furthmüller et Hafner [34, 35].

Au contraire du code Gaussian, le VASP est un code périodique à onde plane, Il permet une résolution extrêmement rapide et précise de l'équation de Schrödinger pour des systèmes présentant un grand nombre d'atomes, grâce à l'utilisation des pseudo-potentiels spécifiques tels que PAW [36].

La relaxation de la structure via ce code se fait par la résolution des équations de Kohn-Sham selon un processus auto-cohérent (SCF pour Self-Consistent Field) à l'aide de l'algorithme de minimisation électronique RMM-DIIS (Residual minimization scheme, direct inversion in the iterative subspace) [37, 38] jusqu'à ce que la différence des énergies entre chaque cycle SCF soit inférieure à 10^{-6} eV.

Une fois ces forces qui agissent sur les atomes sont déterminées, les atomes seront alors relaxés pour obtenir une nouvelle géométrie et les équations de Kohn-Sham sont à nouveau résolues. Ce schéma est répété jusqu'à l'obtention de la géométrie correspondant à une énergie minimale.

Pour lancer un calcul de relaxation VASP, on introduit quatre fichiers de départ.

Kpoints, POSCAR, POTCAR, INCAR, une fois tous ces fichiers sont prêts on fait la mise en marche par un fichier run.pbs .

Le fichier Kpoints

Le Kpoints ou le maillage en points k représente un paramètre essentiel responsable à la convergence *ab initio*. Afin de déterminer le maillage optimal en points k, l'énergie d'une structure tridimensionnelle a été évaluée en fonction du nombre de points K utilisés. Par expérience, les calculs établis dans cette thèse sont réalisés en utilisant le maillage 111, qui permet de plus d'avoir un temps raisonnable de calcul.

Le fichier POSCAR

Le fichier POSCAR contient les paramètres de la maille et les coordonnées des atomes de notre système cristallin, dans notre cas, on s'est basé sur le fichier CIF extrait du diffractomètre pour créer le fichier POSCAR.

Le fichier POTCAR

On crée le fichier POTCAR suivant les atomes existant dans la structure, on collecte le fichier POTCAR de chaque atome (C.pot, O.pot, N.pot, H.pot) suivant l'ordre des atomes de la formule du cristal dans un seul fichier d'extension .pot. Ex : Dans le cas d'un cristal de formule $C_{13}H_9O_3NBr$, le fichier créé est CHONBr.pot.

Le fichier INCAR

Le fichier INCAR collecte tous les paramètres du calcul, quel type de calcul et comment faire ce calcul. Il existe quelques paramètres essentiels qui influent sur le calcul en termes de temps et d'énergie totale. On peut citer :

➤ *L'énergie de coupure $E_{cut-off}$*

Le choix de l'énergie de coupure ne dépend que de la nature des espèces chimiques utilisées dans le calcul pour un niveau donné de précision. Ce choix entraîne une erreur sur l'énergie calculée. En effet, il a été montré que l'erreur par atome diminue exponentiellement avec l'augmentation de l'énergie de coupure pour divers semi-conducteurs [39].

➤ *Les interactions de dispersion*

La relaxation d'une molécule tridimensionnelle via le code VASP prend en considération les interactions entre molécules telles que les interactions de van der Waals. La détermination de ces interactions de dispersion peut être réalisée à travers plusieurs schémas tel que : le schéma D2 de Grimme [40], TS de Tkatchenko et Scheffler [41], TS/HI de Tkatchenko–Scheffler avec partitionnement itératif de Hirshfeld [42, 43], MBD (many-body dispersion) [44] et le schéma FI/MBD [45]. Tous ces schémas sont implémentés dans le code VASP [38, 40, 42, 45] et peuvent être spécifiés par le tag dans les calculs par « I_{vdW} ».

Références chapitre 2

- [1] L. de Broglie, Ann. Physik, 3, 22, 1925.
- [2] E. Schrödinger, Ann. Physik, 84, 361, 1926.
- [3] P. E. Lippens, Materiaux complexes, Montpellier, 1999.
- [4] M. L. Doublet, Gallerne 99, Structure électronique des solides, piriac sur Mer, 1999.
- [5] D. R. Hartree. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part II. Some Results and Discussion. Proc. Cambridge Phil. Soc., 24, 111-132, 1928.
- [6] A. M. Kherrouba. Etude par DFT et TD-DFT de la structure et des propriétés optiques de quelques complexes de métaux de transition, 2017.
- [7] M. Born, J. R. Oppenheimer. On the Quantum Theory of Molecules. Ann. Physik., 84, 457-484, 1927.
- [8] V. Fock, Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, 61(1), 126-148, 1930.
- [9] D. R. Hartree, The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. i. theory and methods. Proc. Cambridge Phil. Soc., 24, 89-110, 1928.
- [10] D. R. Hartree, John Wiley and Sons, the Calculation of Atomic structure, New York, 86, 1957.
- [11] (a) J. C. Slater, Phys. Rev., 34, 1293, 1929.
(b) *ibid*, 35, 509, 1930.
(c) *ibid*, 34, 1293, 1959.
- [12] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc. 24, 426, 1928.
- [13] C. Møller, M. S. Plesset, Phys. Rev. 46, 618, 1934.
- [14] L. H. Thomas, Proc. Cambridge Philos. Soc, 23, 542, 1927.
- [15] E. Fermi, Rend. Accad. Naz. Lincei, 6, 602, 1927.
- [16] P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous electron gas. Phys. Rev., B, 136, 864-871, 1964.
- [17] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev., A140, 1133, 1965.
- [18] Kévin Mathivon, thèse de doctorat, université paris east, 2013.
- [19] J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev., B 33, 8800, 1986.
- [20] I. N. Levine, Quantum Chemistry. Fifth ed. ; Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, 2000.
- [21] F. Hermn, J. P. Van Dyke, I. P. Ortenburger, Phys. Rev. Lett., 22, 807, 1969.
- [22] J. P. Perdew, K. Burke, Int. J. Quant. Chem., 57, 309-319, 1996.
- [23] A. D. Becke, Phys. Rev., A 38 :3098-3100, 1988.

- [24] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev.*, B 45 :13244-13249, 1992.
- [25] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 3865-3868, 1996.
- [26] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648. 98, 5648, 1993.
- [27] P. J. Stephens, J. F. Delvin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 98, 11623, 1994.
- [28] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev.*, B 37, 785, 1988.
- [29] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 108, 664, 1998.
- [30] W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. A. Pople, *Gaussian 70*, Quantum Chemistry Program Exchange, Program No 237, 1970.
- [31] David Young, *Computational Chemistry*, Wiley-Interscience, Appendix A.2.4, p 336, Gaussian, 2001.
- [32] Sir John A. Pople, *Journal of Computational Chemistry*, Wiley Interscience, vol. 25 n° 9, 2004.
- [33] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03*, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004. <http://www.gaussian.com>.
- [34] G. Kresse, Hafner, J. Norm-conserving and ultrasoft pseudopotentials for first-row and transition elements. *J. Phys. Condens. Matter*, 6, 8245–8257, 1994.
- [35] G. Kresse, J. Furthmüller, Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Phys. Rev.*, B, 54, 11169–11186, 1996.
- [36] G. Kresse, D. Joubert, From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method. *Phys. Rev.*, B, 59, 1758–1775, 1999.

- [37] D. M. Wood, A. Zunger, A new method for diagonalising large matrices. *J. Phys. Math. Gen.*, 18, 13-43, 1985.
- [38] G. Kresse, J. Furthmüller, Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set. *Comput. Mater. Sci.*, 6, 15–50, 1996.
- [39] D. Caliste, Simulations multi-échelles de la diffusion des défauts dans les semi-conducteurs Si et SiGe., 2005.
- [40] S. Grimme, Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.*, 27, 1787–1799, 2006.
- [41] A. Tkatchenko, M. Scheffler, Accurate molecular van der Waals interactions from ground-state electron density and free-atom reference data. *Phys. Rev. Lett.*, 102, 073005, 2009.
- [42] T. Bučko, S. Lebègue, J.G. Ángyán, J. Hafner, Extending the applicability of the Tkatchenko-Scheffler dispersion correction via iterative Hirshfeld partitioning. *J. Chem. Phys.*, 141, 034114, 2014.
- [43] T. Bučko, S. Lebègue, J. Hafner, J. G. Ángyán, Improved Density Dependent Correction for the Description of London Dispersion Forces. *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 4293–4299, 2013.
- [44] A. Tkatchenko, R. A. DiStasio Jr, R. Car, M. Scheffler, Accurate and efficient method for many-body van der Waals interactions. *Phys. Rev. Lett.*, 108, 236402, 2012.
- [45] T. Gould, S. Lebègue, J. G. Ángyán, T. Bučko, A Fractionally Ionic Approach to Polarizability and van der Waals Many-Body Dispersion Calculations. *J. Chem. Theory Comput.*, 12, 5920–5930, 2016.

PARTIE B

Résultats et discussions

CHAPITRE 1 :

ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2- HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

1. 1. Introduction

Ce travail rentre dans le cadre d'une étude systématique des produits organiques à intérêt biologique substitués par des méthyles et des halogènes.

Dans ce chapitre, il sera étudié le N-((4-chlorophenyl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) methyl) acétamide (CHMA) comme un dérivé du 1-amidoalkyl-2-naphtol. La famille de ce produit possède un rôle important dans la fabrication des produits médicaux et pharmaceutiques, d'où notre grand intérêt à ces composés.

Le CHMA a fait l'objet d'une détermination structurale cristalline à la température ambiante à partir de la diffraction des rayons X dans notre laboratoire de cristallographie.

Une analyse de la surface de Hirshfeld est présentée dans ce chapitre, afin de comprendre l'empilement cristallin, et d'identifier les interactions intermoléculaires qui assurent la cohésion du notre cristal.

En parallèle à l'étude expérimentale cristallographique et spectroscopique entreprise dans ce chapitre, une étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité est entamée sur ce produit, où un calcul d'optimisation géométrique de CHMA et de fréquences sont faites à l'aide de deux codes de calcul.

Après l'identification profonde et complète de notre structure CHMA par les méthodes expérimentales et théoriques, des investigations ont été entreprises dans le domaine biologique.

On termine ce chapitre par une étude in-vitro et un calcul de l'amarrage moléculaire (molecular docking) pour mieux comprendre à quel niveau ce produit est biologiquement actif.

1. 2. Résultats expérimentaux

1. 2. 1. Etude cristallographique

1. 2. 1. 1. Synthèse

Le N-((4-chlorophenyl)(2-hydroxynaphtalen-1-yl) methyl) acetamide (CHMA) est synthétisé au Laboratoire Synthèse de Molécules, d'intérêts Biologiques, Département de Chimie, Université Frères Mentouri Constantine 1 dirigé par le Professeur A. Debache.

Le CHMA est un dérivé du 1-amidoalkyl-2-naphtol. L'importance des 1-amidoalkyl-2-naphtols est que son essence se trouve dans de nombreux produits pharmaceutiques, qui présentent une gamme de propriétés biologiques importantes, et peuvent facilement se dégrader en 1-aminoalkyl-2-naphtol [1], qui sont biologiquement intéressants.

Un mélange de 2,4 mmol de 4-chlorobenzaldéhyde (*ce qui correspond à 337.36 mg), 2 mmol de β -naphtol (288.34 mg), en plus de 2,4 mmol d'acétamide (141.76 mg). Le tout est chauffé jusqu'à 393 K pendant trois heures (3 h), sans l'ajout du solvant et en présence d'une quantité de 0.15 mmol d'acide de Lewis (5.46 mg) qui joue le rôle de catalyseur. Cette réaction est faite par la technique de chromatographie sur couche mince (CCM).

Après achèvement de la réaction, le mélange solide a été laissé refroidir jusqu'à la température ambiante, puis, on a ajouté 5 mL d'éthanol à 96 %, tout en maintenant l'agitation pendant dix minutes.

Le solide obtenu a été filtré et lavé avec de l'éthanol froid à 96 % et finalement séché. Une fois que la matière solide est prête, on la cristallise dans le 1-butanol.

Enfin, on obtient des monocristaux sous forme de bâtonnet de couleur transparente.

* Pour trouver le poids de 2.4 mmol de 4-chlorobenzaldéhyde, on doit calculer la masse molaire de ce dernier, ce qui correspond à 140.567 g/mol. Par la règle de trois on trouve :

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol} \longrightarrow 140.567 \text{ g} \\ 0.0024 \text{ mol} \longrightarrow x \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} 1 \text{ mol} \longrightarrow 140.567 \text{ g} \\ 0.0024 \text{ mol} \longrightarrow x \end{array}} \right\} x = \frac{140.567 \cdot 0.0024}{1} = 0.33736 \text{ g} = 337.36 \text{ mg}$$

On a appliqué la même règle pour déterminer les poids de tous les éléments de base, mentionnés au-dessus, nécessaires pour la synthèse de N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide.

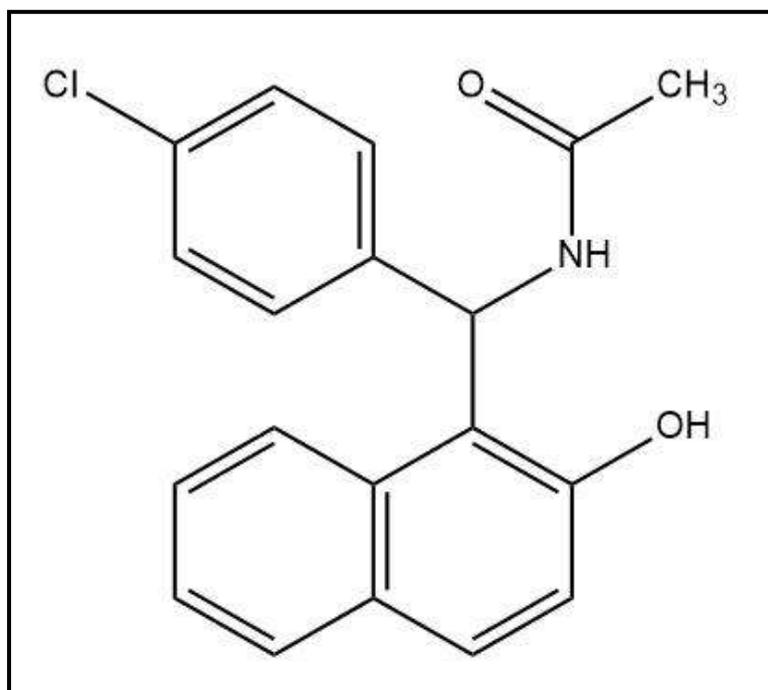


Figure 1. 1 : Schéma de la molécule de N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide (CHMA).

Après synthèse, le produit a été caractérisé par FT-IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C , ainsi que par comparaison de ses données spectroscopiques et physiques avec des échantillons authentiques. Les résultats sont cohérents avec la structure proposée et sont en harmonie avec les valeurs de la littérature [2]. Le spectre IR présente une large bande d'absorption à 3386 cm^{-1} pour l'étirement O-H et une bande nette à 2993 cm^{-1} pour l'étirement N-H de l'amide. La présence de groupe amide était apparente à partir de fortes absorptions à 1617 cm^{-1} (étirement C=O) et 1512 cm^{-1} (étirement C-N) [2], démontre la formation du produit.

Le spectre RMN du CHMA a été enregistré dans du DMSO- d_6 . Les résonances ^1H ont été attribuées sur la base des déplacements chimiques. Le spectre RMN ^1H présentait un signal singulet à 9,97 ppm, attribué à la présence de la forme OH. Alors que des signaux dupliqués à 8,24 ont été remarqués pour le groupe NH. Il y avait également deux signaux qui apparaissent sous forme de doublets à 7.94 ppm (^1H) et 7.73 ppm (1H) avec une constante de

couplage 3 J de 8.1 et 7.6 Hz respectivement ce qui appartient à une résonance proton aromatique. Le doublet à 7.67 ppm avec des constantes de couplage caractéristiques de 8,6 Hz est attribuable à un proton de méthyle. Le triplet à 7.38 ppm avec une constante de couplage de 7.6 Hz a été attribué à l'hydrogène aromatique. Le signal qui apparaît comme multiplet dans la gamme 7.31-7.04 ppm (^1H) correspondant aux autres hydrogènes aromatiques. D'autre part, le spectre présente un singulet à 2.03 ppm pour les protons du groupe méthyle.

Dans le spectre RMN ^{13}C , le signal résonné dans la région du champ inférieur à 169.6 ppm a été attribué au carbone amide. De plus, une collection de signaux apparus dans la région 141.1-118.1 sont affectés de manière ambiguë aux carbones aryles. Un autre signal résonné dans la région vers le bas à 153.1 ppm appartient au carbone aryle C-OH. Dans la région aliphatique, le signal à 47.9 ppm est attribué au seul carbone hybride sp^3 . Le signal à 22.8 ppm est attribué au groupe méthyle.

Les données analytiques du CHMA : IR (KBr) : (cm^{-1}) 3386, 2993, 2614, 1617, 1512, 1436, 1324, 1275, 1241, 1166, 1067, 1011, 927, 807, 748, 679, 630 ; **RMN ^1H** (DMSO- d_6 , 250 MHz) : (ppm) 9,97 (s, 1H, -OH), 8,24 (d, J=8,6 Hz, 1H, -NH), 7,94 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,31-7,04 (m, 7H), 2,03 (s, 3H, -CH $_3$) ; **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6 , 62,9 MHz) : (ppm) 169,6, 153,1, 141,1, 132,2, 131,2, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 126,5, 122,5, 119,6, 118,5, 118,1, 47,9, 22,8.

1. 2. 1. 2. Préparation du monocristal

La préparation du monocristal pour la diffraction des rayons X, se fait par le montage d'un monocristal sur une tige en bois, une fois l'ensemble est prêt, il sera possible de le mettre sur la tête de goniométrique d'un diffractomètre à quatre cercles.

Le choix d'un bon monocristal, bien transparent, non maclé, et de forme bien définie, était fait sous un microscope optique. Après la bonne sélection d'un monocristal, on le colle sur une tige en bois. L'ensemble (monocristal-tige) est fixé par la suite sur une tête goniométrique d'un diffractomètre à quatre cercles.

1. 2. 1. 3. Enregistrement

L'enregistrement des données de diffraction des rayons X du monocristal N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide est fait à 296 K à l'aide d'un diffractomètre Bruker-AXS APEX2 [3] au centre de diffractométrie de l'université de

Rennes1, France, équipé d'un rayonnement monochromatique $MoK\alpha$ au graphite ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

La stratégie de collecte de données a été optimisée avec l'utilisation de l'algorithme COSMO dans la gamme des programmes APEX2 [3] comme une série de scans ω et φ .

La collection des données d'enregistrement a été menée, à une température de 296 K, sur un cristal de forme bâtonnet, de couleur transparente et de dimension $0.13 \times 0.12 \times 0.10 \text{ mm}^3$ avec l'utilisation du programme APEX2 [3].

A l'aide du programme SADABS [4, 5], une correction d'absorption de type semi empirique Multi-scan a été effectuée.

Il a été collecté 2146 réflexions vérifiant la condition $[I > 2.0 \sigma (I)]$, qui ont été retenues pour déterminer la résolution structurale du CHMA.

1. 2. 1. 4. Résolution structurale et affinement

La résolution structurale a été effectuée par les méthodes directes à l'aide de la chaîne de programme WinGX [6], SIR92 [7, 8].

Les positions des atomes du cristal, à l'exception des atomes d'hydrogène, ont été déduites de la phase la plus probable établie à partir d'un ensemble de caractéristiques calculées par ce programme.

L'affinement des positions et des paramètres de déplacement de l'ensemble des atomes non hydrogènes a été faite d'une manière isotrope, ensuite anisotrope utilisant le programme SHELXL 2018 [9]. Ce traitement est basé sur les méthodes de moindres carrés.

Les données cristallographiques, les conditions d'enregistrement et les conditions d'affinement du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à 296 K sont portés dans le tableau 1. 1.

Une fois tous les atomes non hydrogènes sont affinés, les atomes d'hydrogène sont placés dans des positions calculées géométriquement ou trouvés dans la carte des différences de Fourier et inclus dans le processus d'affinement à l'aide d'un modèle de riding.

Le nombre de paramètres correspondant à 23 atomes (atomes de carbone, d'azote, de chlore et d'oxygène) est égal à 211 paramètres, où chacun des atomes possède 3 coordonnées, plus 6 termes d'agitation thermique, un facteur d'échelle et un facteur d'extinction de Larson [10].

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

Parmi les 11364 réflexions mesurées, 2146 réflexions observées dont les intensités satisfont à $I > 2\sigma$.

Un dernier cycle d'affinement des coordonnées des atomes de l'unité asymétrique, les paramètres de déplacement anisotrope et isotrope des atomes de carbone, chlore, azote et oxygène, le calcul du facteur de structure a conduit aux facteurs d'accord finaux suivants $R=4.9\%$ et $R_w=11.4\%$ et le $S=1.00$ (facteur de Goodness).

Ainsi l'accord entre le modèle proposé et les données de diffraction est satisfaisant, et l'analyse d'une dernière synthèse de Fourier différence n'a pas révélé de résidus significatifs ($\Delta\rho_{\max} = 0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$, $\Delta\rho_{\min} = -0.36 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$). Les illustrations graphiques ont été réalisées à l'aide des programmes de dessin Mercury [11, 12] et Ortep-3 [13].

Tableau 1. 1: Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinements du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à température 296 K.

<i>Données cristallographiques</i>	
Formule chimique	C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl
Masse molaire	325.78 g/mol
Système cristallin et Groupe d'espace	Monoclinique, P2 ₁ /n
<i>a</i> (Å)	10.4401 (9)
<i>b</i> (Å)	13.9051 (12)
<i>c</i> (Å)	10.9987 (9)
β (°)	100.413 (2)
<i>V</i> (Å ³)	1570.4 (2)
<i>Z</i>	4
Nombre de réflexions pour la maille	2392
Forme du cristal	Bâtonnet
Taille du cristal (mm ³)	0.13 × 0.12 × 0.10
Couleur du cristal	Incolore
Densité calculée (Mg m ⁻³)	1.378
F (000)	680
μ (mm ⁻¹)	0.25
T (K)	296
<i>Collecte des données</i>	
Radiation utilisée	Mo K α
Longueur d'onde (Å)	$\lambda = 0.71073$
Monochromateur	Cristal de graphite
Diffractomètre	APEXII, Bruker-AXS
Méthode de collection des données	CCD
Correction d'absorption	Multi-scan SADABS
Nombre de réflexions mesurées	11364 réflexions

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

Nombre de réflexions indépendantes	3577 réflexions
Réduction des données	CrysAlis Pro
R _{int}	0.038
θ _{min} (°)	2.9
θ _{max} (°)	27.5
H	-13→13
K	-18→14
L	-14→10
Données de l'affinement	
Méthode de détermination de la structure	Méthode moindres carrés
Affinement sur	F ²
Nombre de réflexions utilisées	3577
Nombre de paramètres affinés	211
Critères sur les réflexions utilisées	2146 réflexions vérifiant la condition $I > 2\sigma(I)$
L'emplacement du site d'hydrogène	Inférieur à partir de sites voisins $w = \frac{1}{[\sigma^2(F_0^2) + (0.0405 P)^2 + 0.4944 P]}$ Avec $P = (F_0^2 + 2F_0^2)/3$
Facteur d'affinement R	0.049
Facteur d'affinement pondéré wR (F ²)	0.114
S	1.00
(Δ/σ) _{max}	0.001
Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	0.20
Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	-0.36

1. 2. 1. 5. Description de la structure cristalline du CHMA à 296 K

L'analyse de la diffraction des rayons X a montré que le N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide (CHMA) cristallise dans le groupe d'espace P2₁/n du système cristallin monoclinique avec quatre (4) molécules par maille. La molécule du CHMA est illustrée dans la figure 1. 2.

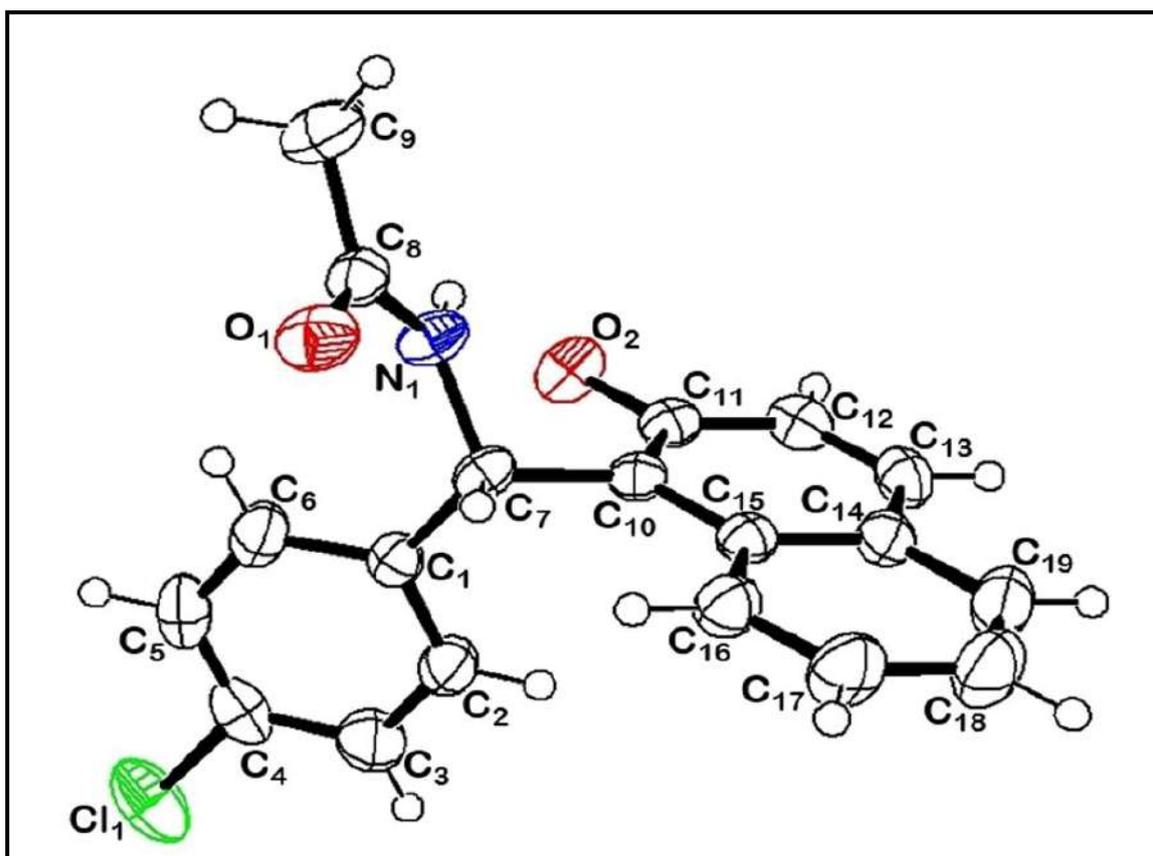


Figure 1. 2 : Structure moléculaire cristalline du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à 296 K, avec des ellipsoïdes de déplacement représentées avec une probabilité de présence de 50%.

Les paramètres du cristal trouvé sont : $a = 10.4401 (9) \text{ \AA}$, $b = 13.9051 (12) \text{ \AA}$, $c = 10.9987 (9) \text{ \AA}$ et $\beta = 100.413 (2)^\circ$.

La structure du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide est constituée de trois groupes : acétamide, naphthalène et le groupe phényle, où ils sont liés entre eux par un atome carbone C₇. Les trois points d'attachement de ces groupes avec le C₇ forment un triangle isocèle C₁N₁C₁₀, dont le C₇ représente son centre de gravité.

Le produit N-[(2-hydroxynaphtalene-1-yl)(4-méthylphényl)-méthyl]acétamide publié par Khanapure en 2015 [14], représente un des isomères de notre produit en remplaçant l'atome de chlore par un méthyle.

Aussi, le produit N-[(2-hydroxynaphtalen-1-yl)(3-méthylphényl)-méthyl]acétamide, qui été publié par notre groupe Boudebbous & al [15], possède une structure isotype à notre structure CHMA.

Mosslemin & al [16], a publié la structure du N-[(2-Hydroxynaphtalen-1-yl)(phényl)méthyl]-acétamide isotype à notre structure CHMA, dont aucun atome n'est lié au cycle phényle.

Les longueurs de liaison du CHMA sont très proches de celles généralement trouvées dans la littérature, avec des différences ± 0.02 Å. Cette petite différence est observée dans les liaisons $C_3-C_4=1.372$ (3) Å et $C_4-C_5=1.359$ (3) Å, qui correspond aux liaisons $C_4-C_5=1.378$ (3) Å et $C_5-C_7=1.377$ (3) Å du produit isotype N-[(2-hydroxynaphtalen-1-yl)(4-méthylphényl)-méthyl]acétamide publié par Khanapure [14].

L'angle de liaison $C_1-C_7-C_{10}$ qui attache le phényle avec le naphthalène est 112.87 (16) °; par comparaison de cette valeur avec les produits isotypes on trouve l'angle correspond $C_2-C_1-C_{11}=113.60$ (11) ° dans le produit de Khanapure & al [14], et $C_1-C_7-C_{11}=114.91$ (11) ° dans la structure isotype de Boudebbous & al [15].

L'acétamide et le naphthalène partagent un angle $N_1-C_7-C_{10}=110.09$ (16) °, une correspondance apparait avec les angles similaires dans les produits isotypes tels que : dans la structure publiée par Khanapure [14] l'angle correspondant est $N_1-C_1-C_{11}=110.12$ (12) °, et dans la molécule de Boudebbous [15] il est trouvé l'angle $N_1-C_7-C_{11}=110.84$ (11) °.

L'angle $N_1-C_7-C_1$ qui connecte le phényle et l'acétamide vaut 111.75 (15) °, qui est l'équivalent de l'angle $C_2-C_1-N_1=111.48$ (12) ° dans Khanapure & al [14], mais il présente une différence de 1.2° dans l'angle $N_1-C_7-C_1$ [15].

Dans le groupe phényle, si on remplace le chlore par le méthyle, aucune distorsion n'apparait dans le plan moyen du groupe phényle.

L'angle $C_2-C_1-C_6$ (117.6 (2) °) qui est en position para par rapport à l'atome du chlore présente une bonne correspondance comme trouvé dans la littérature [14].

Les angles endo-cycliques : $C_2-C_3-C_4$ (119.1 (2) °) et $C_4-C_5-C_6$ (119.6 (2) °) montre une différence significative comparés avec les angles $C_3-C_4-C_5$ (121.59 (17) °) et $C_5-C_7-C_8$ (121.93 (16) °) de la molécule N- [(2-hydroxynaphtalen-1-yl) (4-méthylphényl) -méthyl] acetamide [14].

Dans le groupe acétamide, la liaison C₉-H_{9A} du méthyle appartient au plan moyen de l'acétamide. L'angle N₁-C₈-C₉ (116.0 (2) °) est plus petit que N₁-C₈-C₉ =117.71 (13) °trouvé dans la littérature [15], cette différence peut être due à l'interaction intramoléculaire C₉-H_{9A}...H₁ (figure 1. 6, tableau 1. 8) qui est égale à 2.152 Å très voisine de la distance de Van der Wall's.

Aussi, il est observé que l'atome O₂ de l'hydroxyle O-H du naphthalène fait une interaction intramoléculaire avec l'hydrogène H₁ de l'acétamide dont la distance de contact est : N₁-H₁...O₂ = 2.175 Å. Cette interaction forme un pseudo cycle de six S₆, comme il est trouvé dans les produits isotypes [14 - 16].

Dans le cristal, le plan moyen du naphthalène fait un angle dièdre de 85.34° avec le plan moyen du phényle. En comparant le même angle avec le produit isotype [15], on trouve un angle de 78.32 (6) ° dans la molécule A, et 84.70 (6) ° dans la molécule B. Nous rappelons que l'unité asymétrique du N-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl) (3-méthylphényl)- méthyl] acétamide [15] est composée de deux molécules appelées A et B.

En outre, entre le plan moyen de l'acétamide et le phényle un angle dièdre de 87.66° a été observé, où cet angle est environ 80.63 (10) ° dans la molécule A et 84.51 (10) ° dans la molécule B de N-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl) (3-méthylphényl)- méthyl] acétamide [15].

La même remarque est encore observée entre le plan moyen du naphthalène et acétamide, qui partagent un angle dièdre de 56.01°, alors que cet angle est 55.98 (9) ° dans la molécule A et 65.30 (9) ° dans la molécule B [15].

Les paramètres de déplacement atomique anisotrope sont répertoriés dans le tableau 1. 6.

Le terme d'agitation thermique déterminé représente le mouvement de l'ensemble des vibrations dans le cristal traduit par la densité électronique lié à chaque atome dans le cas de la diffraction des rayons X, la densité nucléaire dans la diffraction des neutrons.

A partir du tableau 1. 6, il est remarqué que l'atome du chlore Cl₁ présente une forte agitation thermique suivant les trois axes de l'ellipsoïde U¹¹, U²², U³³ où les paramètres de déplacement sont respectivement : 0.0764 (5) Å², 0.0669 (5) Å², 0.0626 (5) Å².

L'atome d'oxygène O₁ est fortement agité suivant la diagonale de l'ellipsoïde de U¹¹, où U¹¹(O₁) =0.0585 (10) Å², alors que l'oxygène O₂ est fortement agité suivant la diagonale de l'ellipsoïde de U³³, où U³³(O₂) =0.0586 (10) Å².

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

Les atomes de carbones C₃ et C₉ présentent de forts déplacements suivant les trois axes principaux de l'ellipsoïde U¹¹, U²², U³³, où les paramètres de déplacement sont : U¹¹(C₃) = 0.0522 (15) Å², U²²(C₃) = 0.0529 (16) Å², U³³(C₃) = 0.0520 (15) Å², U¹¹(C₉) = 0.0595 (15) Å², U²²(C₉) = 0.0518 (16) Å², U³³(C₉) = 0.0569 (15) Å².

Les atomes de carbones C₂, C₅, C₆, C₁₇, C₁₈ et C₁₉ montrent des agitations thermiques suivant les diagonales de l'ellipsoïde U²² et U³³ plus importantes par rapport à la diagonale de l'ellipsoïde de U¹¹ (tableau 1. 6).

Tableau 1. 2 : Longueurs de liaison du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.

Distances de liaison	Valeurs (Å)	Distances de liaison	Valeurs (Å)
C ₁₁ —O ₂	1.364 (2)	C ₇ —H ₇	0.98
C ₁₁ —C ₁₀	1.378 (3)	C ₁ —C ₆	1.372 (3)
C ₁₁ —C ₁₂	1.404 (3)	C ₁ —C ₂	1.376 (3)
C ₁₀ —C ₁₅	1.425 (3)	C ₂ —C ₃	1.381 (3)
C ₁₀ —C ₇	1.520 (3)	C ₂ —H ₂	0.93
C ₁₅ —C ₁₆	1.417 (3)	C ₃ —C ₄	1.372 (3)
C ₁₅ —C ₁₄	1.429 (3)	C ₃ —H ₃	0.93
C ₁₆ —C ₁₇	1.366 (3)	C ₄ —C ₅	1.359 (3)
C ₁₆ —H ₁₆	0.93	C ₄ —Cl ₁	1.739 (2)
C ₁₇ —C ₁₈	1.396 (3)	C ₅ —C ₆	1.384 (3)
C ₁₇ —H ₁₇	0.93	C ₅ —H ₅	0.93
C ₁₈ —C ₁₉	1.356 (3)	C ₆ —H ₆	0.93
C ₁₈ —H ₁₈	0.93	C ₈ —O ₁	1.235 (2)
C ₁₉ —C ₁₄	1.415 (3)	C ₈ —N ₁	1.329 (3)
C ₁₉ —H ₁₉	0.93	C ₈ —C ₉	1.502 (3)
C ₁₄ —C ₁₃	1.405 (3)	C ₉ —H _{9B}	0.96
C ₁₃ —C ₁₂	1.359 (3)	C ₉ —H _{9A}	0.96
C ₁₃ —H ₁₃	0.93	C ₉ —H _{9C}	0.96
C ₁₂ —H ₁₂	0.93	N ₁ —H ₁	0.84 (2)
C ₇ —N ₁	1.467 (2)	O ₂ —H ₁₁	0.82
C ₇ —C ₁	1.524 (3)		

Tableau 1. 3 : Angles de liaison du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl)
acétamide à la température 296 K.

Angles de liaison	Valeurs en (°)	Angles de liaison	Valeurs en (°)
O2—C11—C10	117.46 (18)	C10—C7—H7	107.3
O2—C11—C12	120.68 (19)	C1—C7—H7	107.3
C10—C11—C12	121.84 (18)	C6—C1—C2	117.6 (2)
C11—C10—C15	119.07 (18)	C6—C1—C7	121.25 (18)
C11—C10—C7	118.65 (17)	C2—C1—C7	121.10 (17)
C15—C10—C7	122.27 (18)	C1—C2—C3	121.8 (2)
C16—C15—C10	124.03 (18)	C1—C2—H2	119.1
C16—C15—C14	117.09 (18)	C3—C2—H2	119.1
C10—C15—C14	118.88 (18)	C4—C3—C2	119.1 (2)
C17—C16—C15	121.7 (2)	C4—C3—H3	120.5
C17—C16—H16	119.2	C2—C3—H3	120.5
C15—C16—H16	119.2	C5—C4—C3	120.5 (2)
C16—C17—C18	120.8 (2)	C5—C4—C11	119.38 (18)
C16—C17—H17	119.6	C3—C4—C11	120.12 (19)
C18—C17—H17	119.6	C4—C5—C6	119.6 (2)
C19—C18—C17	119.6 (2)	C4—C5—H5	120.2
C19—C18—H18	120.2	C6—C5—H5	120.2
C17—C18—H18	120.2	C1—C6—C5	121.5 (2)
C18—C19—C14	121.6 (2)	C1—C6—H6	119.2
C18—C19—H19	119.2	C5—C6—H6	119.2
C14—C19—H19	119.2	O1—C8—N1	122.22 (19)
C13—C14—C19	121.6 (2)	O1—C8—C9	121.7 (2)
C13—C14—C15	119.16 (18)	N1—C8—C9	116.0 (2)
C19—C14—C15	119.2 (2)	C8—C9—H9B	109.5
C12—C13—C14	121.42 (19)	C8—C9—H9A	109.5
C12—C13—H13	119.3	H9B—C9—H9A	109.5
C14—C13—H13	119.3	C8—C9—H9C	109.5
C13—C12—C11	119.6 (2)	H9B—C9—H9C	109.5
C13—C12—H12	120.2	H9A—C9—H9C	109.5

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

C11—C12—H12	120.2	C8—N1—C7	124.03 (18)
N1—C7—C10	110.09 (16)	C8—N1—H1	118
N1—C7—C1	111.75 (15)	C7—N1—H1	118
C10—C7—C1	112.87 (16)	C11—O2—H11	109.5
N1—C7—H7	107.3		

Tableau 1. 4 : Angles de torsion du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.

Angles de torsion	Valeurs en (°)	Angles de torsion	Valeurs en (°)
O2-C11-C10-C15	-179.73 (17)	C10-C11-C12-C13	1.2 (3)
C12-C11-C10-C15	-1.4 (3)	C11-C10-C7-N1	-55.5 (2)
O2-C11-C10-C7	1.5 (3)	C15-C10-C7-N1	125.75 (19)
C12-C11-C10-C7	179.86 (18)	C11-C10-C7-C1	70.1 (2)
C11-C10-C15-C16	-179.34 (18)	C15—C10—C7-C1	-108.6 (2)
C7-C10-C15-C16	-0.6 (3)	N1—C7—C1—C6	-28.8 (3)
C11-C10-C15-C14	0.2 (3)	C10—C7—C1—C6	-153.48 (19)
C7-C10-C15-C14	178.92 (17)	N1—C7—C1—C2	154.80 (19)
C10-C15-C16-C17	-179.8 (2)	C10—C7—C1—C2	30.1 (3)
C14-C15-C16-C17	0.6 (3)	C6—C1—C2—C3	0.6 (3)
C15-C16-C17-C18	-0.9 (4)	C7—C1—C2—C3	177.2 (2)
C16-C17-C18-C19	0.6 (4)	C1—C2—C3—C4	0.4 (4)
C17-C18-C19-C14	0.0 (4)	C2—C3—C4—C5	-0.8 (4)
C18-C19-C14-C13	179.0 (2)	C2—C3—C4—C11	-179.80 (18)
C18-C19-C14-C15	-0.3 (3)	C3—C4—C5—C6	0.2 (4)
C16-C15-C14-C13	-179.37 (18)	C11—C4—C5—C6	179.22 (18)
C10-C15-C14-C13	1.1 (3)	C2—C1—C6—C5	-1.2 (3)
C16-C15-C14-C19	0.0 (3)	C7—C1—C6—C5	-177.8 (2)
C10-C15-C14-C19	-179.60 (19)	C4—C5—C6—C1	0.8 (4)
C19-C14-C13-C12	179.5 (2)	O1—C8—N1—C7	-4.0 (3)
C15-C14-C13-C12	-1.2 (3)	C9—C8—N1—C7	175.72 (18)
C14-C13-C12-C11	0.1 (3)	C10—C7—N1—C8	-129.8 (2)
O2-C11-C12-C13	179.57 (18)	C1—C7—N1—C8	104.0 (2)

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

Tableau 1. 5 : Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope en Å² du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.

Atomes	x	y	z	U _{iso}	Occupation
C11	0.44727 (19)	0.35593 (14)	0.76416 (18)	0.0322 (5)	1.00
C10	0.43699 (18)	0.28192 (14)	0.67965 (17)	0.0290 (4)	1.000
C15	0.55246 (18)	0.24385 (14)	0.64610 (17)	0.0308 (5)	1.000
C16	0.5537 (2)	0.16857 (17)	0.55945 (19)	0.0407 (5)	1.000
H16	0.4752	0.1417	0.5211	0.049*	1.000
C17	0.6674 (2)	0.13450 (18)	0.5308 (2)	0.0507 (6)	1.000
H17	0.665	0.0844	0.4744	0.061*	1.000
C18	0.7870 (2)	0.1740 (2)	0.5851 (2)	0.0561 (7)	1.000
H18	0.8638	0.1508	0.5645	0.067*	1.000
C19	0.7905 (2)	0.24653 (18)	0.6681 (2)	0.0498 (6)	1.000
H19	0.8705	0.2726	0.704	0.06*	1.000
C14	0.67543 (19)	0.28351 (15)	0.70154 (19)	0.0356 (5)	1.000
C13	0.6792 (2)	0.35765 (15)	0.78894 (19)	0.0395 (5)	1.000
H13	0.7593	0.3827	0.8263	0.047*	1.000
C12	0.5684 (2)	0.39350 (15)	0.82005 (19)	0.0375 (5)	1.000
H12	0.5729	0.4426	0.878	0.045*	1.000
C7	0.30221 (18)	0.24509 (14)	0.62346 (18)	0.0314 (5)	1.000
H7	0.314	0.1873	0.5757	0.038*	1.000
C1	0.22418 (18)	0.31674 (14)	0.53471 (18)	0.0307 (5)	1.000
C2	0.2851 (2)	0.38015 (17)	0.4678 (2)	0.0448 (6)	1.000
H2	0.3756	0.3809	0.4799	0.054*	1.000
C3	0.2155 (2)	0.44267 (18)	0.3831 (2)	0.0530 (6)	1.000
H3	0.2585	0.4847	0.3384	0.064*	1.000
C4	0.0821 (2)	0.44188 (17)	0.3658 (2)	0.0453 (6)	1.000
C5	0.0191 (2)	0.37964 (19)	0.4300 (2)	0.0534 (7)	1.000
H5	-0.0714	0.3792	0.4178	0.064*	1.000
C6	0.0905 (2)	0.31690 (18)	0.5136 (2)	0.0466 (6)	1.000
H6	0.047	0.2739	0.5565	0.056*	1.000
C8	0.17225 (19)	0.13181 (16)	0.7246 (2)	0.0348 (5)	1.000
C9	0.1139 (2)	0.11259 (19)	0.8373 (2)	0.0543 (7)	1.000
H9B	0.0249	0.0927	0.8126	0.081*	1.000
H9A	0.1172	0.1701	0.886	0.081*	1.000
H9C	0.1622	0.0626	0.8855	0.081*	1.000

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

N1	0.23187 (16)	0.21603 (13)	0.72156 (16)	0.0369 (5)	1.000
H1	0.22912 (17)	0.2548 (10)	0.7791 (15)	0.044*	1.000
O2	0.33476 (13)	0.39032 (10)	0.79448 (15)	0.0434 (4)	1.000
H11	0.3476	0.4443	0.8243	0.065*	1.000
O1	0.16547 (15)	0.07251 (11)	0.64008 (14)	0.0456 (4)	1.000
Cl1	-0.00823 (7)	0.51956 (6)	0.25937 (6)	0.0728 (3)	1.000

Tableau 1. 6 : Paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å² du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide à la température 296 K.

Atomes	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C₁₁	0.0394 (11)	0.0232 (11)	0.0357 (11)	0.0007 (9)	0.0108 (9)	0.0067 (9)
C₁₀	0.0335 (10)	0.0234 (11)	0.0306 (11)	-0.0016 (8)	0.0070 (8)	0.0053 (8)
C₁₅	0.0341 (11)	0.0282 (11)	0.0306 (11)	0.0014 (9)	0.0075 (9)	0.0054 (9)
C₁₆	0.0375 (12)	0.0452 (14)	0.0408 (13)	-0.0017 (10)	0.0107(10)	-0.0052 (11)
C₁₇	0.0477 (14)	0.0550 (16)	0.0528 (15)	0.0024 (12)	0.0184(12)	-0.0146 (12)
C₁₈	0.0395 (13)	0.0671 (18)	0.0652 (17)	0.0065 (13)	0.0189(12)	-0.0080 (14)
C₁₉	0.0332 (12)	0.0589 (17)	0.0570 (15)	-0.0007 (11)	0.0077(11)	-0.0013 (13)
C₁₄	0.0326 (11)	0.0361 (13)	0.0376 (12)	0.0009 (9)	0.0049 (9)	0.0068 (10)
C₁₃	0.0371 (12)	0.0377 (13)	0.0400 (12)	-0.0061 (10)	-0.003(10)	0.0031 (10)
C₁₂	0.0482 (13)	0.0277 (12)	0.0351 (12)	-0.0032 (10)	0.0030(10)	-0.0001 (9)
C₇	0.0340 (11)	0.0251 (11)	0.0376 (12)	-0.0034 (9)	0.0136 (9)	-0.0007 (9)
C₁	0.0309 (10)	0.0275 (11)	0.0339 (11)	-0.0037 (9)	0.0061 (9)	-0.0045 (9)
C₂	0.0337 (11)	0.0501 (15)	0.0504 (14)	-0.0014 (11)	0.0068(10)	0.0154 (12)
C₃	0.0522 (15)	0.0529 (16)	0.0520 (15)	-0.0025 (12)	0.0041(12)	0.0185 (12)
C₄	0.0477 (13)	0.0415 (14)	0.0412 (13)	0.0060 (11)	-0.0068(10)	-0.0065 (11)
C₅	0.0308 (12)	0.0630 (18)	0.0622 (16)	-0.0001 (12)	-0.0027(11)	-0.0062 (14)
C₆	0.0336 (12)	0.0516 (15)	0.0542 (15)	-0.0081 (11)	0.0072(10)	0.0014 (12)
C₈	0.0337 (11)	0.0297 (12)	0.0412 (13)	-0.0016 (10)	0.0074 (9)	0.0072 (10)
C₉	0.0595 (15)	0.0518 (16)	0.0569 (15)	-0.0133 (13)	0.0248(13)	0.0064 (13)
N₁	0.0443 (10)	0.0287 (10)	0.0418 (11)	-0.0060 (8)	0.0191 (9)	-0.0022 (8)
O₂	0.0461 (9)	0.0296 (9)	0.0586 (10)	-0.0015 (7)	0.0203 (8)	-0.0091 (8)
O₁	0.0585 (10)	0.0316 (9)	0.0486 (9)	-0.0106 (7)	0.0150 (8)	0.0016 (8)
Cl₁	0.0764 (5)	0.0669 (5)	0.0626 (5)	0.0229 (4)	-0.0209(3)	0.0013 (4)

1. 2. 1. 6. Description de l'empilement

La maille élémentaire de la molécule du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl) acétamide suivant les trois axes cristallographique est illustré dans la figure 1. 3.

Dans le cristal, les molécules adjacentes sont interconnectées entre elles par des liaisons hydrogène $O_2-H_{11}\cdots O_1$ et $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_1$ pour former une chaîne unidimensionnelle suivant la direction [010] (figure 1. 4, tableau 1. 7). Cette chaîne est aussi consolidées par des courtes distances de contact $O_2-H_{11}\cdots C_8$ et $O_1\cdots O_2$. Les longues chaînes formées sont attachées ensemble par les courtes distances de contact d'origine carbone hydrogène dans notre cas $C_3-H_3\cdots C_{13}$ pour créer une forme bidimensionnelle suivant la direction [001]. La superposition des couches bidimensionnelles, suivant la direction [100], crée la forme tridimensionnelle du cristal. L'empilement du cristal CHMA se fait sous forme de zigzag perpendiculairement à l'axe cristallographique *a*.

La cohésion de la structure cristalline est aussi assurée par des interactions de type π - π présentes entre les cycles phényle et naphtalène des molécules voisines ($Cg_1\cdots Cg_2$, $Cg_1\cdots Cg_3$).

Les distances inter-centroïdes sont de 3,661 Å et 3,910 Å, où Cg_1 , Cg_2 et Cg_3 représentent le centre de gravité des cycles (C_1-C_6), ($C_{10}-C_{15}$) et ($C_{14}-C_{20}$) respectivement (figure 1. 5).

L'examen des distances de contact révèle la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires $N_1-H_1\cdots O_2$, $C_6-H_6\cdots N_1$ et $C_7-H_7\cdots O_1$ entraînant la formation d'un pseudo-cycle à six chaînons (S6) et de deux pseudo-cycles à cinq chaînons (figure 1. 6).

Les contacts courts intramoléculaires (tableau 1. 8) sont illustrés sur la figure 1. 6.

Tableau 1. 7 : Géométrie des interactions inter et intramoléculaire de type hydrogène (Å) du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide.

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N ₁ —H ₁ ...O ₂	0.836 (15)	2.175 (12)	2.713 (2)	122.1 (10)
O ₂ —H ₁₁ ...O ₁ ⁱ	0.82	1.84	2.634 (2)	164
C ₆ —H ₆ ...N ₁	0.93	2.53	2.865 (3)	101
C ₇ —H ₇ ...O ₁	0.98	2.42	2.815 (2)	104

Code de symétrie : (i) :1/2-x,1/2+y, 3/2-z

Tableau 1. 8 : Géométrie des interactions inter et intramoléculaire de type courtes distances (Å) du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl) méthyl) acétamide.

CHMA (C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl)		
Interactions	Distances (Å)	Symétries
N1...O2	2.713	x, y, z x, y, z
O2...C1	3.058	x, y, z x, y, z
C2-H2...C10	2.573	x, y, z x, y, z
C7-H7...C16	2.554	x, y, z x, y, z
C16-H16...C7	2.708	x, y, z x, y, z
C16-H16...H7	1.990	x, y, z x, y, z
N1-H1...C11	2.707	x, y, z x, y, z
C9-H9A...H1	2.152	x, y, z x, y, z
C17-H17...C11	2.815	x, y, z -x,-y,-z
O1...O2	2.634	x, y, z 1/2-x, -1/2+y, 1.5-z
O2-H11...C8	2.663	x, y, z 1/2-x, -1/2+y, 1.5-z
C3-H3...C13	2.742	x, y, z 1- x, 1-y, 1-z
Cg1...Cg2	3.661	x, y, z 1/2+x, 1/2-y, 1/2+z
Cg1...Cg3	3.910	x, y, z 1/2+x, 1/2-y, 1/2+z

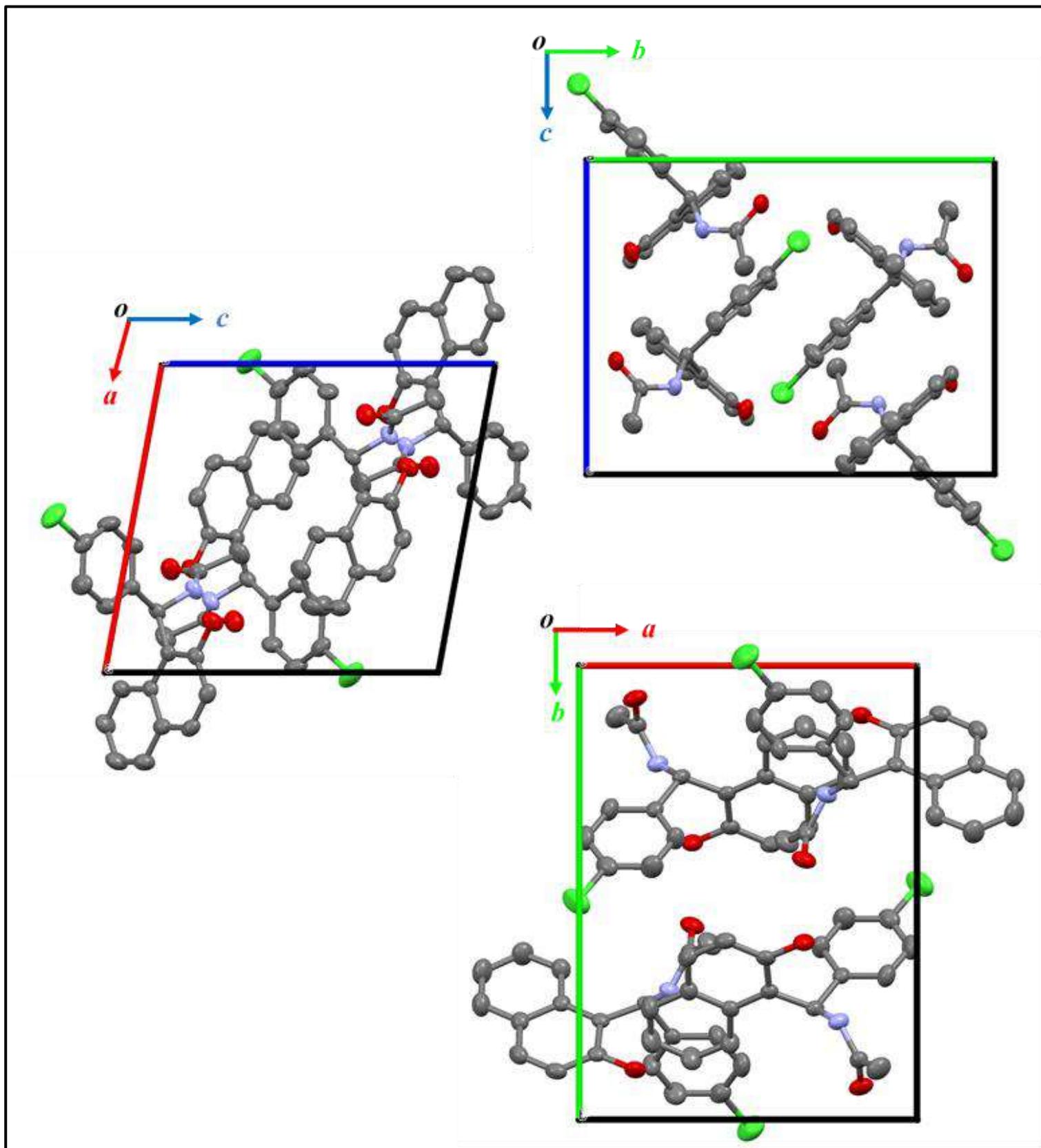


Figure 1. 3 : Projection de la maille élémentaire du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide selon les trois axes cristallographique a , b et c .

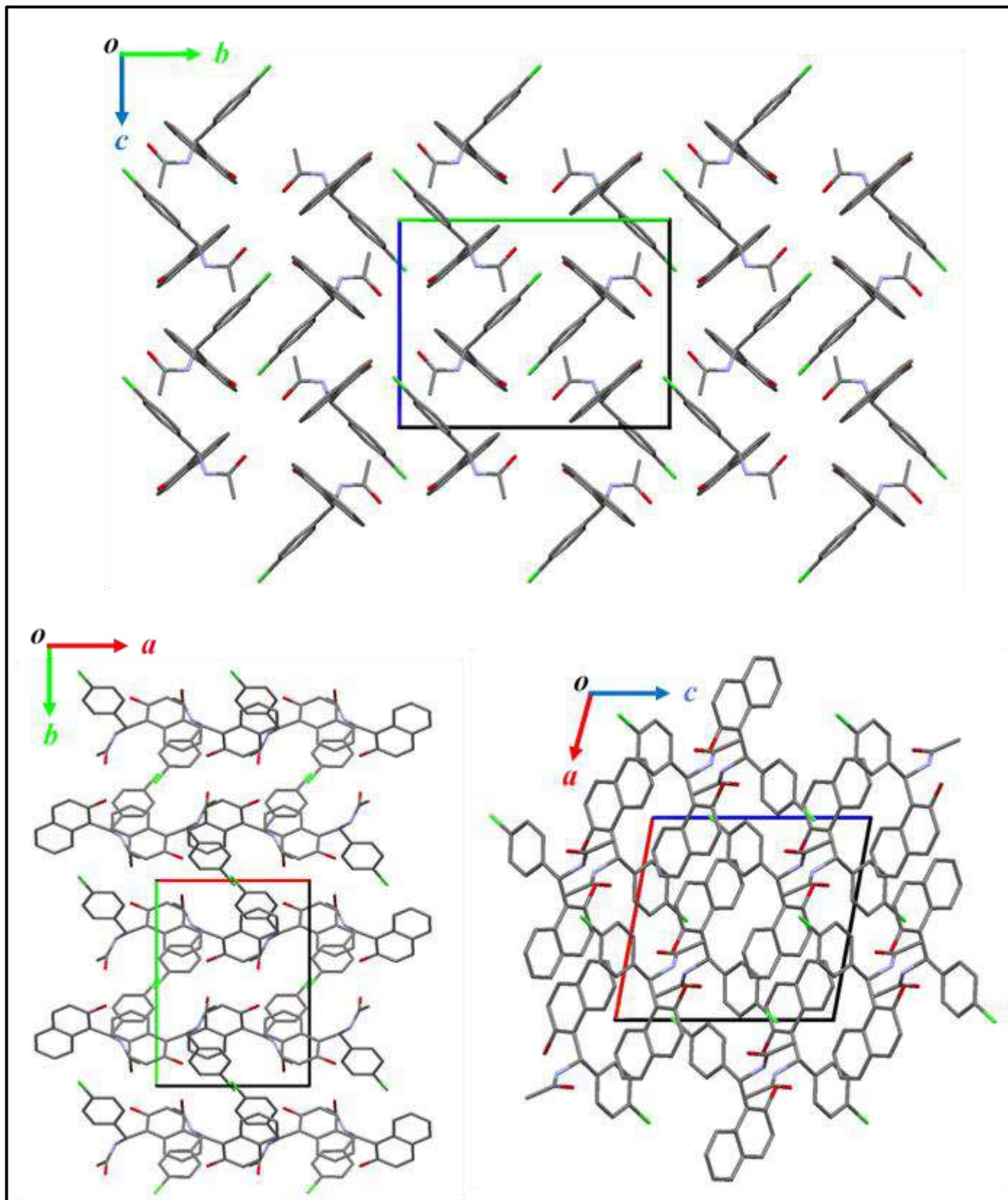


Figure 1. 4 : Empilement moléculaire du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide suivant les trois axes cristallographique *a*, *b* et *c*.

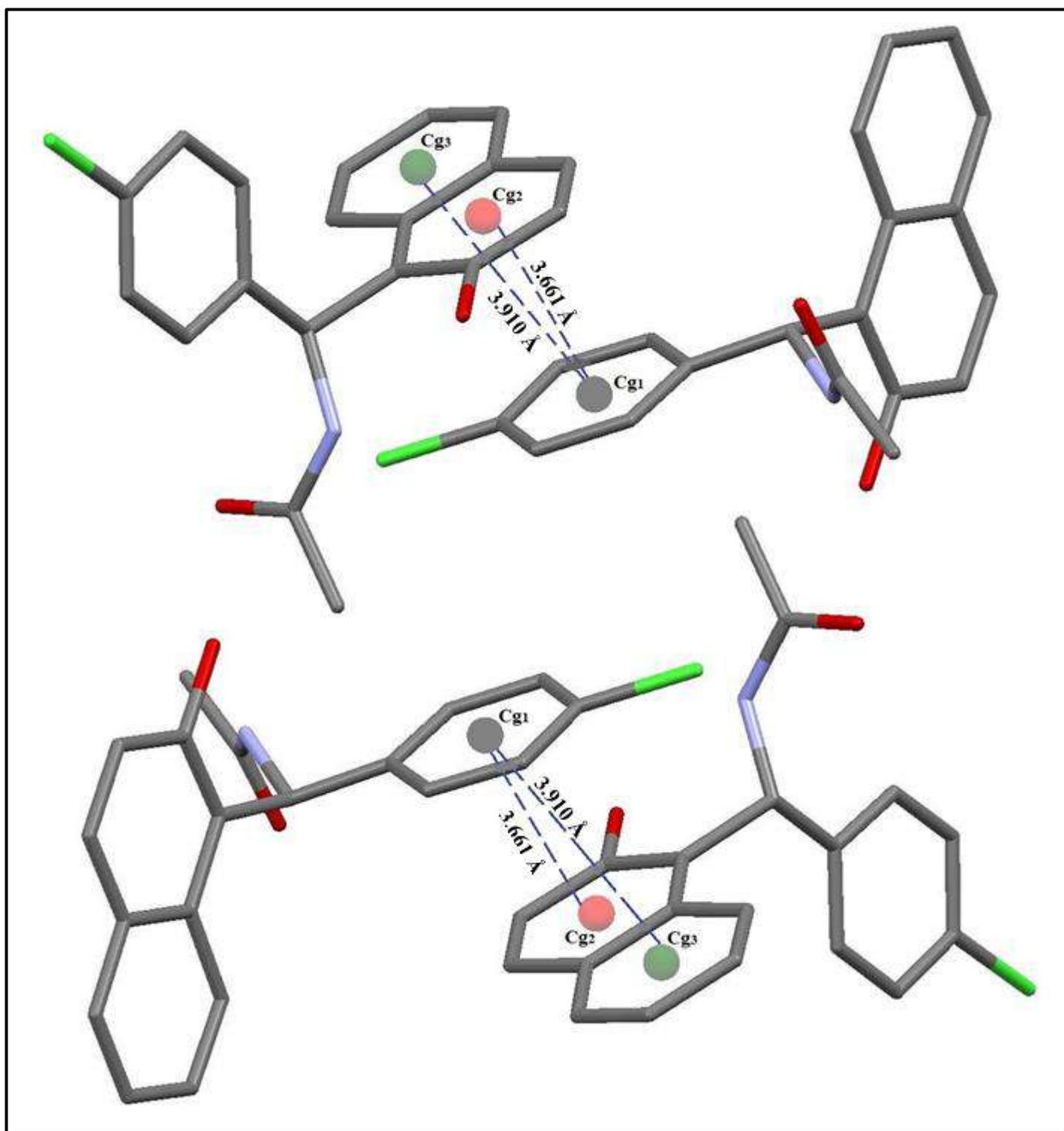


Figure 1. 5 : Distances inter-centroïdes entre les centroïdes Cg₁, Cg₂ et Cg₃ des molécules constituant l'unité asymétrique qui sont respectivement 3.661 Å et 3.910 Å.

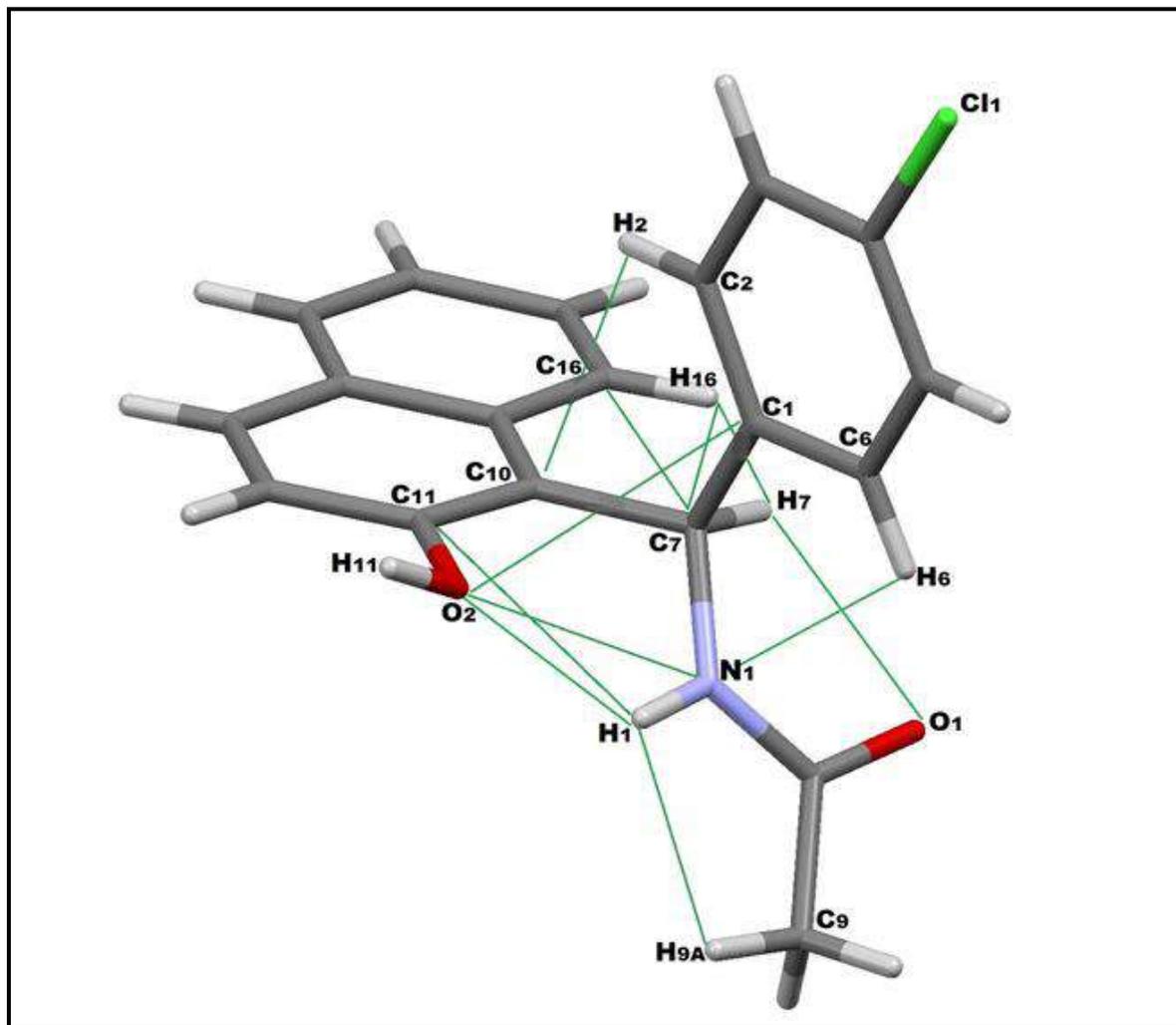


Figure 1. 6 : Illustration des interactions intramoléculaires dans la structure du N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalène-1-yl) méthyl) acétamide.

1. 2. 2. Analyse de la surface d'Hirshfeld

Pour mieux comprendre la nature de l'empilement dans la structure cristalline du N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalène-1-yl) méthyl) acétamide, une analyse de surface de Hirshfeld [17] a été réalisée. Cette approche permet l'identification et l'analyse des interactions étroites se produisant entre les atomes présents dans le cristal.

Les surfaces de Hirshfeld sont générées avec une distance de contact normalisée (d_{norm}) qui elle-même est basée sur deux types de distances : la distance interne (d_i) et

ladistance externe (d_e), couvrant les plages de -0,718 (rouge) jusqu'à 1,383 (bleu) à l'aide du programme Crystal Explorer 3.1 [18 - 20].

L'investigation complète de la surface de Hirshfeld calculée et les tracés d'empreintes digitales associés [21, 22] (figure 1. 8) confirmant l'occurrence la présence de tous les types d'interaction identifiés par PLATON sont résumés dans le tableau 1. 7.

La surface de Hirshfeld cartographiée sur d_{norm} montrant les interactions avec les proches et les proches voisines représentées par des lignes pointillées vertes est illustrée dans la figure 1. 10.

Un examen attentif de la surface de Hirshfeld tridimensionnelle (figure 1. 7) révèle que les points rouges « chauds » proches de O_1 , C_8 et O_2 sont attribués à la liaison hydrogène O-H...O (tableau 1. 7) et aux contacts courtes distances O-H...C (tableau 1. 8).

Deux autres taches rouges claires apparaissent à proximité de C_3 et C_{13} ; ils révèlent les distances courtes contacts $C_3-H_3...C_{13}$ (figure 1. 7).

Dans la structure moléculaire, les contacts de type H... H (figure 1. 8. b) représentent la contribution la plus importante dans la surface d'interaction avec un taux de 48,6%. Ces contributions sont caractérisées par deux points orientés vers l'origine, avec $d_i + d_e \sim 2,4 \text{ \AA}$. Si on compare la distance $d_i + d_e$ avec la somme des rayons de Van der Waals des atomes participant à la liaison ($r_{vdw}(\text{H}) + r_{vdw}(\text{H}) = 1.2 + 1.2 = 2,4 \text{ \AA}$), cela indique que ces interaction sont normaux, et elles sont situées dans les régions blanches dans la surface.

Un tracé d'empreintes digitales bidimensionnelle de la surface de Hirshfeld du CHMA a montré que les contacts de type H...O/O...H (figure 1. 8. c) présentent 10,6%, ils sont illustrés par deux longs pics symétriques avec $d_i + d_e \sim 1,7 \text{ \AA}$. Cette interaction est considérée comme l'interaction la plus forte dans le cristal, ce jugement est basé sur la comparaison de $d_i + d_e$ avec la somme des rayons de Van der Waals des atomes participant à la liaison ($r_{vdw}(\text{H}) + r_{vdw}(\text{O}) = 1.2 + 1.5 = 2,7 \text{ \AA}$). Elles sont indiquées par des points rouges vifs où se situent les interactions hydrogène O-H...O et O-H...C, traduits par de courtes distances.

Les contacts de type H...C/C...H (figure 1. 8. d) sont caractérisés par deux pics, courts et symétriques, ils montrent un pourcentage de 17,2% du total des contacts, avec $d_i + d_e \sim 2,7 \text{ \AA}$. Ces contacts sont importants car le rayon de Van der Waals des atomes égale à $2,9 \text{ \AA}$. Ils sont situés autour des taches rouges claires, ce qui indique la prépondérance des interactions courtes distances $C_3-H_3...C_{13}$.

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

Les contacts H...Cl/Cl...H (figure 1. 8. e) sont d'environ 11,4%, avec $d_i + d_e \sim 2,9 \text{ \AA}$ qui est la même valeur que les rayons de Van der Waals ($r_{vdw} = 2.95 \text{ \AA}$). Ce contact est représenté en tache blanche près de l'atome de chlore.

De plus, les contacts C... C représentent 7,3 % dans la contribution structurale (figure 1. 8. f). Ils représentent les interactions de type π - π , qui relie Cg_1 du cycle phényle à Cg_2 et Cg_3 du cycle naphthalène où les distances sont $Cg_1 \dots Cg_2 = 3.661 \text{ \AA}$ et $Cg_1 \dots Cg_3 = 3.910 \text{ \AA}$.

La figure 1. 9, montre les contacts C...C mappés sur shape indexe qui assurent l'existence des interactions de type π - π . Ces interactions jouent un rôle important dans la cohésion de notre structure cristalline.

Tableau 1. 9 : Pourcentage de contribution des différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl) acétamide.

Contacts	Contribution
O...H/H...O	10.6 %
N...H/H...N	0.9 %
C...H/H...C	17.1 %
Cl...H/H...Cl	11.4%
C...C	7.3 %
Cl...C/C...Cl	2.6%
Cl...O/O...Cl	1.6%
H...H	48.6 %

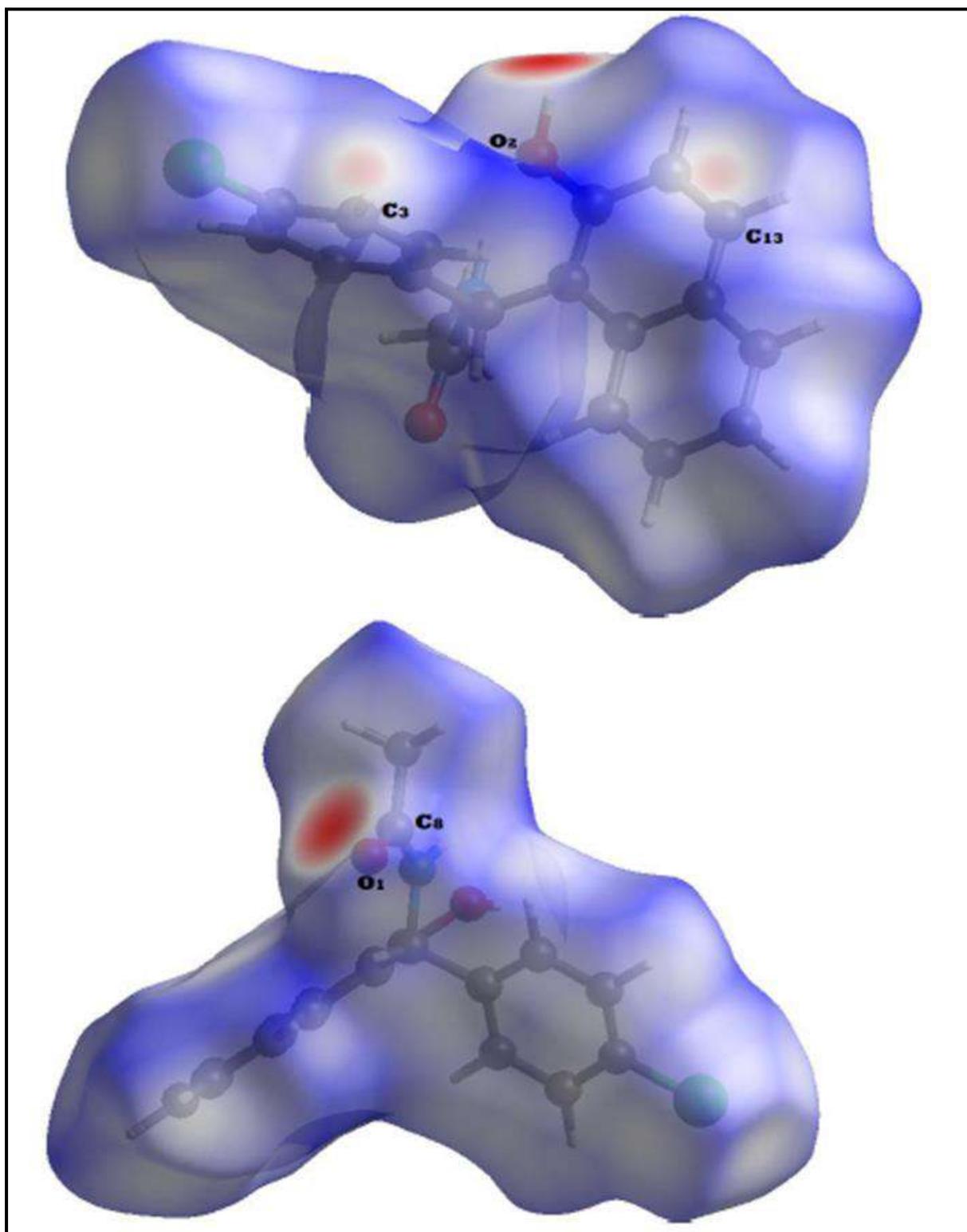


Figure 1. 7 : Surface d'Hirshfeld du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl) acétamide tracée sur d_{norm} .

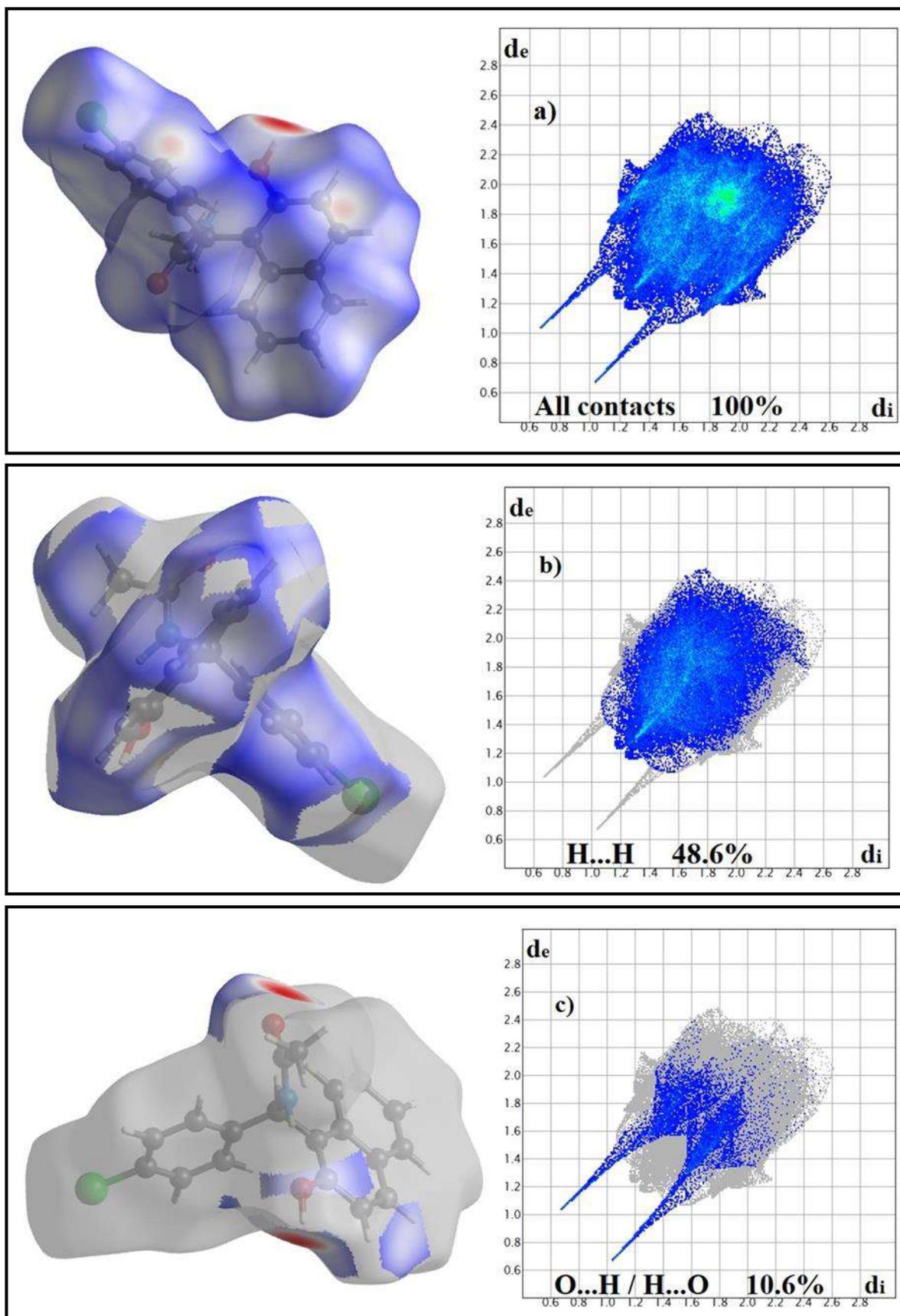


Figure 1. 8 a-c : Les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure du CHMA.

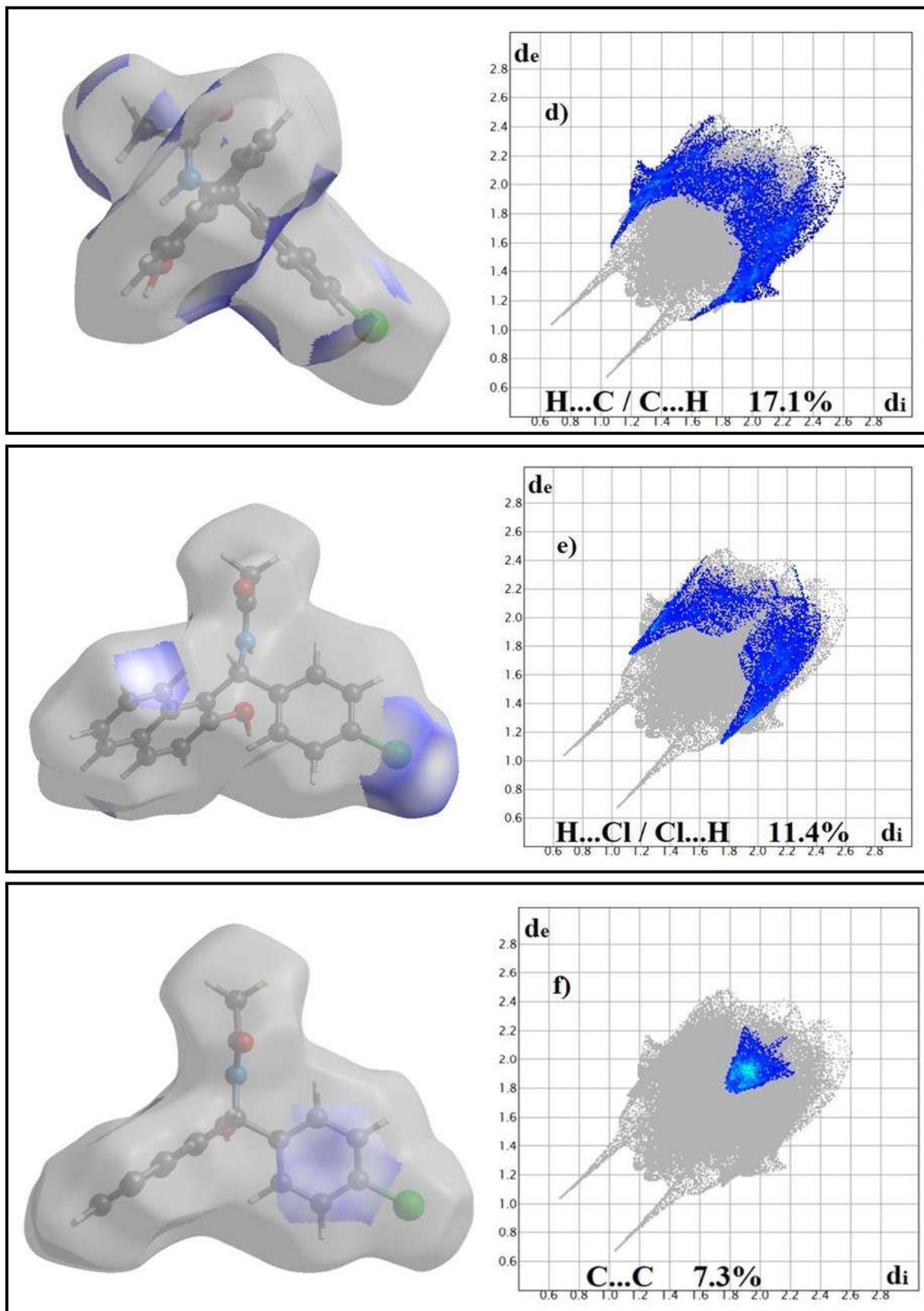


Figure 1. 8 d-f : Les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure du CHMA.

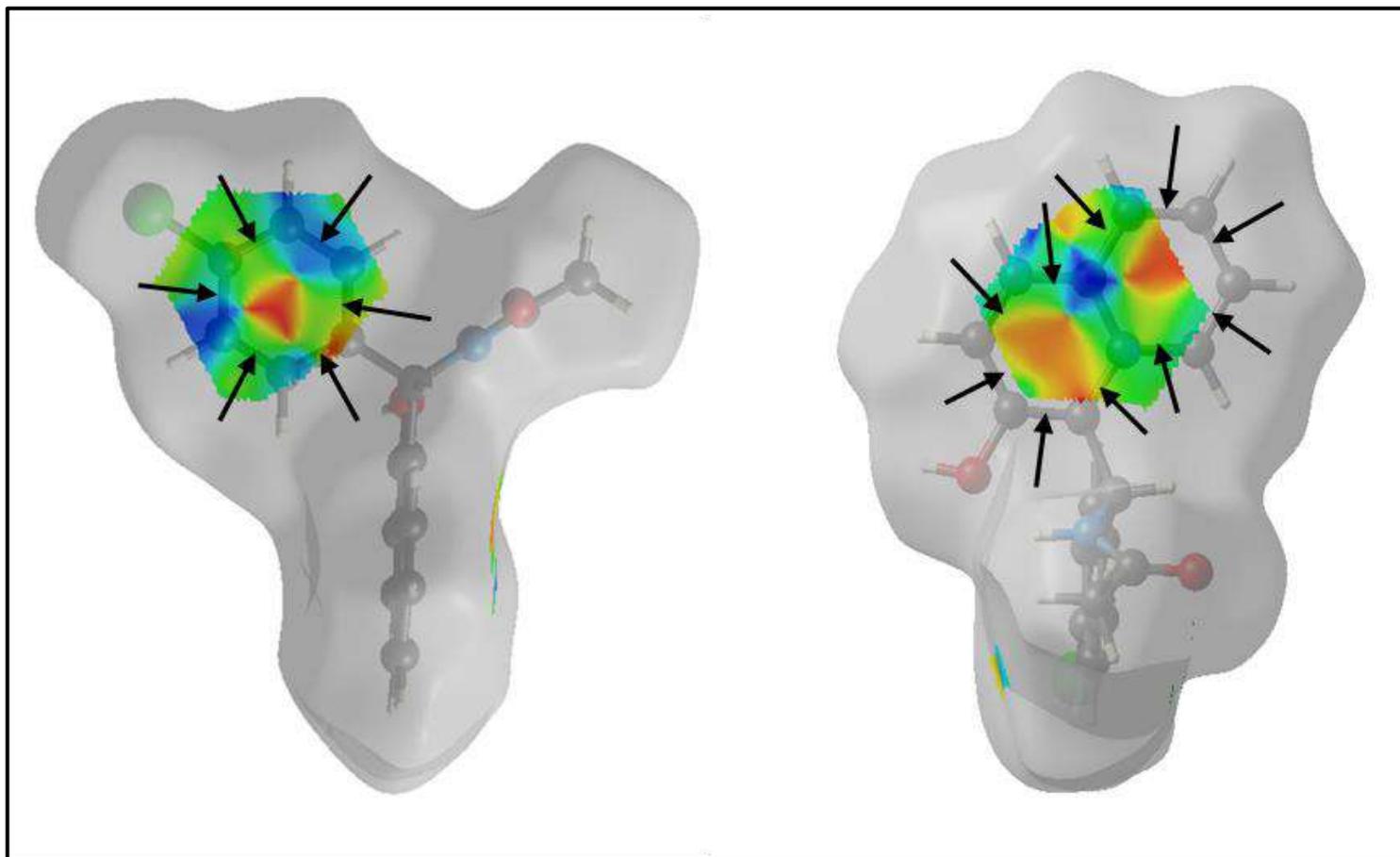


Figure 1. 9 : Contacts C...C mappés sur shape indice de la molécule du CHMA.

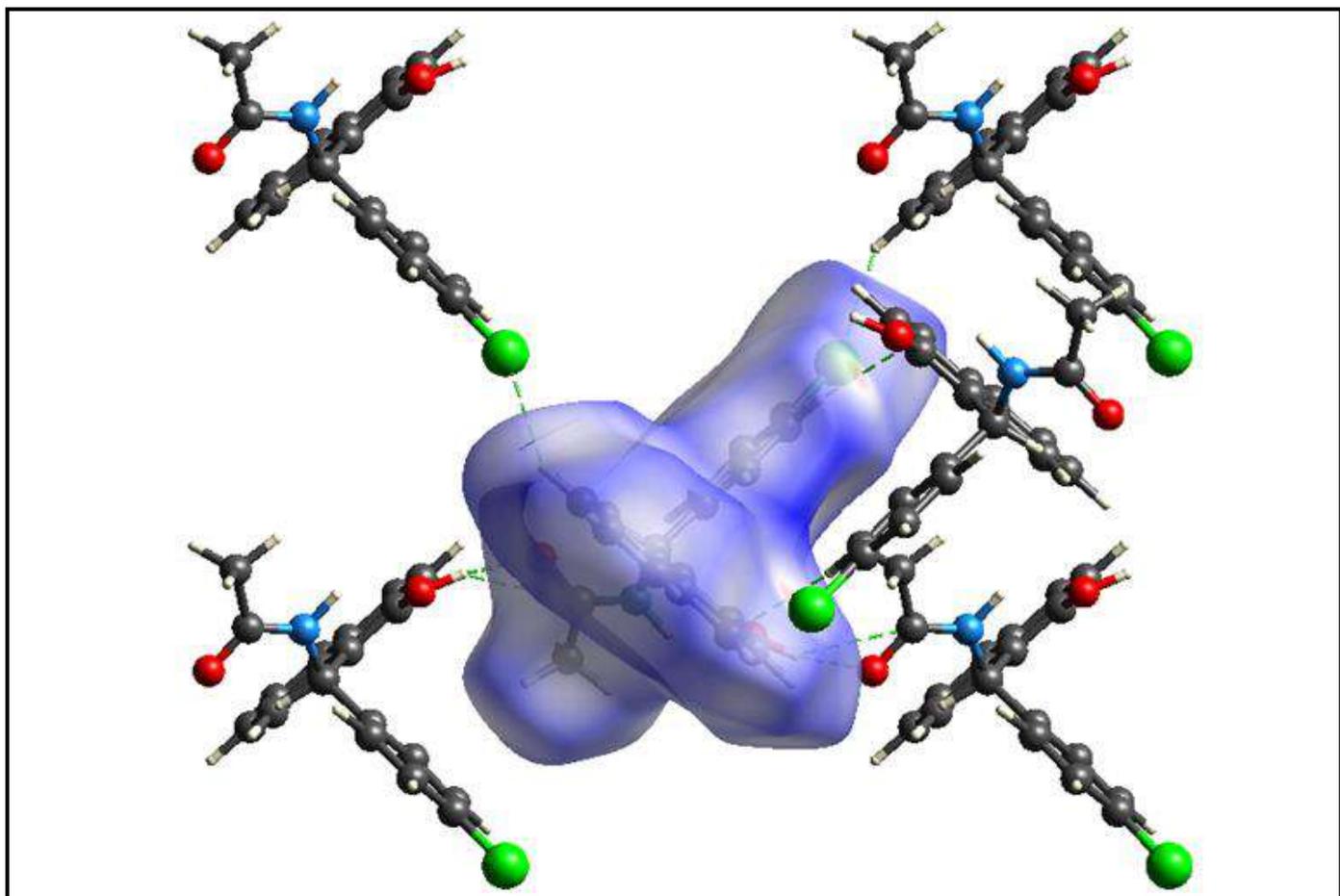


Figure 1. 10 : La surface de Hirshfeld du CHMA mappée sur d_{norm} montrant les interactions avec les proches voisins représentées par des lignes en pointillées vertes.

1. 2. 3. Etude spectroscopique

1. 2. 3. 1. Spectroscopie Raman

Le spectre Raman du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl) acétamidea (CHMA) été réalisé avec le spectromètre Raman Bruker Senterra au niveau de centre de recherche de Biotechnologie Constantine.

La mesure des intensités a été faite dans la gamme de $3500 - 50 \text{ cm}^{-1}$. L'appareil de mesure est équipé d'une source laser de 10 mW fonctionnant avec une longueur d'onde $\lambda=532 \text{ nm}$, et une ouverture d'environ $50 \times 1000 \text{ mm}$, ce qui a permis d'enregistrer le spectre Raman montré dans la figure 1. 11.

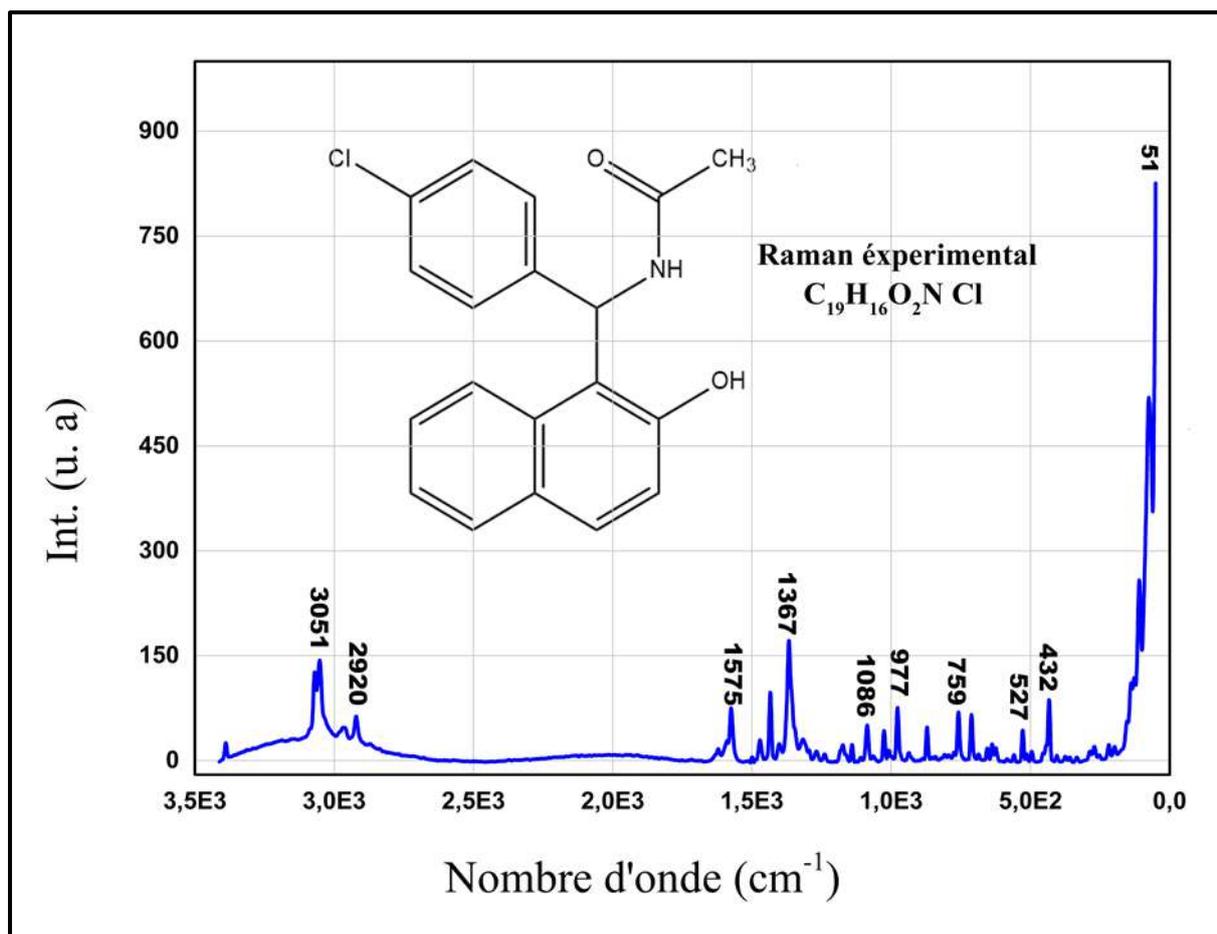


Figure 1. 11 : Illustration du spectre Raman du CHMA.

1. 2. 3. 2. Spectroscopie Infra-Rouge

Le spectre FT-IR du composé N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl) acetamide a été enregistré sur le spectromètre Jasco (FT/IR-6300) au Laboratoire de Cristallographie, Département de Dphysique, Université Frère Mentouri, Constantine1.

Les mesures sont faites à température ambiante dans la région de 400 à 3500 cm⁻¹, avec une résolution de 4.0 cm⁻¹. Chaque bande est caractérisée par sa valeur de ν au maximum d'absorption. Le spectre FT-IR du CHMA obtenu est illustré dans la figure 1. 12.

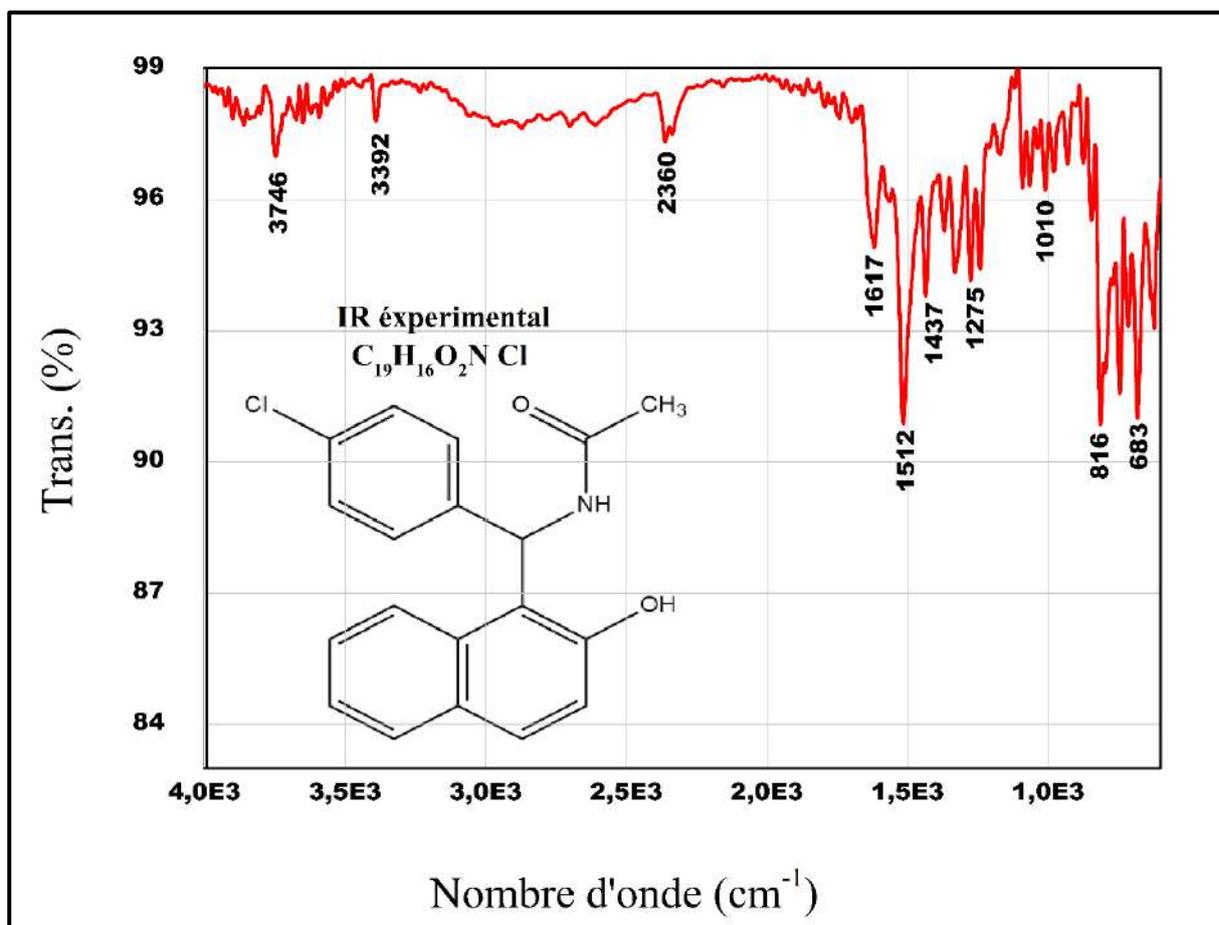


Figure 1. 12 : Illustration du spectre IR du CHMA.

Les données brutes collectées à partir des spectromètres (Raman et IR) sont analysées, afin de donner la forme actuelle des spectres à l'aide du logiciel OriginPro 9.0.0 [23].

L'étude de la spectroscopie Raman et Infra-Rouge est faite afin d'identifier les différents types de mouvement des molécules. Chacun de ces mouvements possède sa propre fréquence et ses propres caractéristiques.

Ce travail expérimental sera détaillé dans la prochaine partie où les calculs des modes normaux issus de la mécanique quantique seront effectués pour déterminer chaque mouvement présent dans la molécule.

1. 3. Résultats théoriques

1. 3. 1. Conformation moléculaire

Dans la partie précédente nous avons déterminé la structure cristalline du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphtalen-1-yl) methyl) acétamide par la diffraction des rayons X à température 296 K et nous avons fait des mesures de spectroscopie Raman et IR.

Parallèlement à l'étude cristallographique et aux mesures spectroscopiques déjà effectuées, des calculs théoriques de la mécanique quantique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont entrepris par deux codes de calcul théorique très connus : Gaussian 09, et VASP.

Les résultats de calcul théorique obtenus à partir de la DFT seront comparés aux résultats expérimentaux.

1. 3. 1. 1. Optimisation de la conformation moléculaire du CHMA par Gaussian 09

L'optimisation géométrique de la conformation moléculaire du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphtalen-1-yl) methyl) acétamide basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été réalisée à l'aide de la chaîne de programme Gaussian 09 [24], où les interactions intermoléculaires entre molécules ne sont pas prises en considération, donc la molécule est considérée isolée. Ces calculs de la DFT sont faits au niveau du Laboratoire de Cristallographie, Département de Physique, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Le fichier de départ pour réaliser un calcul d'optimisation géométrique est en format MOL2 extrait du logiciel Mercury. L'illustration de la conformation moléculaire du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphtalen-1-yl) methyl) acétamide avant et après le calcul est possible à l'aide du logiciel GaussView 5.0 [25].

Les calculs des conformations moléculaires du CHMA, ont été faites à partir de la fonctionnelle hybride B3LYP [26] avec le jeu des deux bases 6-311G [27, 28] et DGDZVP [29, 30], qui ont conduit à des conformations de symétrie la plus basse C_1 avec des énergies de formation minimales voisines.

La molécule optimisée est illustrée par le logiciel GaussView 5.0 est présentée dans la figure 1. 13.

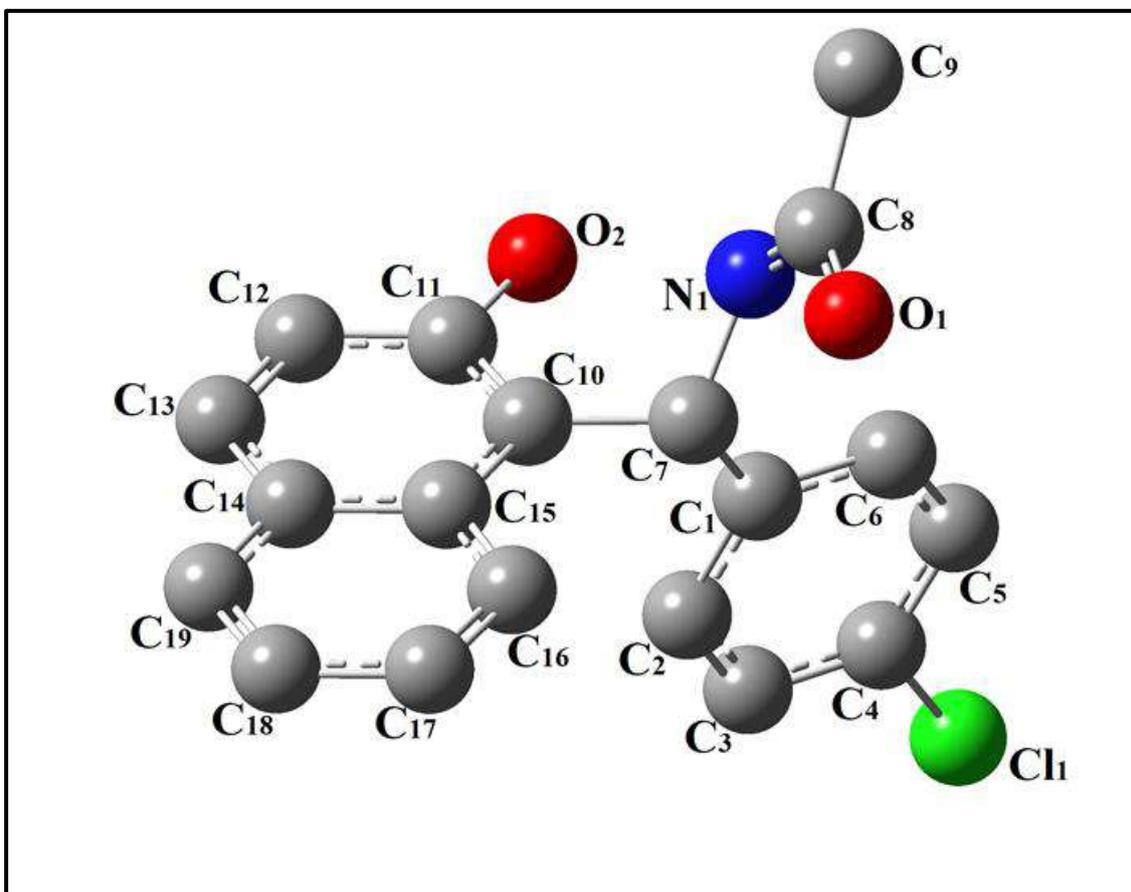


Figure 1. 13 : La conformation moléculaire du CHMA optimisée est illustrée par le logiciel GaussView 5.0.

Dans les tableaux (1.10 et 1.11) sont rassemblés les principaux résultats obtenus à partir de la méthode de calcul théorique B3LYP avec les deux jeux de base 6-311 G et DGDZVP pour la molécule isolée du CHMA.

Tableau 1. 10 : Longueurs de liaison (en Å) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ;6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire de CHMA

Distances de liaison (Å)	CHMA (C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl)				
	B3LYP		Distances de Liaison (Å)	B3LYP	
	6-311G	DGDZVP		6-311G	DGDZVP
C1-C2	1.402	1.403	C16-C17	1.378	1.380
C2-C3	1.397	1.398	C17-C18	1.416	1.418
C3-C4	1.388	1.396	C18-C19	1.376	1.378
C4-C5	1.388	1.395	C4-Cl1	1.835	1.761
C5-C6	1.397	1.398	C7-C1	1.536	1.536
C6-C1	1.401	1.401	C7-C10	1.529	1.530
C10-C11	1.384	1.388	C19-C14	1.423	1.423
C11-C12	1.412	1.416	C11-O2	1.406	1.383
C12-C13	1.374	1.376	C7-N1	1.467	1.463
C13-C14	1.420	1.420	N1-C8	1.368	1.371
C14-C15	1.442	1.439	C8-O1	1.253	1.232
C15-C10	1.4352	1.435	C8-C9	1.513	1.521
C15-C16	1.428	1.429			

Tableau 1. 11 : Angles de liaison (°) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ; 6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire de CHMA.

Angles de liaison (°)	CHMA (C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl)				
	B3LYP		Angles de liaison (°)	B3LYP	
	DGDZVP	6-311G		DGDZVP	6-311G
C1-C2-C3	121.30	121.12	C14-C15-C10	119.46	119.2751
C2-C3-C4	119.30	118.72	C15-C10-C11	118.43	118.36
C3-C4-C5	120.63	121.83	C10-C15-C16	123.29	123.2267
C4-C5-C6	119.28	118.70	C14-C15-C16	117.25	117.4955
C5-C6-C1	121.33	121.18	C15-C16-C17	121.37	121.2979
C6-C1-C2	118.15	118.45	C16-C17-C18	120.95	120.8671
C3-C4-C11	119.67	119.07	C17-C18-C19	119.43	119.6632
C5-C4-C11	119.70	119.10	C18-C19-C14	121.02	121.0681
C7-C1-C6	121.00	120.72	C19-C14-C15	119.96	119.607
C7-C1-C2	120.73	120.76	C19-C14-C13	120.72	121.0981
C1-C7-C10	113.22	112.9848	O2-C11-C10	117.73	117.1601
C7-C10-C11	118.99	119.2234	O2-C11-C12	119.98	120.1629
C10-C11-C12	122.28	122.6676	C15-C10-C7	122.58	122.4109
C11-C12-C13	119.78	119.6181	C7-N1-C8	122.08	121.832
C12-C13-C14	120.72	120.7716	N1-C8-O1	122.98	122.3693

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

C13-C14-C15	119.31	119.2945	O1-C8-C9	121.52	121.5848
N1-C8-C9	115.50	116.0454	C10-C7-N1	111.49	111.0578
C1-C7-N1	112.36	112.3516			

Les résultats des énergies de formation et des accords dans chaque calcul sont résumés dans le tableau 1. 12. Ces résultats, nous a orienté vers le choix de la fonctionnelle B3LYP avec la base DGDZVP, où l'énergie de formation est minimale (-38071,881731 eV), un moment dipolaire inférieur à celui de la base 6-311G, et les accords sont élevés dans les angles et les longueurs de liaison.

Tableau 1. 12 : Energies de formation et accords dans chaque probabilité

CHMA (C₁₉H₁₆O₂NCl)					
Fonctionnelle/ Base	Energie (eV)	Moment Dipolaire (Debye)	Symétrie	R²(%) (Accord des angles)	R²(%) (Accord des longueurs de liaison)
B3LYP/6-311G	-38069,966151	5.9826	C1	95.7 %	97.34 %
B3LYP/DGDZVP	-38071,881731	5.3378	C1	96.74 %	98.7 %

Les angles de torsion du CHMA obtenus par la fonctionnelle B3LYP avec le jeu des deux bases 6-311G et DGDZVP sont rassemblés dans le tableau 1.13.

Tableau 1. 13 : Angles de torsion du CHMA calculés par la B3LYP/DGDZVP

CHMA (C₁₉H₁₆O₂NCl)			
Angles de torsion (°)	B3LYP/ DGDZVP	Angles de torsion (°)	B3LYP/ DGDZVP
C1—C7—N1—C8	-118.402	O2-C11-C12-C13	-179.186
O2-C11-C10-C15	178.212	C10-C11-C12-C13	-0.320
C12-C11-C10-C15	-0.686	C11-C10-C7-N1	55.574
O2-C11-C10-C7	-2.623	C15-C10-C7-N1	-125.297
C12-C11-C10-C7	178.479	C11-C10-C7-C1	-71.724
C11-C10-C15-C16	-179.3301	C15—C10—C7-C1	107.405
C7-C10-C15-C16	1.533	N1—C7—C1—C6	23.991
C11-C10-C15-C14	1.261	C10—C7—C1—C6	150.604
C7-C10-C15-C14	-177.875	N1—C7—C1—C2	-159.224
C10-C15-C16-C17	-179.253	C10—C7—C1—C2	-32.611
C14-C15-C16-C17	0.165	C6—C1—C2—C3	-0.365
C15-C16-C17-C18	0.0626	C7—C1—C2—C3	-177.222

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

C16-C17-C18-C19	-0.270	C1—C2—C3—C4	-0.028
C17-C18-C19-C14	0.241	C2—C3—C4—C5	0.310
C18-C19-C14-C13	-179.882	C2—C3—C4—C11	-179.634
C18-C19-C14-C15	-0.010	C3—C4—C5—C6	-0.184
C16-C15-C14-C13	179.683	C11—C4—C5—C6	179.760
C10-C15-C14-C13	-0.875	C2—C1—C6—C5	0.495
C16-C15-C14-C19	-0.191	C7—C1—C6—C5	177.354
C10-C15-C14-C19	179.251	C4—C5—C6—C1	-0.228
C19-C14-C13-C12	179.742	O1—C8—N1—C7	4.369
C15-C14-C13-C12	-0.131	C9—C8—N1—C7	-175.865
C14-C13-C12-C11	0.731	C10—C7—N1—C8	113.956

Comme déjà mentionné dans le paragraphe précédent, le choix de la bonne fonctionnelle et la bonne base dans notre cas c'est la B3LYP/DGDZVP est fait à partir de la valeur de l'énergie minimale de formation du système et de l'accord entre les mesures des longueurs et angles de liaison obtenues et comparées aux valeurs répertoriées dans la littérature.

Une fois la bonne fonctionnelle/base est choisie, un calcul théorique des fréquences sera possible, afin de déterminer les modes de vibrations de notre molécule.

La géométrie optimisée du CHMA est comparée à celle de structure caractérisée expérimentalement par diffraction des rayons X sur monocristal. Les paramètres géométriques trouvés par les calculs de la DFT et les résultats de la diffraction des rayons X sont rassemblés dans les tableaux 1.19, 1.20, 1. 21 et 1. 22.

A partir des tableaux des paramètres géométriques du CHMA, on peut extraire des informations concernant la conformation moléculaire N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl) acétamide. Par rapport aux longueurs de liaison trouvées par la diffraction des rayons X, la conformation moléculaire du CHMA calculée avec la méthode B3LYP/DGDZVP montre des différences de ± 0.01 Å dans la plupart des valeurs de longueurs de liaison, les écarts les plus notables sont d'environ 0.02 Å, 0.03 Å et 0.04 Å. Ces petites différences concernent les liaisons C₁-C₂, C₄-C₅, C₁-C₆ et N₁-C₈ (tableau 1.19).

Les angles de liaison du CHMA calculés par la DFT avec la B3LYP/DGDZVP sont proches de ceux trouvés par la diffraction des rayons X avec des écarts de $\pm 1^\circ$. Une différence notable de 2° est trouvée pour l'angle C₇-N₁-C₈ (tableaux 1.20).

Les angles de torsion du CHMA calculés avec la B3LYP/DGDZVP, montrent quelques différences par rapport à l'expérience. Ces différences se traduisent par des déformations qui ne sont pas généralement observées dans la conformation moléculaire calculée du fait de la molécule isolée, où les interactions intermoléculaires ne sont pas prises en considération.

1. 3. 1. 2. Relaxation par le code VASP

La conformation moléculaire du CHMA a été déterminée également par la DFT à l'aide de la chaîne de programme VASP (Vienne Ab initio Simulation Package) [31, 32], où cette fois la périodicité du cristal est prise en compte. Les calculs théoriques de relaxation et de fréquence du CHMA par le code VASP sont réalisés au niveau de laboratoire de Physique et Chimie Théoriques (LPCT), IUT de Moselle-Est, Département de Chimie, Saint-Avold, France.

Pour lancer une relaxation par VASP, il y a le choix des paramètres de calcul qui doit être optimale afin de minimiser l'énergie de formation correspondant à une conformation moléculaire stable et en plus réduire le temps de calcul qui donne un coût de calcul bas.

Les paramètres de calculs choisis par le code VASP sont :

➤ ***Le maillage en points k :111***

Par expérience, ces calculs sont établis en utilisant le maillage 111, qui permet de plus d'avoir un temps raisonnable de calcul.

➤ ***L'énergie de coupure $E_{cut-off}$: 500***

En effet, cette énergie est fixée surtout par les atomes d'oxygène et de carbone présentant des énergies de coupure recommandées (de l'ordre de 400 eV [33]) plus élevées que pour les autres éléments considérés. L'évolution de l'énergie totale en fonction de l'énergie de coupure $E_{cut-off}$ d'un produit similaire à notre CHMA a donné un minima d'énergie de formation de 500 eV.

➤ ***Le POTIM : 0.3***

Le POTIM = 0.3 a donné le minimum d'énergie et du temps de calcul pour des structures similaires.

➤ ***Les interactions de dispersion I_{vdW}***

La relaxation d'une molécule tridimensionnelle via le code VASP prend en considération les interactions entre molécules telles que les interactions de van der Waals. Dans ce travail, nous avons utilisé les différentes approches de détermination des interactions implémentées dans le code VASP pour la prise en compte de la périodicité du crystal. L'évolution de l'énergie totale du CHMA en fonction de l'interaction de dispersion I_{vdw} est représentée dans la figure 1. 14.

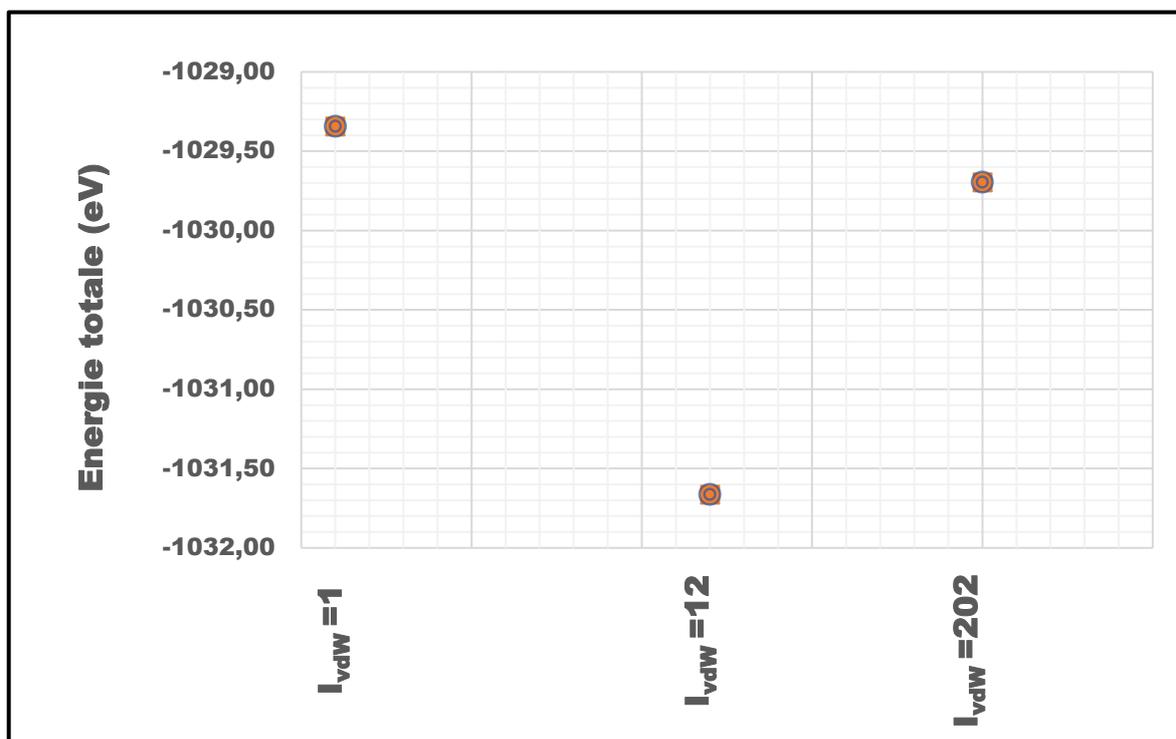


Figure 1. 14 : Evolution de l'énergie totale de la structure de CHMA en fonction de $I_{vdw} = 1, 12, 202$

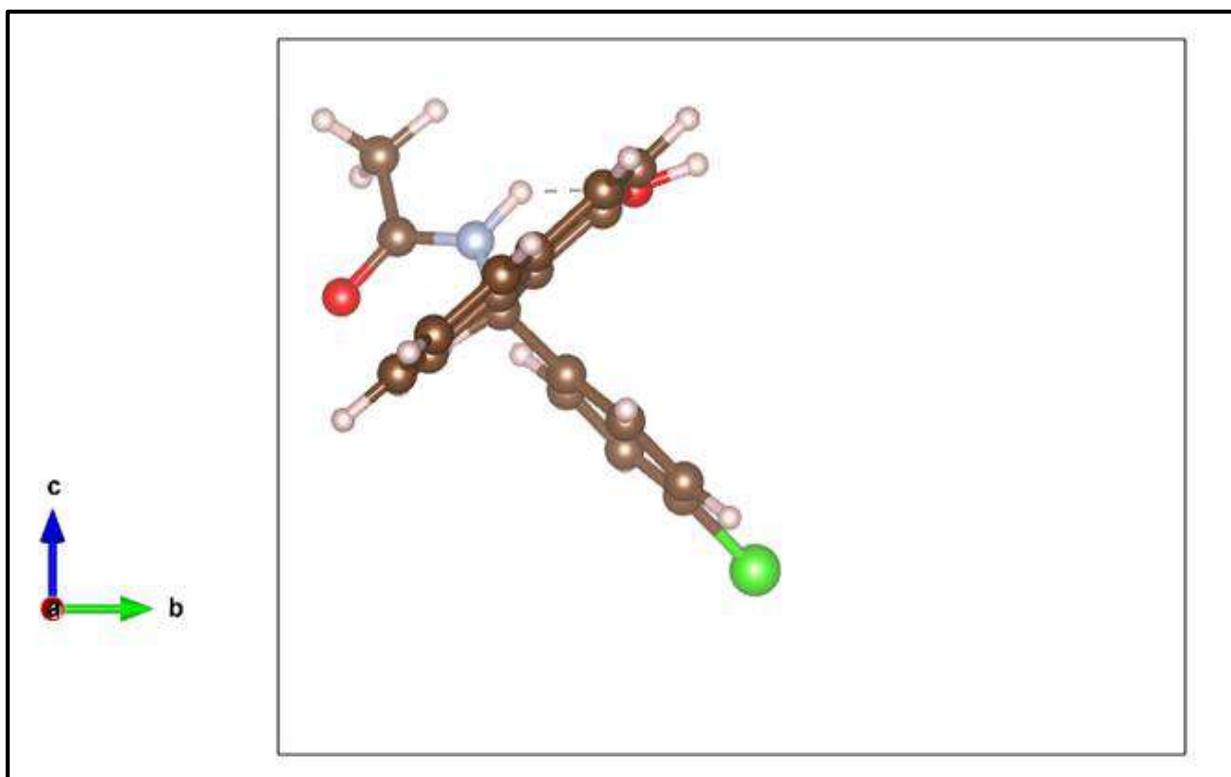
A partir de cette figure on peut déduire que l'énergie de dispersion $I_{vdw}=12$ a donné le meilleur résultat concernant l'énergie totale de formation ($E = -1031.66338735$ eV) du CHMA. $I_{vdw} = 12$ correspond à la méthode DFT-D3 [34, 35] avec Becke-Jonson damping.

La relaxation de CHMA utilisant les paramètres précédents avec le temps de calcul durant de cette opération et le nombre de cycles fait par le code sont résumés dans le tableau 1. 14.

Tableau 1. 14 : Les paramètres utilisés dans la relaxation du CHMA obtenus par le code VASP

<i>CHMA (C₁₉H₁₆O₂NCl)</i>						
<i>K points</i>	<i>E_{cut-off}</i>	<i>POTIM</i>	<i>I_{vdw}</i>	<i>Energie (eV)</i>	<i>Temps (h)</i>	<i>NSW</i>
111	500	0.3	12	-1031.66338735	1.925	115

L'illustration de la structure relaxée ou calculée suivant les trois axes cristallographiques *a*, *b* et *c* et l'empilement du CHMA suivant le plus court axe *a* est faite par le logiciel VESTA [36] (figures 1. 15 et 1. 16)



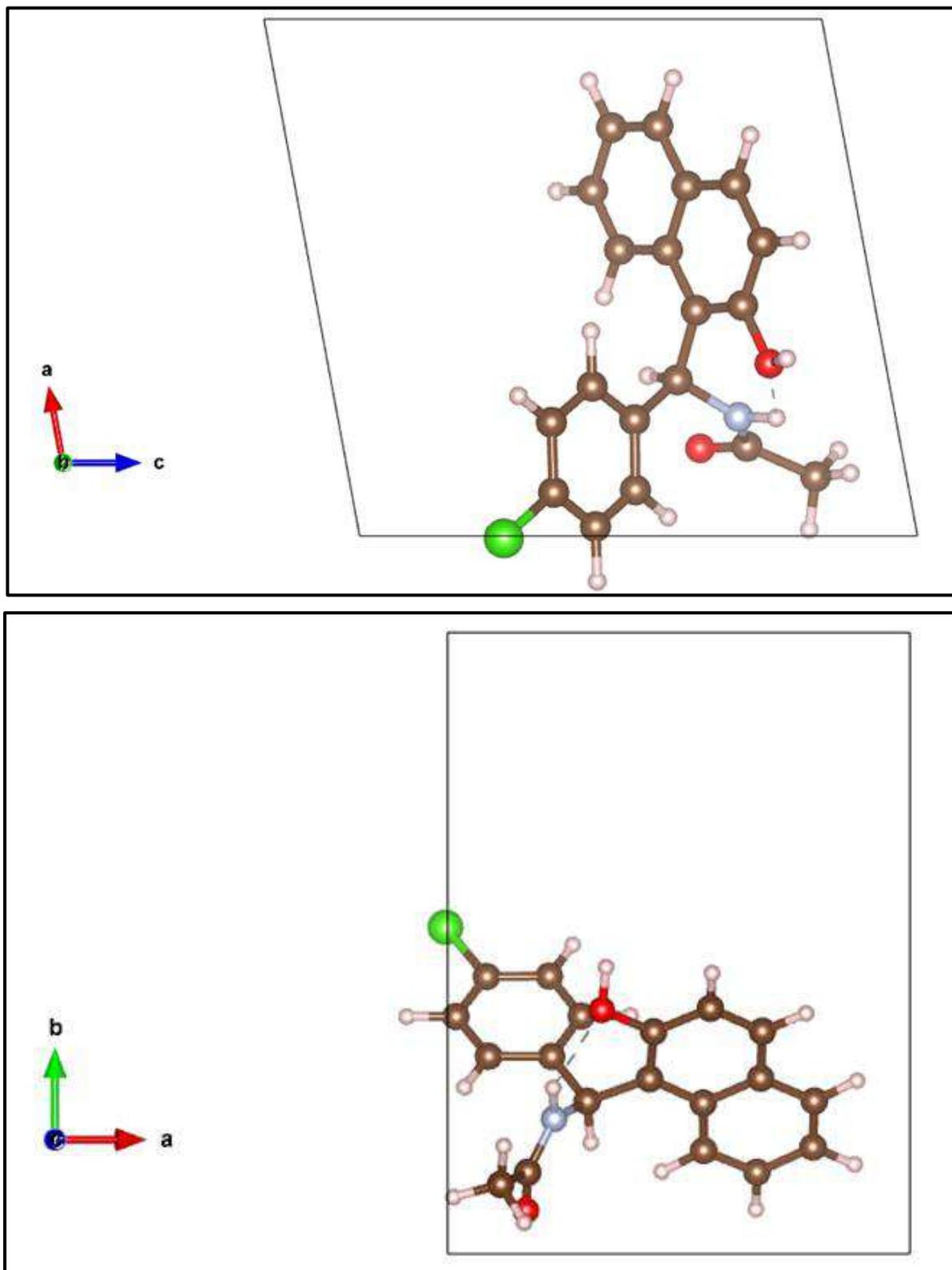


Figure 1. 15 : Molécule du CHMA obtenue par le code VASP suivant les axes a, b et c et illustrée par le logiciel VESTA.

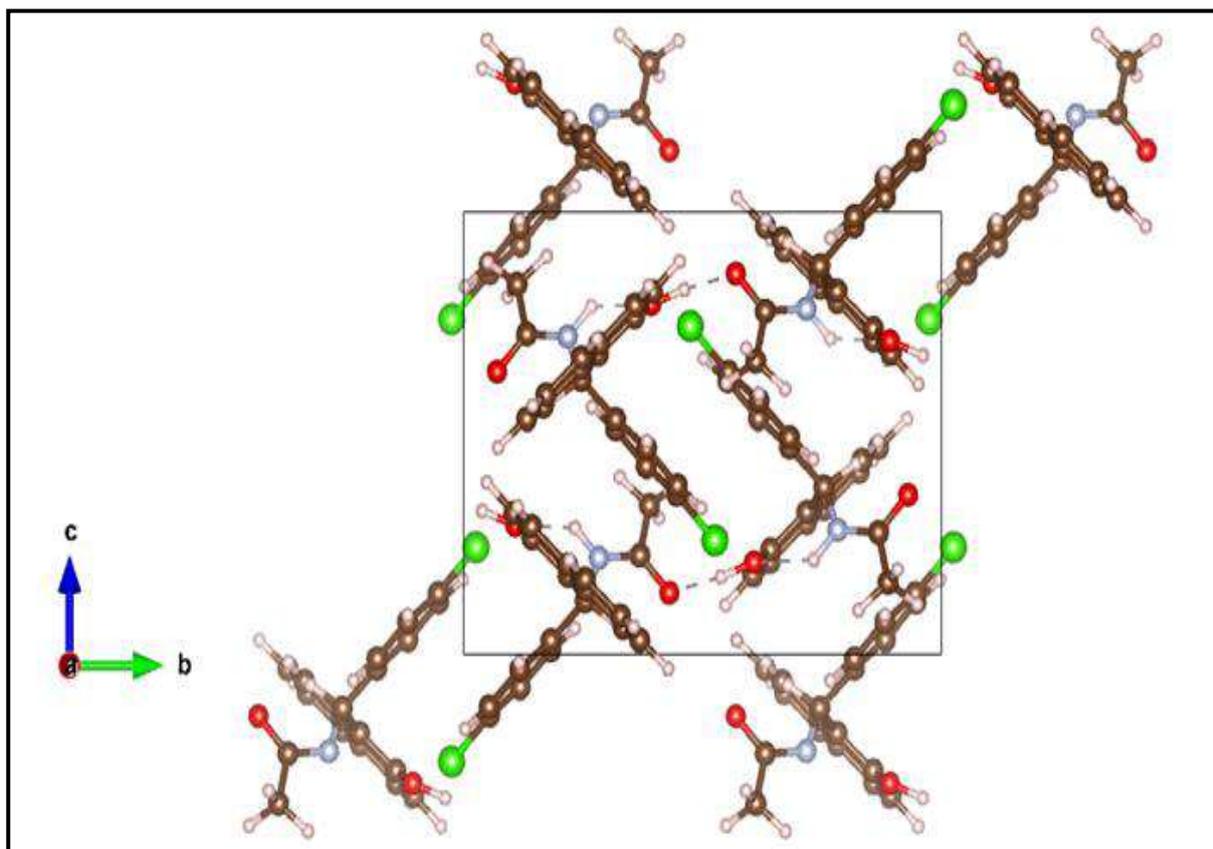


Figure 1. 16 : Empilement de la molécule du CHMA suivant l'axe *a* illustrée par le logiciel VESTA.

Les paramètres de la structure relaxée sont présentés dans les tableaux 1.15, 1.16, 1.17 et 1. 18 respectivement.

Tableau 1. 15 : Paramètres de la structure du CHMA : Longueurs de liaison calculées par le code VASP.

CHMA (C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl)			
VASP			
Distances de liaison	Valeurs (Å)	Distances de liaison	Valeurs (Å)
C1-C2	1.399	C14-C15	1.442
C2-C3	1.396	C15-C10	1.428
C3-C4	1.394	C15-C16	1.425
C4-C5	1.395	C16-C17	1.382
C5-C6	1.392	C17-C18	1.414
C6-C1	1.398	C18-C19	1.380

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

C4-C11	1.737	C19-C14	1.419
C7-C1	1.529	C11-O2	1.359
C7-C10	1.520	C7-N1	1.465
C10-C11	1.397	N1-C8	1.342
C11-C12	1.418	C8-O1	1.261
C12-C13	1.375	C8-C9	1.507
C13-C14	1.418		

Tableau 1. 16 : Paramètres de la structure du CHMA : Angles de liaison calculés par le code VASP

CHMA (C₁₉H₁₆O₂NCl)			
VASP			
Angles de liaison	Valeurs (°)	Angles de liaison	Valeurs (°)
C1-C2-C3	121.17	C10-C15-C16	123.68
C2-C3-C4	119.09	C14-C15-C16	117.26
C3-C4-C5	120.78	C15-C16-C17	121.49
C4-C5-C6	119.24	C16-C17-C18	120.82
C5-C6-C1	121.22	C17-C18-C19	119.47
C6-C1-C2	118.50	C18-C19-C14	121.13
C3-C4-C11	120.14	C19-C14-C15	119.82
C5-C4-C11	119.08	C19-C14-C13	121.01
C7-C1-C6	120.77	O2-C11-C10	117.92
C7-C1-C2	120.70	O2-C11-C12	120.79
C1-C7-C10	112.91	C15-C10-C7	122.53
C7-C10-C11	118.04	C7-N1-C8	124.14
C10-C11-C12	121.27	N1-C8-O1	121.87
C11-C12-C13	119.86	O1-C8-C9	121.57
C12-C13-C14	121.20	N1-C8-C9	116.56
C13-C14-C15	119.17	C1-C7-N1	111.74
C14-C15-C10	119.06	C10-C7-N1	110.06
C15-C10-C11	119.41		

Tableau 1. 17 : Paramètres de la structure du CHMA : Angles de torsion calculés par le code VASP.

CHMA (C₁₉H₁₆O₂NCl)			
VASP			
Angles de torsion	Valeurs (°)	Angles de torsion	Valeurs (°)
C1—C7—N1—C8	106.63	O2-C11-C12-C13	179.64
O2-C11-C10-C15	179.64	C10-C11-C12-C13	1.36

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

C12-C11-C10-C15	1.30	C11-C10-C7-N1	56.04
O2-C11-C10-C7	1.83	C15-C10-C7-N1	125.48
C12-C11-C10-C7	179.83	C11-C10-C7-C1	69.58
C11-C10-C15-C16	179.55	C15—C10—C7-C1	108.90
C7-C10-C15-C16	1.09	N1—C7—C1—C6	28.88
C11-C10-C15-C14	0.04	C10—C7—C1—C6	153.58
C7-C10-C15-C14	178.42	N1—C7—C1—C2	153.44
C10-C15-C16-C17	179.54	C10—C7—C1—C2	28.73
C14-C15-C16-C17	0.03	C6—C1—C2—C3	0.36
C15-C16-C17-C18	0.73	C7—C1—C2—C3	178.10
C16-C17-C18-C19	0.78	C1—C2—C3—C4	0.10
C17-C18-C19-C14	0.14	C2—C3—C4—C5	0.23
C18-C19-C14-C13	179.19	C2—C3—C4—C11	179.77
C18-C19-C14-C15	0.56	C3—C4—C5—C6	0.12
C16-C15-C14-C13	179.15	C11—C4—C5—C6	179.89
C10-C15-C14-C13	1.31	C2—C1—C6—C5	0.72
C16-C15-C14-C19	0.60	C7—C1—C6—C5	178.45
C10-C15-C14-C19	178.94	C4—C5—C6—C1	0.60
C19-C14-C13-C12	178.96	O1—C8—N1—C7	5.00
C15-C14-C13-C12	1.30	C9—C8—N1—C7	174.51
C14-C13-C12-C11	0.02	C10—C7—N1—C8	128.00

Tableau 1. 18 : Paramètres de la structure du CHMA : interactions intra et intermoléculaires calculées par le code VASP.

CHMA (C₁₉H₁₆O₂NCl)	
VASP	
intra/inter contacts	Valeurs (Å)
O2 -H11...O1	1.56962
N1-H1...O2	2.0554
C6-H6...N1	2.52962
C7-H7...O1	2.33528
C17-H17...C11	2.81042
N1...O2	2.72526
O2...C1	3.06211
C2-H2...C10	2.55278
C7-H7...C16	2.57602
C16-H16...C7	2.70177
C16-H16...H7	1.90696
N1-H1...C11	2.64799
C9-H9A...H1	2.24137
O1...O2	2.57955
O2-H11...C8	2.42285
C3-H3...C13	2.50964

Dans la suite de notre travail il sera pris en compte dans la comparaison des valeurs obtenues à partir de la DFT (B3LYP / DGDZVP et VASP) avec l'expérience, en sachant que les résultats obtenus par la DFT sont très proches.

1. 3. 1. 3. Comparaison entre résultats expérimentaux et théoriques

Nous avons utilisé les méthodes de chimie quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour estimer la conformation moléculaire déterminée via les deux codes de calcul utilisés (Gaussian 09 et VASP) et les comparer avec la structure cristalline obtenue par la diffraction des rayons X sur monocristal du CHMA.

Les paramètres géométriques trouvés par les calculs théoriques et les résultats de la diffraction des rayons X sont rassemblés dans les tableaux 1.19, 1. 20, 1. 21 et. 1. 22

Tableau 1. 19 : Longueurs de liaison en (Å) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.

CHMA			
Distance de liaisons	Rslt exprm	VASP	B3LYP/DGDZVP
	Valeurs (Å)		
C1-C2	1.376	1.399	1.403
C2-C3	1.381	1.396	1.398
C3-C4	1.372	1.394	1.396
C4-C5	1.359	1.395	1.395
C5-C6	1.384	1.392	1.398
C6-C1	1.372	1.398	1.401
C4-C11	1.739	1.737	1.761
C7-C1	1.524	1.529	1.536
C7-C10	1.52	1.520	1.530
C10-C11	1.378	1.397	1.388
C11-C12	1.404	1.418	1.416
C12-C13	1.359	1.374	1.376
C13-C14	1.405	1.418	1.420
C14-C15	1.429	1.442	1.439
C15-C10	1.425	1.428	1.435

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

C15-C16	1.417	1.425	1.429
C16-C17	1.366	1.381	1.380
C17-C18	1.396	1.414	1.418
C18-C19	1.356	1.380	1.378
C19-C14	1.415	1.419	1.423
C11-O2	1.364	1.359	1.383
C7-N1	1.467	1.465	1.463
N1-C8	1.329	1.342	1.371
C8-O1	1.235	1.261	1.232
C8-C9	1.502	1.507	1.521

Tableau 1. 20 : Angles de liaison en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.

CHMA (C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl)							
Angles de liaison	Exp. DRX	B3LYP DGDZV P	VASP	Angles de liaison	Exp. DRX	B3LYP DGDZ VP	VASP
	Valeurs (°)				Valeurs (°)		
C1-C2-C3	121.8 (2)	121.30	121.17	C10-C15-C16	124.03 (18)	123.29	123.68
C2-C3-C4	119.1 (2)	119.30	119.09	C14-C15-C16	117.09 (18)	117.25	117.26
C3-C4-C5	120.5 (2)	120.63	120.78	C15-C16-C17	121.7 (2)	121.37	121.49
C4-C5-C6	119.6 (2)	119.28	119.24	C16-C17-C18	120.8 (2)	120.95	120.82
C5-C6-C1	121.5 (2)	121.33	121.21	C17-C18-C19	119.6 (2)	119.43	119.47
C6-C1-C2	117.6 (2)	118.15	118.50	C18-C19-C14	121.6 (2)	121.02	121.13
C3-C4-C11	120.12 (19)	119.67	120.14	C19-C14-C15	119.2 (2)	119.97	119.82
C5-C4-C11	119.38 (18)	119.70	119.08	C19-C14-C13	121.6 (2)	120.72	121.00
C7-C1-C6	121.25 (18)	121.00	120.77	O2-C11-C10	117.46 (18)	117.73	117.92
C7-C1-C2	121.10 (17)	120.73	120.69	O2-C11-C12	120.68 (19)	119.98	120.79
C1-C7-C10	112.87 (16)	113.22	112.91	C15-C10-C7	122.27 (18)	122.58	122.53
C7-C10-	118.65 (17)	118.99	118.04	C7-N1-C8	124.03 (18)	122.08	124.14
C10-C11-	121.84 (18)	122.29	121.27	N1-C8-O1	122.22 (19)	122.98	121.87
C11-C12-	119.6 (2)	119.78	119.86	O1-C8-C9	121.7 (2)	121.52	121.57
C12-C13-	121.42 (19)	120.72	121.20	N1-C8-C9	116.0 (2)	115.50	116.56
C13-C14-	119.16 (18)	119.31	119.17	C1-C7-N1	111.75 (15)	112.36	111.74
C14-C15-	118.88 (18)	119.46	119.06	C10-C7-N1	110.09 (16)	111.49	110.06
C15-C10-	119.07 (18)	118.43	119.41				

Tableau 1. 21 : Angles de torsion en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.

CHMA			
Angle de torsion	DRX experim	VASP	B3LYP/DGDZVP
	Valeurs (°)		
C1—C7—N1—C8	104	106.63	118.40
O2-C11-C10-C15	179.73	179.64	178.21
C12-C11-C10-C15	1.4	1.30	0.69
O2-C11-C10-C7	1.5	1.83	2.62
C12-C11-C10-C7	179.86	179.83	178.48
C11-C10-C15-C16	179.34	179.55	179.33
C7-C10-C15-C16	0.6	1.09	1.53
C11-C10-C15-C14	0.2	0.04	1.26
C7-C10-C15-C14	178.92	178.42	177.88
C10-C15-C16-C17	179.8	179.54	179.25
C14-C15-C16-C17	0.6	0.03	0.17
C15-C16-C17-C18	0.9	0.73	0.06
C16-C17-C18-C19	0.6	0.78	0.27
C17-C18-C19-C14	0	0.14	0.24
C18-C19-C14-C13	179	179.19	179.88
C18-C19-C14-C15	0.3	0.56	0.01
C16-C15-C14-C13	179.37	179.15	179.68
C10-C15-C14-C13	1.1	1.31	0.87
C16-C15-C14-C19	0	0.60	0.19
C10-C15-C14-C19	179.6	178.94	179.25
C19-C14-C13-C12	179.5	178.96	179.74
C15-C14-C13-C12	1.2	1.29	0.13
C14-C13-C12-C11	0.1	0.02	0.73
O2-C11-C12-C13	179.57	179.64	179.19
C10-C11-C12-C13	1.2	1.35	0.32
C11-C10-C7-N1	55.5	56.04	55.57
C15-C10-C7-N1	125.75	125.48	125.30
C11-C10-C7-C1	70.1	69.58	71.72
C15—C10—C7-C1	108.6	108.90	107.41

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

N1—C7—C1—C6	28.8	28.88	23.99
C10—C7—C1—C6	153.48	153.58	150.60
N1—C7—C1—C2	154.8	153.44	159.22
C10—C7—C1—C2	30.1	28.73	32.61
C6—C1—C2—C3	0.6	0.36	0.37
C7—C1—C2—C3	177.2	178.10	177.22
C1—C2—C3—C4	0.4	0.10	0.03
C2—C3—C4—C5	0.8	0.23	0.31
C2—C3—C4—C11	179.8	179.77	179.63
C3—C4—C5—C6	0.2	0.12	0.18
C11—C4—C5—C6	179.22	179.89	179.76
C2—C1—C6—C5	1.2	0.72	0.50
C7—C1—C6—C5	177.8	178.45	177.35
C4—C5—C6—C1	0.8	0.60	0.23
O1—C8—N1—C7	4	4.99	4.37
C9—C8—N1—C7	175.72	174.51	175.86
C10—C7—N1—C8	129.8	127.10	113.96

Tableau 1. 22 : Interactions en (Å) calculées par le VASP et celles obtenues par la diffraction des rayons X pour la molécule du CHMA.

intra/inter contacts D-H...A	CHMA	
	Experimental H...A	VASP
	Valeurs (Å)	
O2 -H11...O1	1.836	1.570
N1-H1...O2	2.175	2.055
C6-H6...N1	2.530	2.530
C7-H7...O1	2.419	2.335
C17-H17...C11	2.815	2.810
N1...O2	2.713	2.725
O2...C1	3.058	3.062
C2-H2...C10	2.573	2.553

C7-H7...C16	2.554	2.576
C16-H16...C7	2.708	2.702
C16-H16...H7	1.990	1.907
N1-H1...C11	2.707	2.648
C9-H9A...H1	2.152	2.241
O1...O2	2.634	2.580
O2-H11...C8	2.663	2.423
C3-H3...C13	2.742	2.510

La comparaison des paramètres de structure basée sur l'étude de corrélation linéaire entre les résultats expérimentaux et théoriques a conduit à des coefficients de corrélation proche pour les deux méthodes.

Les courbes représentées dans les figures 1.17, 1.18, 1.19 et 1.20 traduisent les résultats de calcul obtenus en utilisant la méthode des moindres carrés.

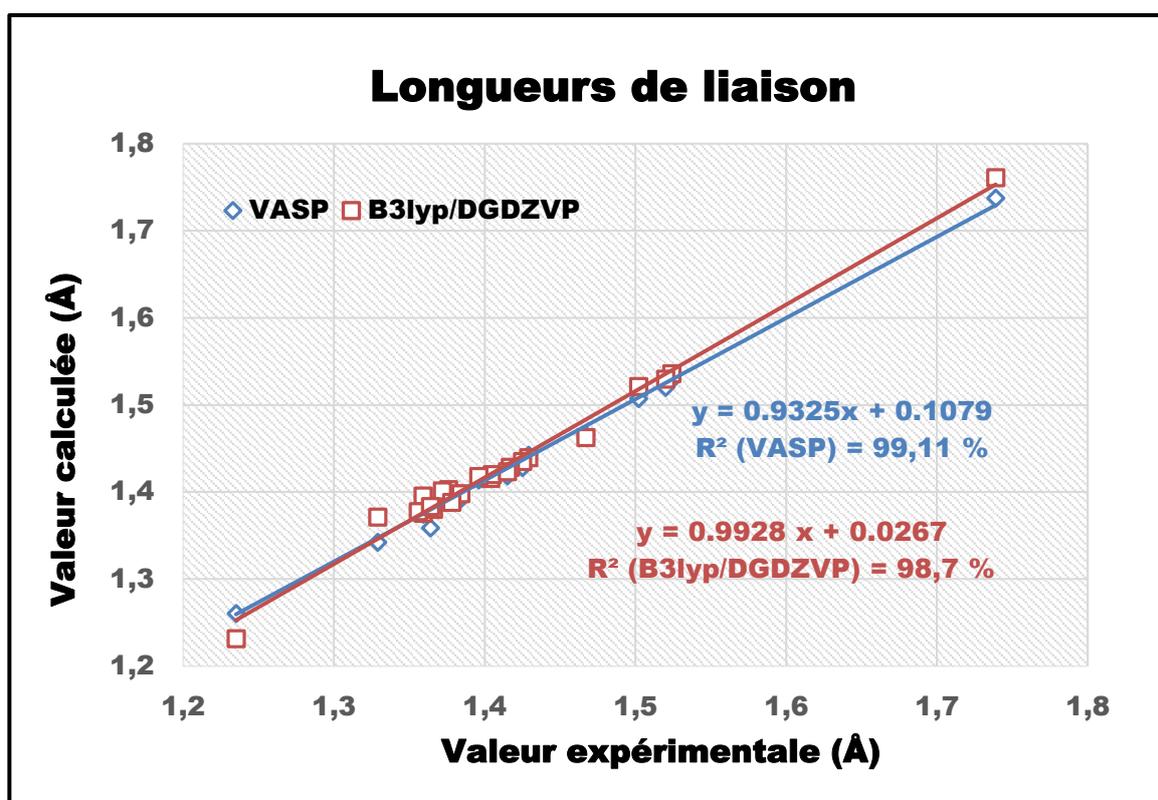


Figure 1. 17 : Courbe de corrélation des longueurs de liaison théoriques (B3LYP/DGDZVP ; VASP) /expérience du CHMA.

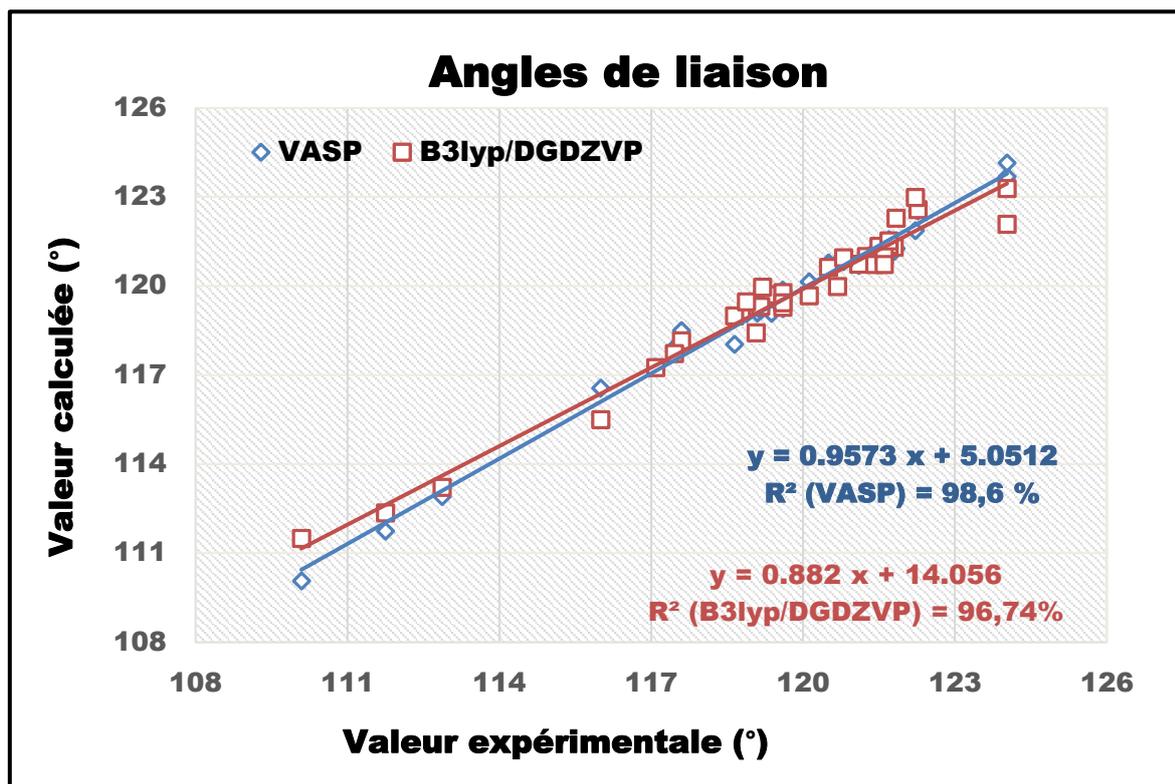


Figure 1. 18 : Courbe de corrélation des angles de liaison théoriques (B3LYP/DGDZVP ; VASP) / expérience du CHMA.

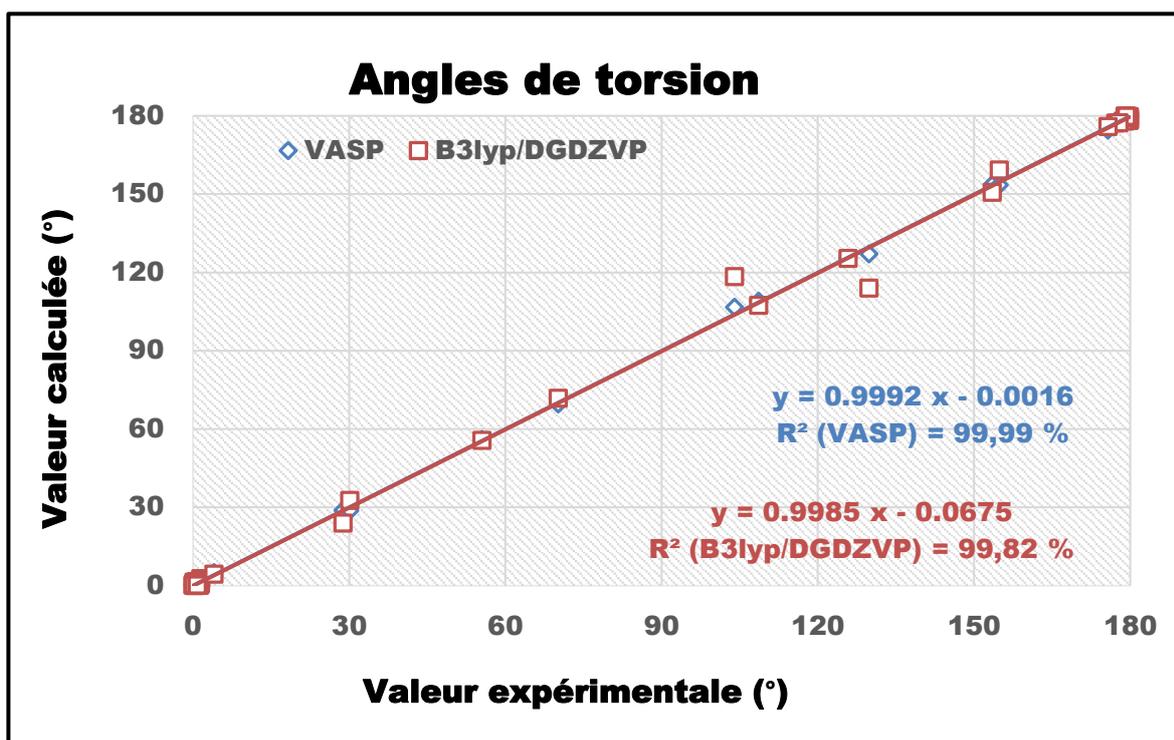


Figure 1. 19 : Courbe de corrélation des angles de torsion théoriques (B3LYP/DGDZVP ; VASP) / expérience du CHMA.

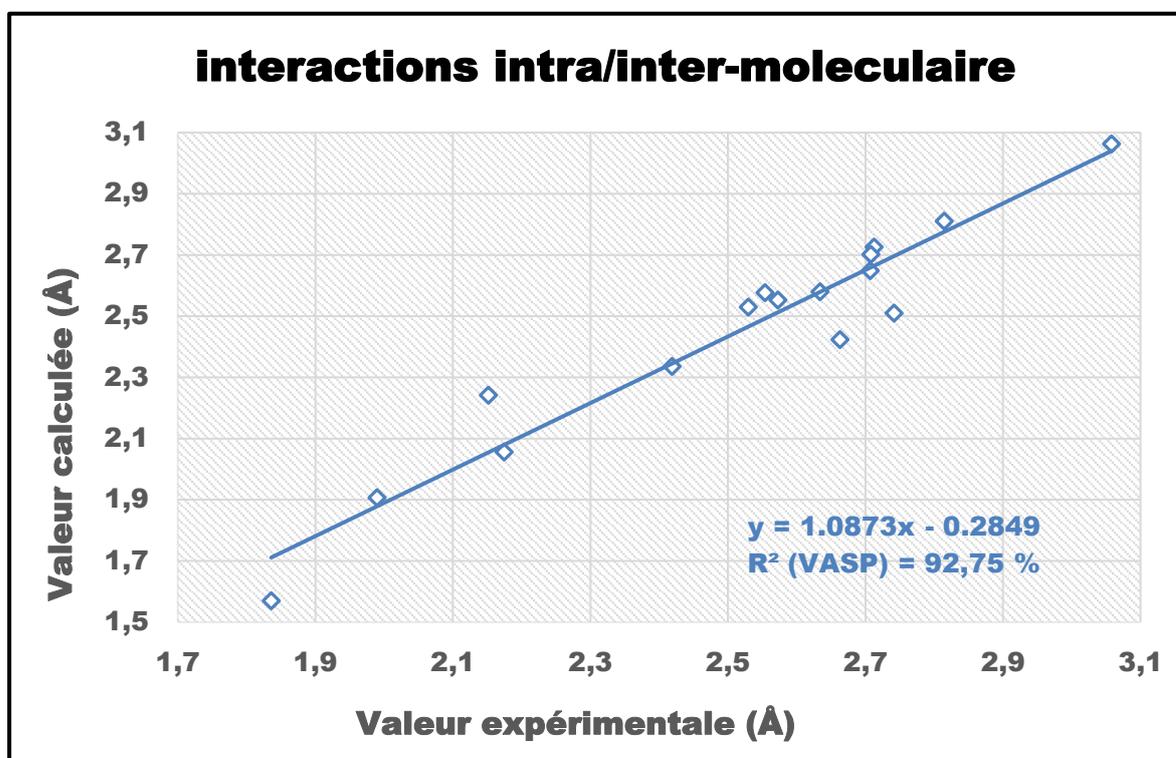


Figure 1. 20 : Courbe de corrélation des interactions intra et intermoléculaire théorique (VASP) /expérience du CHMA.

La courbe illustrée dans la figure 1. 17 représente la corrélation entre les valeurs des longueurs de liaison calculées par la DFT à l'aide du programme Gaussian 09 et VASP en fonction des valeurs des longueurs de liaison extraites de la diffraction des rayons X du CHMA. Il est clair d'après la constante de corrélation R^2 de chaque courbe que la relaxation de la structure moléculaire obtenue par le code VASP a donné une meilleure corrélation que l'optimisation par le code Gaussian 09, avec R^2 (VASP) = 99.11% et R^2 (B3LYP/DGDZVP) = 98.7%.

La figure 1. 18 montre la courbe de corrélation linéaire entre les angles de liaison calculés théoriquement en fonction de angles trouvés expérimentalement par l'analyse de la diffraction des rayons X sur le CHMA. On observe que l'accord correspondant au VASP est meilleur avec $R^2 = 98.6\%$ alors qu'il est de $R^2 = 96.74\%$ dans le cas du Gaussian 09.

La corrélation linéaire dans les angles de torsion du CHMA illustrée dans la figure 1. 19 montrent un très bon accord des deux méthodes avec l'expérience, où l'accord entre les résultats obtenus par le code VASP et l'expérience est $R^2 = 99.99\%$ et l'accord entre les valeurs obtenues par la chaîne de programme Gaussian 09 et l'expérimentale est $R^2 = 99.82\%$.

Donc dans tous les cas, la corrélation entre les valeurs expérimentales et les valeurs déduites à partir des calculs du VASP sont très proches et sont nettement meilleures de celles trouvées à partir de la méthode B3LYP/DGDZVP dont les hypothèses de départ concernent uniquement la molécule isolée.

La figure 1. 20 illustre la courbe de corrélation des interactions intra et intermoléculaires existant dans le cristal du CHMA. L'accord dans ce cas est calculé en utilisant les valeurs trouvées par le calcul théorique VASP en fonction des valeurs trouvées expérimentalement.

Cet accord est $R^2 = 92.75\%$. Cette corrélation reste inférieure par rapport à ce qui est trouvé dans les angles et longueurs de liaison ainsi que dans les angles de torsion et cet écart trouve son explication peut être dans la non prise en compte dans les calculs du VASP de certains paramètres comme par exemple toutes les interactions des atomes voisins, proches voisins...d'où la théorie de perturbation.

Le calcul théorique par Gaussian 09, ne permet pas d'aller assez loin, car il se fait sur la molécule isolée.

1. 3. 2. Détermination des modes de vibration

Les calculs de fréquence sur le CHMA sont faits en prenant la molécule optimisée par la méthode B3LYP/DGDZVP utilisant la chaine du programme Gaussian09 d'une part et d'autre part la molécule relaxée au niveau du calcul établis par le code VASP.

Il sera présenté dans cette partie du travail les calculs de fréquences Raman et Infra-Rouge ainsi que les mouvements de la molécule correspondant à chacune de ces fréquences.

Parmi les $3n-6$ modes de vibration de la molécule c'est-à-dire les 111 fréquences vibrationnelles de la molécule de CHMA (tableau 1. 23), 34 modes sont actifs dans IR et Raman, 13 sont actifs uniquement en Raman, 30 sont actifs uniquement en IR, les 34 autres ne sont pas actifs. Les figures 1. 21 et 1.22 représentent les spectres RAMAN et IR expérimentaux et théoriques obtenus à partir de la mécanique quantique à l'aide de logiciel Gaussian 09 par la B3LYP/DGDZVP.

L'assignement des atomes de la molécule de CHMA de chaque fréquence est déterminé par les deux méthodes. Aucune différence significative n'a été trouvée dans la détermination des modes de vibrations par VASP ou par la méthode B3LYP/DGDZVP. En effet Chaque type de mouvement est caractérisé par une fréquence propre et des propriétés de symétrie

Le tableau 1. 23 résume les modes actifs en Raman et IR respectivement avec l'assignement de chaque mouvement de vibration correspondant à chaque fréquence. L'assignement est fait en s'aidant du logiciel GaussView 5.0.

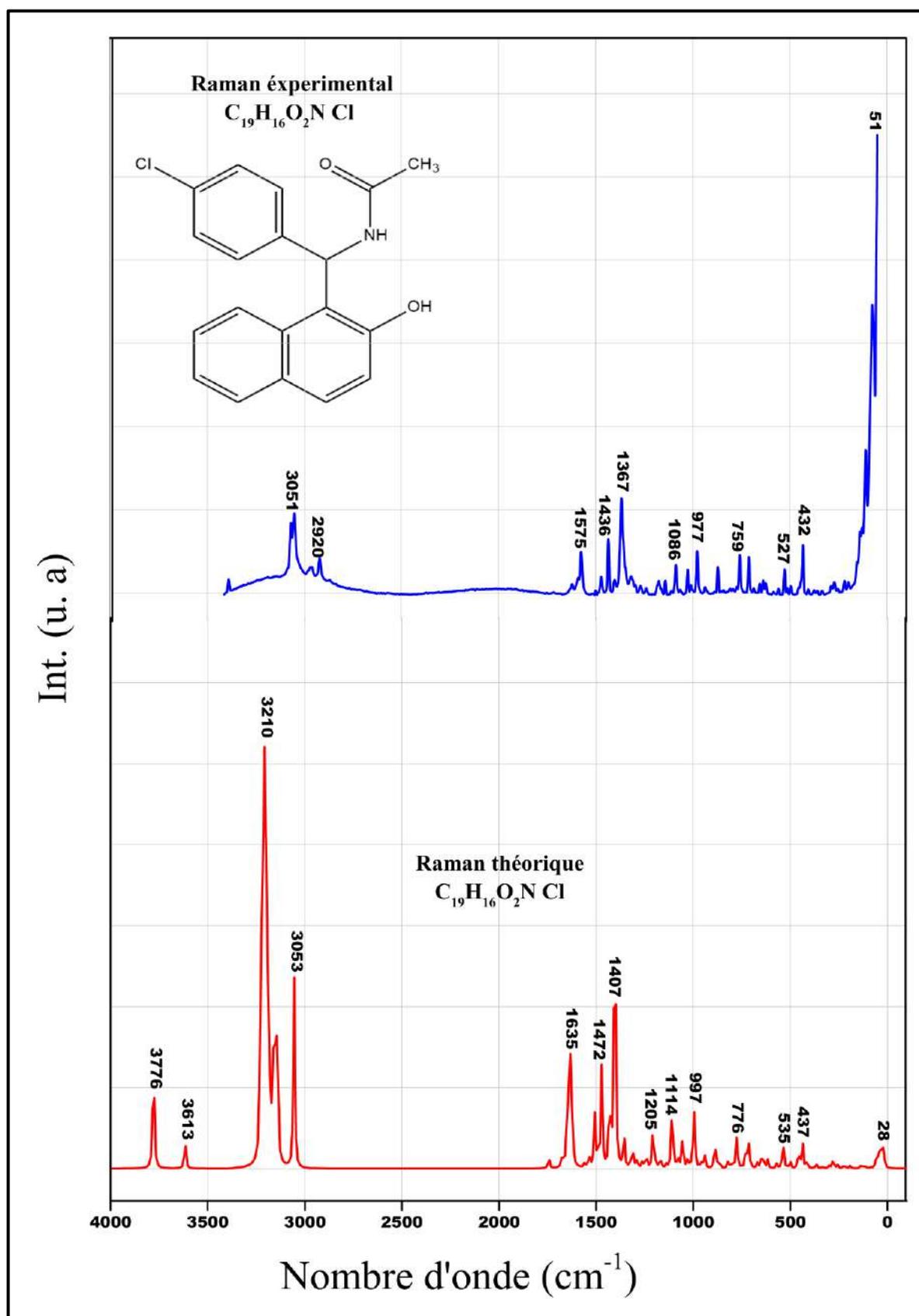


Figure 1. 21 : Comparaison du spectre Rama expérimental avec le spectre calculé du CHMA.

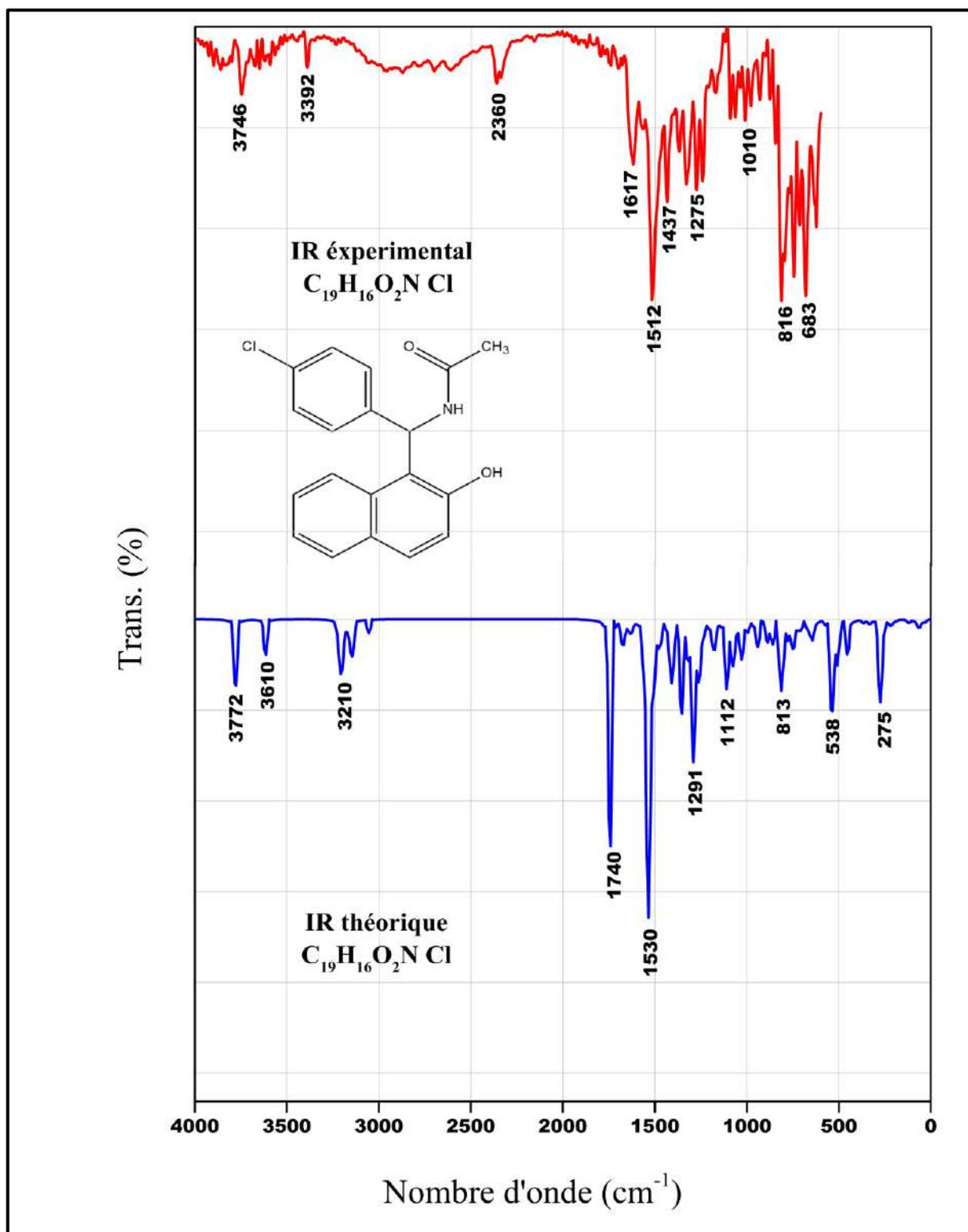


Figure 1. 22 : Comparaison du spectre IR expérimental avec le spectre calculé du CHMA.

Tableau 1. 23 : Attribution des modes internes des fréquences (IR et Raman) calculées à partir de la DFT (B3LYP /DGDZVPG et VASP) et observées.

N°	DFT			EXPERIMEN- -TALES		Nature
	Fréquences (cm ⁻¹)	Intensités		Fréquences (cm ⁻¹)		
		Raman	IR	Raman	IR	
1	19.4409	9.0077	0.0799			(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
2	28.8846	4.4213	0.6140			(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
3	33.9311	3.0176	1.6373			C-N wagging π)+(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
4	43.9587	9.9548	1.9397			C-N wagging π)+(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
5	58.2096	2.4758	1.2825	51.56		C-N wagging π(CN)
6	64.7573	0.5760	7.2962			C-CH ₃ twisting τ
7	87.3707	0.4668	2.1808	75.22		C-N wagging π(CN)
8	113.1651	0.6263	0.9613	109.19		C-O wagging π(CO) +(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
9	122.9786	0.6347	2.4848	127.86		(C-C) _{ring} rocking ρ(CC) _{ring} + C-CH ₃ twisting τ(C-CH ₃)
10	134.9351	1.8550	0.0451	139.21		CH ₃ twisting τ(C-CH ₃)+(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
11	191.0673	1.2851	1.3992	197.96		(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring}
12	215.5238	1.0143	5.8775	218.51		(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring} + C-N wagging π(CN)
13	225.9610	1.0623	1.1130			(CC) _{ring} + C-N wagging π(CN)
14	254.9301	1.5419	7.6126			(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring} + C-N wagging π(CN)
15	271.7541	1.4782	64.7103	270.83		(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring} + C-N wagging π(CN)
16	281.9246	2.6795	25.1458			O-H +(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
17	298.5761	1.5182	0.4626			(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring} + C-N wagging π(CN)
18	333.4723	0.9121	4.2163			(C-C) rocking π+(C-C) _{ring} wagging
19	361.3901	0.4598	0.4962			(C-C) _{ring} wagging π(CC) _{ring} + C-N wagging π(CN)

**CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL)
ACETAMIDE**

20	367.2688	2.0496	3.0531			(C-C) rocking π +(C-C) _{ring} wagging
21	414.2998	3.4317	1.0585	405.64		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
22	418.1999	0.1982	0.2982			(C-C) _{ring} wagging π CC) _{ring}
23	437.6033	11.5858	1.9089	432.85		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
24	452.2335	4.7603	32.8302			(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
25	463.1124	2.8251	0.2975			(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
26	500.7688	2.9702	20.5360	495.28		C-C _{ring} stretching ν (CC) _{ring} +(C-C) _{ring} stretching ν (CC) _{ring} +C-C stretching ν (CC)
27	514.2947	0.5725	35.2829	514.15		C-C _{ring} stretching ν (CC) _{ring} +(C-C) _{ring} stretching ν (CC) _{ring} +C-C stretching ν (CC)
28	535.3202	3.8077	42.6580	527.63		(C-C) _{ring} stretching ν (CC) _{ring} + C-C bending δ (CC)
29	538.1904	7.9930	1.6409			(C-C) _{ring} bending
30	541.9110	1.1072	51.9346			(N-H) stretching ν +(CC) _{ring} wagging
31	570.0694	2.1888	2.5011	559.34	604.574	(C-C) _{ring} wagging \square (CC) _{ring} +C-C bending δ (CC)
32	617.1994	4.0546	1.8473	626.23	615.181	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
33	638.6307	4.5803	11.2381	637.21	629.644	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
34	648.5759	5.0640	14.5472		642.179	(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
35	654.5115	0.7608	1.4423	654.69		(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
36	670.2735	2.3260	7.2988			(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
37	704.6345	1.7162	6.8772	686.18	683.642	(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
38	717.9318	16.0599	4.7406	712.39	718.354	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-N wagging π (CN)
39	731.0162	6.6122	8.2445			(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring}
40	749.8548	0.3219	25.3872	759.1	745.352	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring}
41	775.8996	17.5291	18.5185		778.136	(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
42	792.6548	2.2030	1.3726		796.457	(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
43	805.7739	1.0969	38.6924			(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}

**CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL)
ACETAMIDE**

44	820.1540	4.1883	50.1977		816.706	H-C _{ring} wagging $\pi(\text{HC}_{\text{ring}})$
45	835.3422	0.1577	0.1760		846.597	(C-C) _{ring} twisting $\tau(\text{CC})_{\text{ring}}$
46	860.2164	1.1613	20.1966			(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
47	872.6011	3.8290	2.0089	871.12	875.524	(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$ + C-N wagging $\pi(\text{CN})$
48	889.4681	14.5485	25.1948		902.523	(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$ + H-O wagging $\pi(\text{HO})$
49	941.8004	4.9392	25.6089	937.75	930.485	(C-C) _{ring} twisting $\tau(\text{C-C})_{\text{ring}}$
50	943.6676	3.0331	0.5966			(C-C) _{ring} wagging $\pi(\text{CC})_{\text{ring}}$ + H-O wagging $\pi(\text{HO})$
51	959.8895	2.4330	2.4045			(C-C) _{ring} twisting $\tau(\text{C-C})_{\text{ring}}$
52	965.2057	0.3465	2.6672			(C-C) _{ring} twisting $\tau(\text{C-C})_{\text{ring}}$ + C-CH ₃ stretching $\nu(\text{CCH}_3)$
53	980.6684	0.0223	0.1459	977.48	982.554	(C-C) _{ring} twisting $\tau(\text{C-C})_{\text{ring}}$ + C-CH ₃ stretching $\nu(\text{CCH}_3)$
54	988.0180	2.1447	0.4235			H-C _{ring} bending
55	994.9619	26.9529	7.4205			(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
56	1004.7566	5.3202	3.4246	1009.01	1010.41	(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
57	1027.3031	4.7602	42.3781	1025.88	1032.69	C-CH ₃ wagging $\pi(\text{CCH}_3)$
58	1054.0560	17.4901	10.1688			(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
59	1054.3737	1.5645	4.8478		1063.55	(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
60	1078.1471	5.9971	51.6320	1086.59	1092.48	(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
61	1107.4021	36.1074	51.0899			H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$
62	1113.2035	4.3914	27.0886		1116.58	H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$
63	1138.5833	1.7909	3.5545	1140.84		H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$
64	1168.9321	6.1673	9.7109		1171.54	H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$
65	1180.0907	0.4691	28.5481	1173.63		H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$
66	1191.0553	1.8235	0.8869			H-C _{ring} wagging $\pi(\text{H-C}_{\text{ring}})$
67	1200.4927	5.4539	3.7909			H-C _{ring} wagging $\pi(\text{H-C}_{\text{ring}})$
68	1208.8985	16.5491	2.7225		1208.18	(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$ + H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$
69	1235.2596	1.6611	9.8200			H-C _{ring} rocking $\rho(\text{HC}_{\text{ring}})$ + H-C rocking $\rho(\text{HC})$ + H-N rocking $\rho(\text{HN})$
70	1241.7976	6.5037	6.1651	1239.46	1243.86	H-C _{ring} rocking $\rho(\text{HC}_{\text{ring}})$ + H-C rocking $\rho(\text{HC})$ + H-N rocking $\rho(\text{HN})$
71	1260.8327	4.9153	67.3325	1270.15		O-C _{ring} stretching $\nu(\text{OC}_{\text{ring}})$ + H-C _{ring} rocking $\rho(\text{HC}_{\text{ring}})$ + (C-C) _{ring}

**CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL)
ACETAMIDE**

						stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$
72	1285.7360	2.1971	45.0071		1278.57	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$ + H-C _{ring} bending $\delta(\text{HC}_{\text{ring}})$ + C-H wagging $\pi(\text{CH})$
73	1293.6382	3.8477	116.2282			N-H wagging $\pi(\text{NH})$ + $(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{C-C})_{\text{ring}}$ wagging $\pi(\text{CH})_{\text{ring}}$
74	1311.1899	8.4933	5.9075			C-H wagging $\pi(\text{CH})$ + $(\text{C-H})_{\text{ring}}$ wagging $\pi(\text{CH})_{\text{ring}}$
75	1320.2747	2.3796	8.3431	1317.28		H-C _{ring} rocking $\rho(\text{HC}_{\text{ring}})$ + O-H rocking $\rho(\text{OH})$
76	1323.6925	1.9320	28.7094		1330.64	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$ + O-H wagging $\pi(\text{OH})$
77	1356.7988	21.2619	101.8878	1367.17	1373.07	CH ₃ bending $\delta(\text{CH}_3)$ + H-C _{ring} rocking $\rho(\text{HC}_{\text{ring}})$ + O-H rocking $\rho(\text{OH})$ + $(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$
78	1399.6964	66.1869	19.3733			C-H wagging $\pi(\text{CH})$ + $(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{C-C})_{\text{ring}}$
79	1406.0026	82.7497	3.2506	1402.42		H-C _{ring} rocking $\rho(\text{HC}_{\text{ring}})$ + O-H rocking $\rho(\text{OH})$ + $(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$
80	1412.7161	9.8018	55.1347			CH ₃ wagging $\pi(\text{CH}_3)$ + $(\text{C-C})_{\text{ring}}$ wagging $\pi(\text{CC})_{\text{ring}}$
81	1429.3807	27.4705	3.0382			$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
82	1431.7054	17.1587	6.5197	1433.92	1437.67	C _{ring} -H bending $\delta(\text{C}_{\text{ring}}\text{H})$ + O-H bending $\delta(\text{OH})$ + CH ₃ bending $\delta(\text{CH}_3)$
83	1471.8143	56.0982	17.9723	1470.94	1474.31	C _{ring} -H bending $\delta(\text{C}_{\text{ring}}\text{H})$ + O-H bending $\delta(\text{OH})$ + CH ₃ bending $\delta(\text{CH}_3)$
84	1489.3221	6.6261	8.8676		1489.74	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
85	1503.3271	8.8428	34.7023	1499.03		C _{ring} -H bending $\delta(\text{C}_{\text{ring}}\text{H})$ + O-H bending $\delta(\text{OH})$ + NH bending $\delta(\text{NH})$ + C-N stretching $\nu(\text{CN})$
86	1508.0932	25.6166	15.6122		1508.06	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$ + N-H wagging $\pi(\text{NH})$
87	1521.2563	0.7014	79.0563			$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$
88	1537.0208	7.2416	304.4700		1540.85	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$
89	1558.5738	2.8221	44.5977	1575.07	1558.2	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$
90	1619.8764	5.3010	2.8682	1621.14	1617.98	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC}_{\text{ring}})$ O-C stretching $\nu(\text{OC})$
91	1629.8874	91.9781	10.7417		1636.3	$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{CC})_{\text{ring}}$ + C-C stretching $\nu(\text{CC})$
92	1645.4913	61.9754	2.1406			$(\text{C-C})_{\text{ring}}$ bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

93	1655.6107	1.3781	6.9152			(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
94	1674.2044	8.7271	27.9376			(C-C) _{ring} bending $\delta(\text{CC})_{\text{ring}}$
95	1743.9382	7.0308	259.3534	1991.35		OH stretching $\nu(\text{OH})$
96	3055.5658	151.9821	11.4731	3051		CH ₃ stretching $\nu(\text{CH}_3)$
97	3139.6343	64.6071	18.6313			C-H stretching $\nu(\text{CH})$
98	3144.8363	61.0204	13.0149			CH ₃ stretching $\nu(\text{CH}_3)$
99	3153.0168	72.7280	9.2999			CH ₃ stretching $\nu(\text{CH}_3)$
100	3165.0952	90.3693	10.4757			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
101	3179.2276	41.5470	2.9341			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
102	3192.8209	97.4143	5.2414			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
103	3195.8806	160.9549	19.3641			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
104	3198.7599	49.4256	5.2451			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
105	3205.4729	56.2004	2.0647			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
106	3208.4647	244.2254	27.1263			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
107	3217.6406	57.3547	5.9012			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
108	3220.3179	186.9591	4.1084			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
109	3228.8921	125.5739	6.6942			(C-H) _{ring} stretching $\nu(\text{CH})_{\text{ring}}$
110	3616.0500	32.1695	40.5848		3645.77	NH stretching $\nu(\text{NH})$
111	3779.1142	138.2187	85.7123		3745.87	OH stretching $\nu(\text{OH})$

Les valeurs des fréquences extraites des spectres expérimentaux Raman et IR sont très voisines de celles trouvées par les calculs de fréquences VASP et Gaussian 09 avec des coefficients de corrélation qui sont $R^2= 99.96\%$ (Raman) et $R^2= 99.99\%$ (IR) (figure 1.23).

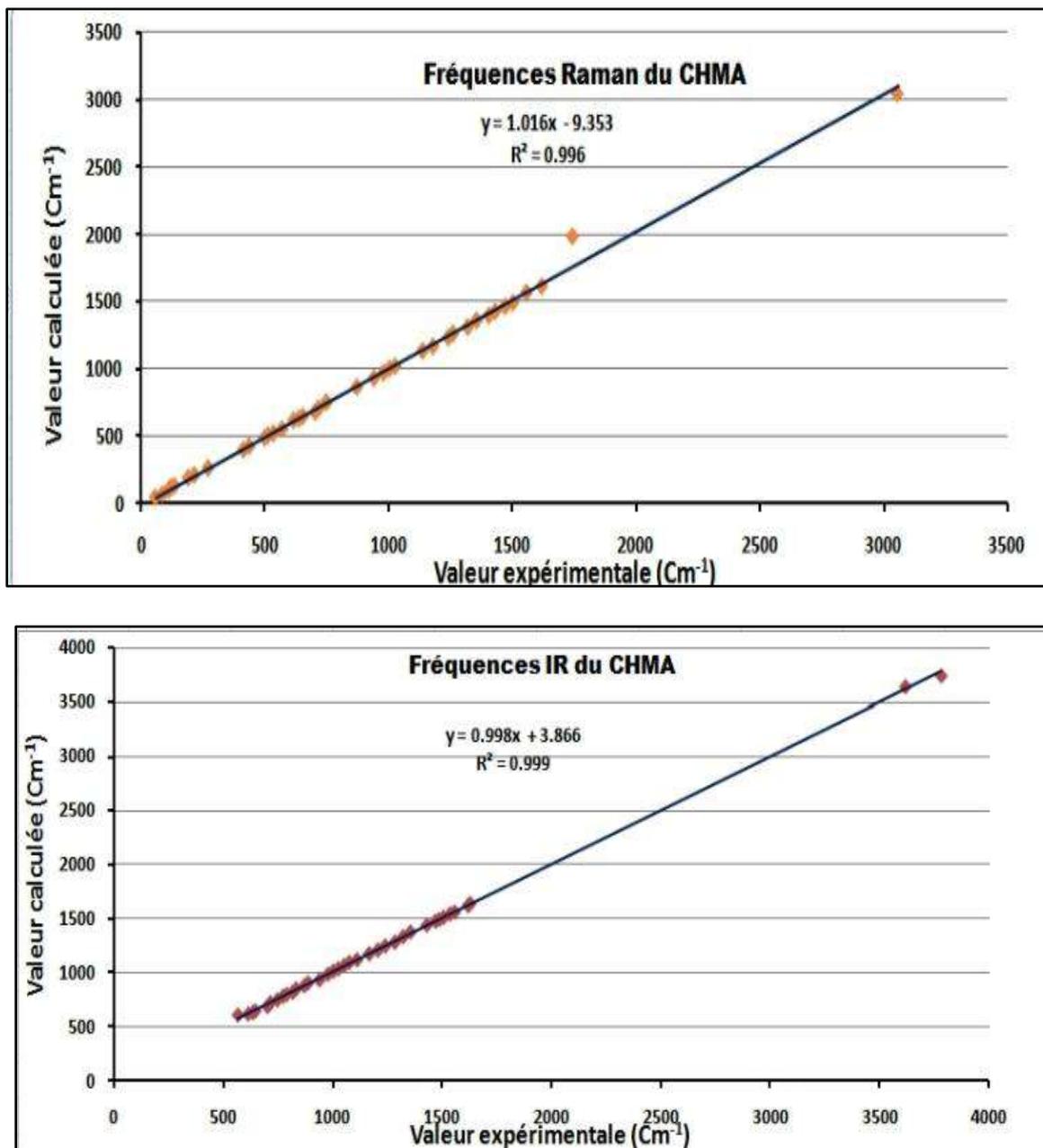


Figure 1. 23 : Courbes des corrélations des Fréquences calculées (DFT) et observées (Raman et IR) du CHMA.

➤ **Mouvement des cycles**

Les mouvements d'élongation, rotation et de cisaillement (stretching, rocking, bending) des atomes de cycle naphthalène et/ou de cycle phényle dans le plan sont observés aux fréquences (Raman) suivantes : [1621 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} et de 495 cm^{-1} à 527 cm^{-1}], [127 cm^{-1}] et [626 cm^{-1} , 637 cm^{-1} , 712 - 871 cm^{-1} , 1009 cm^{-1} , 1086 cm^{-1}].

La gamme des fréquences (Raman) allant de 109 cm^{-1} à 1009 cm^{-1} est caractérisée par des mouvements qui concernent les atomes des cycles phényle et/ou naphthalène, où les mouvements de balancement et de torsion hors du plan (twisting, wagging) apparaissent dans les fréquences 109cm^{-1} , 139cm^{-1} , $197 - 432\text{cm}^{-1}$, 559cm^{-1} , 654cm^{-1} , 686cm^{-1} , 937cm^{-1} et 977cm^{-1} .

Les modes normaux et les modes de réseau sont généralement indiscernables dans gamme de fréquence 50 cm^{-1} à 200 cm^{-1} .

Les fréquences (IR) allant de 1540cm^{-1} jusqu'à 1636cm^{-1} sont caractérisées par un mouvement d'élongation des atomes de cycle phényle et/ou naphthalène.

Un mouvement de cisaillement dans le plan (bending) apparaît dans les fréquences (IR) allant de $604 - 642\text{cm}^{-1}$, 718cm^{-1} , 762cm^{-1} , $875 - 1373\text{cm}^{-1}$.

Les mouvements hors du plan tels que le balancement et la torsion (wagging, twisting) sont respectivement trouvés dans les fréquences IR suivantes : [778cm^{-1} , 796cm^{-1} , 930cm^{-1}] et [846cm^{-1}].

➤ **Mouvement du méthyle**

Le méthyle présent dans la structure du CHMA est caractérisé par un mouvement d'élongation dans le plan (stretching) dans les fréquences Raman allant de 2920cm^{-1} jusqu'à 3070cm^{-1} .

Un mouvement de torsion (twisting) apparaît aussi dans le Raman à la fréquence 139 , et un mouvement de cisaillement (bending) apparaît aux fréquences 1367cm^{-1} , 1433cm^{-1} , 1470cm^{-1} .

Dans les fréquences IR, le méthyle présente un seul mouvement de cisaillement (bending) autour des fréquences 1437cm^{-1} et 1456cm^{-1} .

➤ **Mouvement de la liaison C-CH₃**

A la fréquence Raman 127cm^{-1} , la liaison C-CH₃ présente un mouvement de torsion (twisting) hors du plan, et un mouvement de balancement (wagging) à 1025cm^{-1} .

Le mouvement d'élongation est attribué à la fréquence 977cm^{-1} .

La liaison C-CH₃ possède aussi un mouvement d'élongation (stretching) à la fréquence IR 982cm^{-1} .

➤ *Mouvement de la liaison C-N*

Un mouvement d'élongation de la liaison C-N est trouvé autour de la fréquence Raman 1499cm^{-1} . Le mouvement de balancement (wagging) hors du plan est trouvé aux fréquences (Raman) suivantes : 51cm^{-1} , 75cm^{-1} , $218-405\text{cm}^{-1}$, $626-712\text{cm}^{-1}$, 871cm^{-1} .

Le mouvement de cisaillement de la liaison C-N (C-N bending) est observé dans les fréquences (IR) suivantes : 604cm^{-1} , 615cm^{-1} , 629cm^{-1} . Dans les fréquences 642cm^{-1} , 683cm^{-1} , un mouvement de balancement hors du plan de la liaison C-N est aussi observé.

1. 4. Activités biologiques du N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl) acétamide

Dans cette partie de la thèse, nous présentons notre produit N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide (CHMA) comme un dérivé du 1-amidoalkyl-2-naphtol. Compte tenu du large intérêt porté au profit de l'activité biologique des 1-amidoalkyl-2-naphtols dans le développement de nouveaux protocoles de synthèse [37, 38] et la recherche de nouvelles molécules bioactives [39], il a été démontré que ces composés possèdent des propriétés antioxydantes.

L'importance des 1-amidoalkyl-2-naphtols est que son essence se trouve dans de nombreux produits pharmaceutiques, qui présentent une gamme de propriétés biologiques importantes, et peuvent facilement se dégrader en 1-aminoalkyl-2-naphtol [40], qui sont biologiquement intéressants. Les 1-aminoalkyl-2-naphtols ont été fréquemment utilisés comme agents de bradycardie [39].

Les dérivés d'aminoalkyl naphtol sont devenus des médicaments importants qui possèdent une variété de propriétés physiologiques intéressantes, notamment des agents antihypertenseurs [41], un blocage des récepteurs d'adrénaline, des effets antihypertenseurs, inhibiteurs et bradycardie chez l'homme [42] et des activités de blocage des canaux Ca^{2+} [43].

Les amidoalkyl-2-naphtols peuvent également être convertis en dérivés hétérocycliques 1,3-Oxazine [44, 45, 46], qui présentent un grand intérêt pour leurs nombreuses activités biologiques potentielles, notamment les antibiotiques [47], les anti tumoraux [48, 49], les antipaludéens [50], analgésiques [51], anti hypertensives [52], antirhumatismaux [53], antipsychotiques [54] et antibactériens [55].

Une étude in-vitro a été réalisée sur le CHMA pour rechercher l'existence de l'activité anti oxydante.

1. 4. 1. Etude In-Vitro

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer la capacité anti oxydante du composé CHMA. Dans cette étude, les activités anti oxydantes ont été déterminées par quatre méthodes différentes, en utilisant l'activité de piégeage des radicaux DPPH [56], le piégeage des radicaux cations ABTS [57], l'activité de réduction des ions CUPRAC [58] et les dosages de la phénanthroline [59].

1. 4. 1. 1. DPPH radical libre

Le piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) est l'un des tests les plus fréquemment utilisés qui offre la première approche pour évaluer l'activité antioxydante. Expérimentalement, si la molécule occupe le site actif de l'enzyme DPPH, qui représente ici l'oxydant, ça va empêcher l'opération d'oxydation, on peut dire donc que la molécule possède une propriété antioxydante. C'est le protocole découvert par Blois [56].

Sous sa forme radicale, le DPPH a une couleur violette foncée qui se transforme en jaune pâle en présence de produit antioxydant suivi d'une diminution de son absorbance. Les cristaux synthétisés ont été dilués dans le méthanol à différentes concentrations : 800, 400, 200, 100, 50, 25 et 12,5 $\mu\text{M. ml}^{-1}$.

Brièvement, dans une plaque à 96 puits, on met 160 μL de solution de DPPH auxquels ont été ajoutés à 40 μL de solutions d'échantillons dans du méthanol à différentes concentrations.

La plaque a été maintenue dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 min. L'absorbance a été mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

Le résultat a été donné comme valeur IC_{50} (μM) correspondant à la concentration de 50 % d'inhibition. Le butylhydroxytoluène (BHT) et le butylhydroxyanisole (BHA) ont été utilisés comme des standards antioxydants pour la comparaison de l'activité.

1. 4. 1. 2. ABTS assay

La capacité antioxydante de nos cristaux a été évaluée une deuxième fois en utilisant la méthode ABTS qui est évaluée selon la procédure proposée par Re & al [57].

Le radical ABTS a été obtenu à partir de la réaction aqueuse de 19.2 mg (7 mM) d'acide 2,2-azino-bis (3 – éthylbenzo-thiazoline-6-sulfonique avec 5 ml de H₂O avec une solution mère de 3.3 mg (2,45 mM) de potassium persulfate dans 5 ml de H₂O. Le mélange a été maintenu à l'obscurité pendant (12-16) h.

Après la formation du radical ABTS, une dilution dans du méthanol ou de l'eau a été réalisée jusqu'à l'obtention d'une solution d'absorbance ($0,7 \pm 0,02$) à 734 nm.

Les cristaux synthétisés ont été dilués dans du méthanol à différentes concentrations : 800, 400, 200, 100, 50, 25 et 12,5 μM . ml^{-1} . Par la suite, 40 μL de chaque solution ont été mélangés avec 160 μL de la solution contenant de l'ABTS, et après 10 minutes de réaction, l'absorbance a été mesurée à 734 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

1. 4. 1. 3. Cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC)

La méthode de CUPRAC [58] est un peu compliquée, elle nécessite de réaliser trois solutions S₁, S₂ et S₃, plus les solutions d'échantillons en différente concentration.

Avec :

S₁ : Un mélange de 1.927 g d'Acétate d'ammonium (ACNH₄) + 25 ml (H₂O).

S₂: Un mélange de 0.042625 g de (Cu Cl₂, 2H₂O) + 25 ml (H₂O).

S₃ : Un mélange de 0.039 g (Neocupronin) + 25 ml (MeOH).

Dans la microplaque à fond rond de 96 puits on met 40 μL de la solution de composé à différentes concentrations, plus 60 μL de solution S₁, ensuite 50 μL de solution S₂, et finalement 50 μL de solution S₃.

La lecture se fait après une heure de réaction à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 450 nm.

1. 4. 1. 4. Phenanthroline assay

Le protocole de mesure de cette méthode est définis par Szydłowska-Czerniak comme [59] comme suit : on met dans une microplaque 10 μL de solution de composé à différentes concentrations, plus 50 μL de solution de FeCl₃ (de concentration 0,2%), ensuite 30 μL de solution de phénanthroline (de concentration 0,5%), et complétés par l'ajout d'un volume de 110 μL du méthanol.

La microplaque a été placée dans l'obscurité à température ambiante.

CHAPITRE1: ETUDE DU N-((4-CHLOROPHENYL) (2-HYDROXYNAPHTALEN-1-YL) METHYL) ACETAMIDE

Après 20 min, l'absorbance a été mesurée à 510 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. Le résultat a été donné en valeur IC_{50} (μM) correspondant à la concentration de 50 % d'inhibition par rapport à l'absorbance du BHA et du BHT.

Les résultats de cette investigation seront présentés et interprétés dans la partie résultats et discussions.

Les résultats obtenus du test d'activité anti oxydante sont résumés dans le tableau 1. 24.

Tableau 1. 24 : Valeurs de IC_{50} et $A_{0.5}$ de l'activité anti oxydante du composé CHMA mesurées par les méthodes DPPH, CUPRAC, ABTS et Phénanthroline.

	Activité anti oxydante			
	DPPH assay	ABTS ⁺ assay	CUPRAC assay	Phenanthroline assay
	$IC_{50} \pm SD(\mu M)^a$		$A_{0.50} \pm SD (\mu M)^a$	
Composé CHMA	1790.27±9.46	8.81±0.18	48.33±1,19	7.25±0.61
BHA^b	22.35±0.25	10.18±0.13	36.62±0.27	10.00±0,07
BHT^b	157.02±0,87	16.00±0.27	24.28±3.22	23.40±0.57

^a Les valeurs de IC_{50} et $A_{0.50}$ exprimées sont des moyennes de trois mesures parallèles ($p < 0.05$) \pm SD (valeurs d'erreur).

^b Les Composés de référence : BHA : hydroxy-anisole butylé; BHT : hydroxytoluène butylé.

D'après le tableau 1. 20, il est observé que dans le dosage DPPH, le composé CHMA ($IC_{50} = 1790.27 \pm 9.46 \mu M$) présente une activité extrêmement inférieure à celles des standards antioxydants BHA et BHT. Dans les tests ABTS, le composé étudié ($IC_{50} = 8.81 \pm 0.18 \mu M$) donne une activité de piégeage des radicaux plus élevée que le BHA ($IC_{50} = 10.18 \pm 0.13 \mu M$) et le BHT ($IC_{50} = 16.00 \pm 0.27 \mu M$) utilisés comme normes. La capacité réductrice du composé a été déterminée par dosage CUPRAC, le composé a montré une faible activité ($A_{0.5} : 48.33 \pm 1.19 \mu M$), inférieure à celle du BHA et du BHT ($A_{0.50} : 36.62 \pm 0.27 \mu M ; 24.28 \pm 3.22 \mu M$, respectivement).

L'activité antioxydante à l'aide du dosage de la phénanthroline a également été étudiée comme indiqué dans le tableau 5. Le composé synthétisé a présenté la plus forte activité ($A_{0.5} : 7,25 \pm 0,61 \mu M$), encore mieux que les normes BHA ($IC_{50} : 10,00 \pm 0,07 \mu M$) et BHT ($IC_{50} : 23,40 \pm 0,57 \mu M$). Le groupe hydroxyle en C₁₁ augmente l'activité de piégeage des radicaux, par conséquent, il doit être responsable de l'inhibiteur antioxydant du composé, qui est capable de donner des électrons ou H. au milieu via ce groupe.

1. 4. 2. Etude de l'amarrage moléculaire

La modélisation moléculaire basée sur l'amarrage moléculaire (le molecular docking) a été réalisée pour prédire le mode de liaison le plus favorable à l'intérieur des poches de liaison entre le Target (enzyme, DNA, Protéine) et les ligands (petites molécules) avec une orientation appropriée en termes de score d'accord.

1. 4. 2. 1. Choix de la propriété

Dans la partie précédente, les résultats in-vitro ont été contre-vérifiés à partir des valeurs IC₅₀ dans le dosage antioxydant du composé CHMA car il a montré un excellent potentiel contre l'agent ABTS.

En se basant sur les résultats in-vitro, le calcul de la modélisation moléculaire sera établi sur notre molécule optimisée avec un enzyme ABTS.

Comme le calcul théorique a montré que la molécule relaxée avec le VASP présente un excellent accord avec l'expérience (mieux que la conformation moléculaire obtenue par le Gaussian 09), donc on a utilisé la molécule CHMA relaxé.

La molécule de l'agent ABTS utilisé a été extraite du site Protein Data Bank (PDB) [60] où son identification est ID : 6mq1.

1. 4. 2. 2. Réalisation du calcul de docking

Théoriquement, on met la molécule relaxé (ligand) en contact avec l'agent ABTS (Target), le degré d'ajustement du complexe ligand/Target est traduit par l'obtention d'énergie de formation minimale.

L'étude de docking est établie sur la molécule du CHMA relaxée à l'aide du programme Autodock 4.2 [61], où le nombre de configuration choisis est dix (10) configurations.

1. 4. 2. 3. Exploitation des résultats

A la fin du calcul il est obtenu après l'essai des dix configurations possibles de complexe CHMA/ABTS les énergies de formations de ce dernier, et les constantes d'inhibition. Le tableau 1. 25 rassemble les dix poses obtenues avec leurs énergies de formation et les constantes d'inhibition.

Tableau 1. 25 : Energies de formation et les constantes d'inhibition des dix configurations de calcul de docking du CHMA.

CHMA (C ₁₉ H ₁₆ O ₂ NCl)		
Configuration	Energie de formation ΔG (Kcal/mol)	Constante d'inhibition Ki (μM)
1	-5.59	79.42
2	-5.85	51.6
3	-5.73	63.01
4	-6.12	32.86
5	-5.92	45.82
6	-5.51	91.11
7	-5.49	94.35
8	-5.69	67.91
9	-5.73	63.23
10	-5.91	46.48

D'après le tableau 1. 25, la structure moléculaire de l'agent ABTS a montré une excellente interaction avec la structure cristalline CHMA dans la quatrième pose avec une énergie de formation égale -6.12 Kcal/mol et une constante d'inhibition de 32.86 μM .

Ces valeurs inférieures indiquent une aptitude très décente du composé dans la poche de liaison ou le site actif de l'agent ABTS montrant que le composé a établi une bonne interaction, c'est-à-dire la formation d'un complexe fort (figure 1. 24).

La pose choisie du composé a été visualisée afin de déterminer les acides aminés de l'ABTS impliqués dans la liaison avec le CHMA ligand à la structure cristalline de la cible.

La présentation du complexe, avec la meilleure pose choisie se fait à l'aide du programme Discovery Studio visualizer [62].

Ici, le cycle chloro-phényle du CHMA interagit avec l'agent ABTS, cette réaction été créé entre l'atome de chlore et l'atome de carbone de l'acide aminé **SER494** où la liaison est Cl-C \approx 3.26 Å (figure 1. 25).

L'atome d'azote de l'acide aminé **LYS496** et l'atome d'oxygène du groupe naphthalène ont également interagi par une interaction conventionnelle avec O-N \approx 3.08 Å (figure 1. 25).

D'autre part, l'acide aminé **GLN622** du site actif de l'agent ABTS interagit avec la molécule du CHMA entre le centroïde du cycle chloro-phényle et l'atome d'azote de l'acide aminé **GLN622**, ou la distance est à 3.81Å (figure 1. 25).

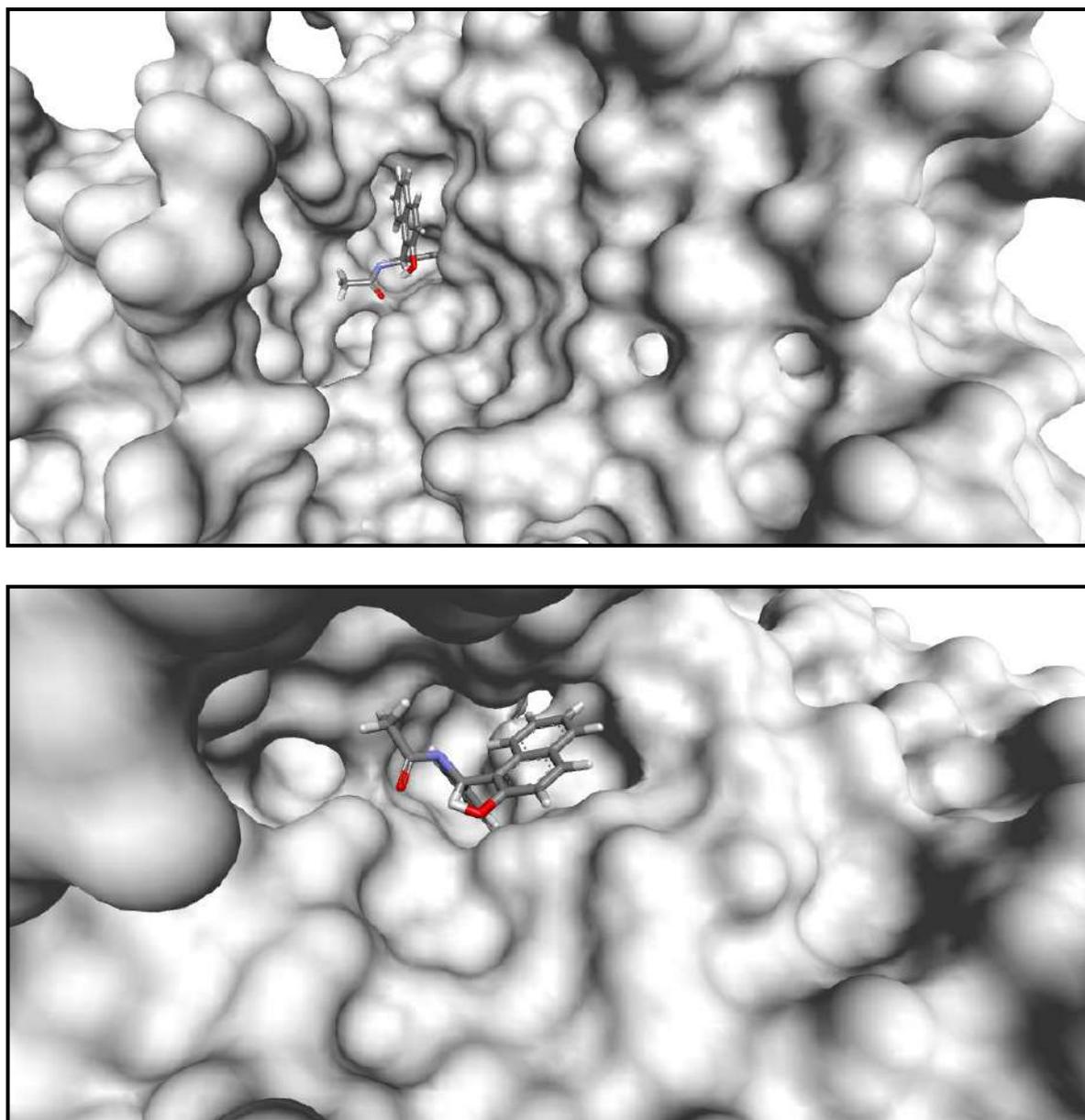


Figure 1. 24 : Illustration de la molécule de CHMA occupant le site actif de l'oxydant ABTS.

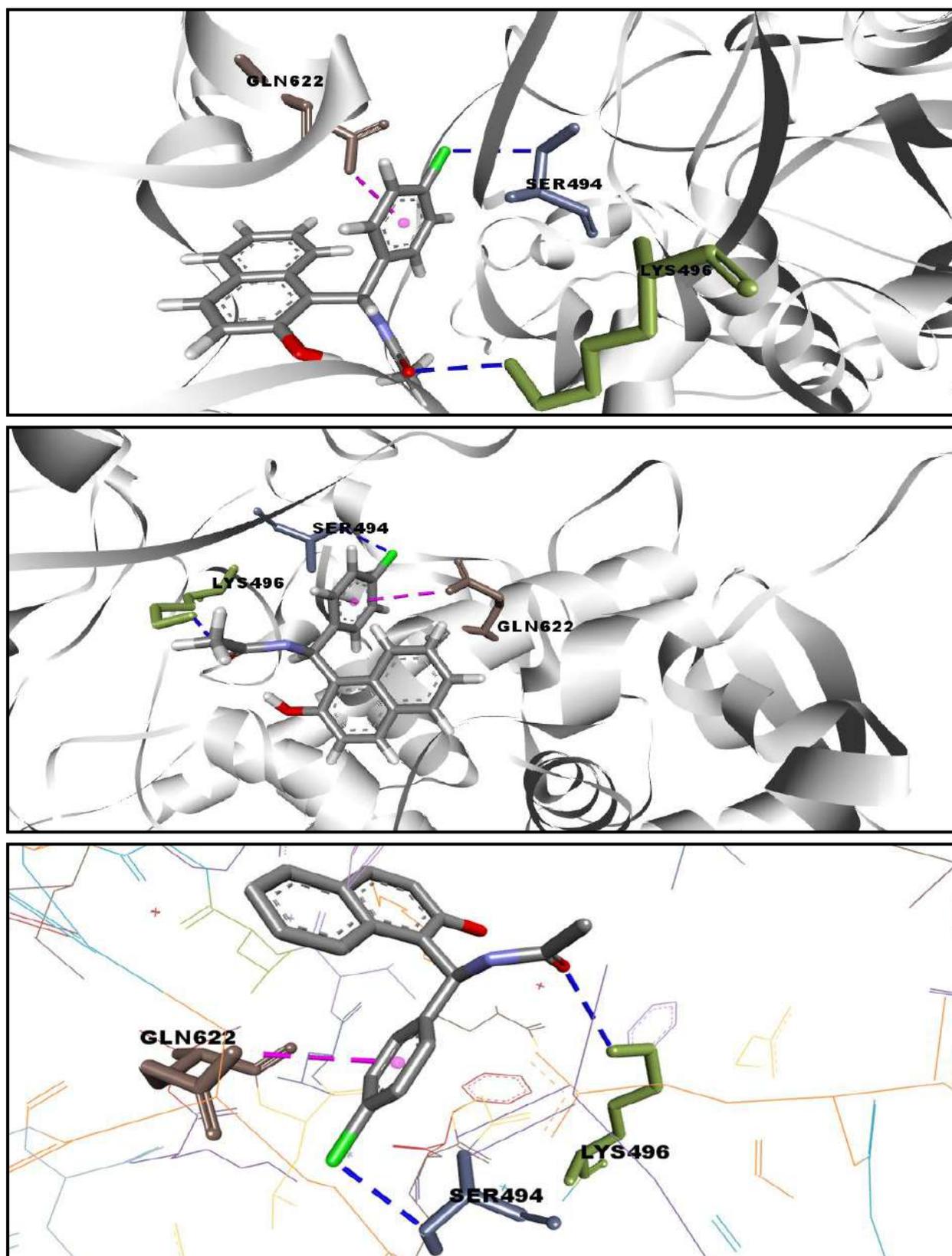


Figure 1. 25 : Illustration des interactions entre la molécule de CHMA et les acides aminés du site actif de l'oxydant ABTS.

Références chapitre 1

- [1] A. Zare, T. Yousofi, A. R. Moosavi-Zare, RSC advances, 2, 7988-7991, 2012.
- [2] K. Gong, H. Wang, X. Ren, Y. Wang, J. Chen, Green Chemistry, 17, 3141-3147, 2015.
- [3] Bruker, APEX2 (Version 2012.10-0), SAINT (version 8.27B), SADABS (version 2012/1), BrukerAXS Inc, Madison, Wisconsin, USA, 2012.
- [4] G. M. Sheldrick, SADABS, Department of Structural Chemistry, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 2008.
- [5] G.M. Sheldrick, SADABS Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2014.
- [6] L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst., 45, 849–854, 2012.
- [7] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori & M. Camalli, J. App. Cryst., vol. 27, p. 435, 1994.
- [8] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, J. Appl. Cryst., 32, 115–119, 1999.
- [9] G. M. Sheldrick, Acta Cryst., C71, 3–8, 2015.
- [10] A. C. Larson, E. D. Ahmed, F. R. Munksgaard, Crystallographic Computing, Copenhagen, 291-294, 1970.
- [11] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, J. Appl. Cryst., 39, 453-457, 2006.
- [12] C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, J. Appl. Cryst., 41, 466–470, 2008.
- [13] L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst., 45, 849–854, 2012.
- [14] S. Khanapure, G. Rashinkar, T. Chhowala, S. Anthal, R. Kant, Acta Cryst., E71, o235, 2015.
- [15] K. Boudebbous, W. Zemamouche, A. Debache, N. Hamdouni, A. Boudjada, Acta Cryst., E74, 1002–1005, 2018.
- [16] M. H. Mosslemin, S. Arab-Salmanabadi, M. Masoudi, Acta Cryst., E63, o444–o445, 2007.
- [17] M. A. Spackman, D. Jayatilaka, Cryst. Eng. Comm., 11, 19–32, 2009.
- [18] S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, CrystalExplorer, Version 3.0. University of Western Australia. 2012.

- [19] M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, CrystalExplorer17, University of Western Australia, 2017. <http://hirshfeldsurface.net>.
- [20] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, Cryst. Eng. Comm., 10, 377-388, 2008.
- [21] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, Cryst. Eng. Comm., 4, 378-392, 2002.
- [22] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, Chem.Comm., 3814–3816, 2007.
- [23] Origin, Microsoft Software, INS One Rounthouse Palse Nothempton 1110160 USA.
- [24] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [25] A. B. Nielsen, A. J. Holder, Gauss View 5.0, User's Reference. GAUSSIAN Inc., Pittsburgh, 2009.
- [26] P. J. Stephens, J. F. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, J. Chem. Phys., 98, 11623, 1993.
- [27] A. D. McLean, G. S. Chandler, "Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, Z=11-18," J. Chem. Phys., 72, 5639-48, 1980.
- [28] K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 20. Basis set for correlated wave-functions," J. Chem. Phys., 72, 650-54, 1980.
- [29] N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, and E. Wimmer, Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation, Can. J. Chem., 70, 560-71, 1992.
- [30] C. Sosa, J. Andzelm, B. C. Elkin, E. Wimmer, K. D. Dobbs, D. A. Dixon, "A Local Density Functional Study of the Structure and Vibrational Frequencies of Molecular Transition-Metal Compounds," J. Phys. Chem., 96, 6630-36, 1992.

- [31] G. Kresse, J. Hafner, Norm-conserving, ultrasoft pseudopotentials for first-row and transition elements. *J. Phys. Condens. Matter*, 6, 8245–8257, 1994.
- [32] G. Kresse, J. Furthmüller, Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Phys. Rev. B*, 54, 11169–11186, 1996.
- [33] Recommended PAW potentials for DFT calculations using vasp.5.2 Available online:https://cms.mpi.univie.ac.at/vasp/vasp/Recommended_PAW_potentials_DFT_calculations_using_vasp_5_2.html (accessed on May 14, 2019).
- [34] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, S. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 132, 154104, 2010.
- [35] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comp. Chem.*, 32, 1456, 2011.
- [36] K. Momma and F. Izumi, "VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data," *J. Appl. Cryst.*, 44, 1272-1276, 2011.
- [37] B. Das, K. Laxminarayana, B. Ravikanth, B. R. Rao, *J. Mol. Catal. Chem.*, 261 (2), 180-183, 2007.
- [38] H. R. Shaterian, H. Yarahmadi, *Tetrahedron Lett.*, 49 (8), 1297-1300, 2008.
- [39] H. R. Shaterian, H. Yarahmadi, M. Ghashang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 788-792, 2008.
- [40] A. Zare, T. Yousofi, A. R. Moosavi-Zare, *RSC advances*, 2, 7988-7991, 2012.
- [41] A.Y. Shen, C. T. Tsai, C. L. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 877-882, 1999.
- [42] I. Szatmari, F. Fulop, *F. Curr. Org. Synth.*, 1, 155- 165, 2004.
- [43] R. K. Singha, R. Balaa, R. Duvedia, S. Kumarb, *Iranian Journal of Catalysis*, 5, 187-205, 2015.
- [44] M. Damodiran, N. P. Selvam, P.T. Perumal, *Tetrahedron Lett.*, 50, 5474-5478, 2009.
- [45] A. H. Kategaonkar, S. S. Sonar, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Org. Commun.*, 1, 1-7, 2016.
- [46] B. P. Mathew, A. Kumar, Sharma, P. K. Shukla, M. Nath, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1502-1507, 2012.
- [47] Y. Kusakabe, J. Nagatsu, M. Shibuya, O. Kawaguchi, C. Hirose, S. Shirato, *J. Antibiot.*, 25, 44-47, 1972.
- [48] J. B. Chylińska, T. Urbański, M. Mordarski, *J. Med. Chem.*, 6, 484-487, 1963.
- [49] S. Renullard, L. I. Rebhun, G. A. Havic and S. M. Kupchan, *Science*, 189, 1002-1005, 1975.
- [50] H. Ren, S. Grady, D. Gamenara, H. Heinzen, P. Moyna, S. Croft, H. Kendrick, V. Yardley, G. Moyna, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1851-1854, 2001.
- [51] G. Y. Leshner, A. R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 636-641, 1955.

- [52] R. D. Clark, J. M. Caroon, A. F. Kluge, D. B. Repke, A. P. Roszkowski, A. M. Strosberg, S. Baker, S. M. Bitter, M. D. Okada, *J. Med. Chem.*, 26, 657-661, 1983.
- [53] H. Matsuoka, N. Ohi, M. Mihara, H. Suzuki, K. Miyamoto, N. Maruyama, K. Tsuji, N. Kato, T. Akimoto, Y. Takeda, K. Yano, T. Kuroki, *J. Med. Chem.*, 40, 105-111, 1997.
- [54] J. L. Peglion, J. Vian, B. Gourment, N. Despaux, V. Audinot, M. Millan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 881-886, 1997.
- [55] J. B. Chylińska, M. Janowiec, T. Urbański, *Br. J. Pharmacol.*, 43, 649-657, 1971.
- [56] M. S. Blois, *Nature*, 181, 1199-1200, 1958.
- [57] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 1231-1237, 1999.
- [58] R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek, S. E. Karademir, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 7970-7981, 2004.
- [59] A. Szydłowska-Czerniak, C. Dianoczki, K. Recseg, G. Karlovits, E. Szlyk, *Talanta*, 76, 899-905, 2008.
- [60] <https://www.rcsb.org>
- [61] K. Gong, H. Wang, X. Ren, Y. Wang, J. Chen, *Green Chemistry*, 17, 3141-3147, 2015.
- [62] Discovery Studio Visualizer Software, Version 19.1.0.18287, 2018.

CHAPITRE 2 :

ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) -ONE

2. 1. Introduction

Dans ce chapitre, il sera présenté une étude expérimentale et théorique du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) – one en complément de l'étude du produit de N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl)acétamide

L'étude expérimentale consiste en la synthèse, la diffractions des rayons X, l'analyse de la surface d'Hirshfeld et la spectroscopie Raman et IR.

En parallèle à ce travail expérimental, sont entrepris les calculs de la mécanique quantique de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui sont capables de prédire avec précision des conformations moléculaires et fournir un certain nombre de propriétés spectroscopiques telles que les modes internes moléculaires. Les résultats de calcul d'optimisation géométrique et de fréquences basés sur la DFT que nous avons réalisé en utilisant le Gaussian 09 et le VASP, seront comparés aux résultats expérimentaux. Les accords calculés R^2 des longueurs et angles de liaison sont présentés dans la partie des résultats expérimentaux.

Dans la recherche des propriétés relatives aux activités biologiques à partir du Docking du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one, la conformation moléculaire la plus proche de l'expérience, est utilisée pour faire un calcul de dynamique moléculaire.

2. 2. Résultats expérimentaux

2. 2. 1. Etude cristallographique

2. 2. 1. 1. Synthèse de (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one

Le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one représente un des produits d'une série étudiée par notre groupe basée sur la famille de l'isoxazole et ses dérivés. L'importance pharmacologique, médicinale et industrielle des dérivés de l'isoxazole et l'isoxazole, a suscité l'intérêt des chercheurs et a orienté leurs travaux de recherche vers la synthèse de nouveaux composés dans le but d'exploiter de nouvelles propriétés.

Notre groupe de recherche concentre l'essentiel de ces études beaucoup plus sur le comportement des halogènes et des groupements méthyles dans ces nouveaux produits, et essaye de comprendre comment ils interagissent avec l'environnement.

La synthèse et la cristallisation du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one sont réalisées au laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Université des frères Mentouri. Constantine1.

Dans un flacon en verre de 25 ml, on a placé 1 mmol (* ce qui correspond à 122 mg) de 4-hydroxybenzaldéhyde, plus 1mmol (69.5 mg) de chlorure d'hydroxylammonium, ensuite 1 mmol (130 mg) d'acétoacétate d'éthyle et 5 mmol (691 mg) de carbonate de potassium K_2CO_3 , le tout est mélangé à l'aide d'un agitateur magnétique.

* Pour trouver le poids de 1 mmol de 4-hydroxybenzaldéhyde, on doit calculer la masse molaire de ce dernier, ce qui correspond à 122.1213 g/mol. Par la règle de trois on trouve :

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol} \longrightarrow 122.12 \text{ g} \\ 0.001 \text{ mol} \longrightarrow x \end{array} \quad \left. \vphantom{\begin{array}{l} 1 \text{ mol} \\ 0.001 \text{ mol} \end{array}} \right\} x = \frac{122.12 \cdot 0.001}{1} = 0.122 \text{ g} = 122 \text{ mg}$$

On applique la même règle pour déterminer le poids de chacun des éléments de base nécessaire pour la synthèse de (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.

Le mélange est chauffé au reflux dans 5 ml d'eau pendant une heure, cette réaction est suivie par la technique de chromatographie sur couche mince (CCM). A la fin de la réaction, le mélange est versé progressivement dans de l'eau glacée.

L'agitation est maintenue pendant quelques minutes afin de transformer le mélange en solide. La matière solide obtenue subit par la suite une opération de filtration et purification par cristallisation dans l'éthanol (le rendement est 83%), lors d'une lente évaporation du solvant, en donnant lieu à des cristaux sous forme d'aiguille de couleur jaune pâle prêts pour la caractérisation.

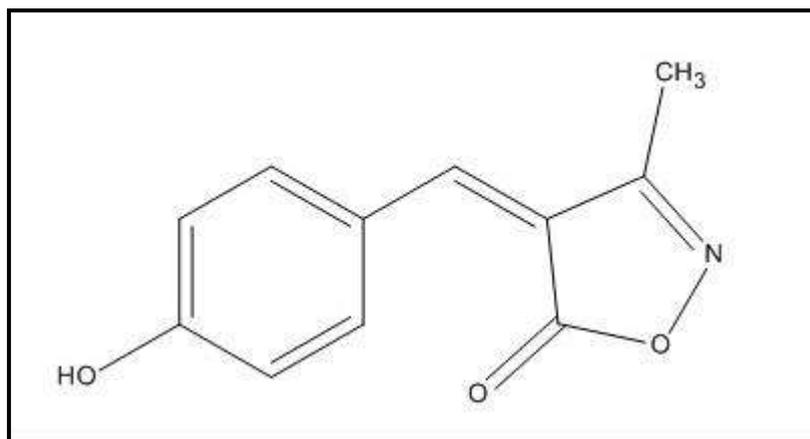


Figure 2. 1 : Schéma de la molécule de (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.

2. 2. 1. 2. Préparation des monocristaux

Les monocristaux obtenus après la synthèse se présentent sous forme de petites aiguilles de couleur jaune pâle. Le choix d'un bon cristal, pour la diffraction des rayons X, est fait sous un microscope optique.

Après la sélection d'un bon monocristal dont la forme est bien déterminée et homogène sous un microscope optique, on le colle sur une tige en bois. On monte ensuite l'ensemble (monocristal-tige) sur une tête goniométrique d'un diffractomètre à quatre cercles.

2. 2. 1. 3. Enregistrement

L'enregistrement des intensités de réflexion commence après l'emplacement du monocristal collé sur la tête goniométrique du diffractomètre.

On a utilisé un diffractomètre automatique XCalibur, au Laboratoire de Cristallographie de l'Université frères Mentouri, Constantine 1, avec un détecteur bidimensionnel CCD, muni d'une anticathode en molybdène ($\lambda K\alpha = 0.71073\text{\AA}$) et d'un monochromateur à lame de graphite selon le mode de balayage $\omega/2\theta$. L'enregistrement des intensités est fait à température ambiante.

La collection des données a été menée sur un cristal en forme d'aiguille, de couleur jaune pâle et de dimensions $(0.36 \times 0.23 \times 0.11) \text{ mm}^3$.

Une correction d'absorption de type semi empirique Multi-scan a été faite à partir du programme SORTAV [1, 2]. 1465 réflexions vérifiant la condition [$I > 2.0\sigma(I)$] ont été retenues pour la détermination de la structure (tableau 2. 1).

2. 2. 1. 4. Résolution structurale

La résolution structurale a été effectuée par les méthodes directes à l'aide de la chaîne de programme WinGX [3] SIR92 [4, 5].

Les positions des atomes de l'unité asymétrique à l'exception des atomes d'hydrogène ont été déduites du jeu de phase le plus probable à partir d'un ensemble de caractéristiques calculées par ce programme.

2. 2. 1. 5. Affinement

L'affinement des positions et des paramètres de déplacement de l'ensemble des atomes est fait d'une manière isotrope, ensuite anisotrope en utilisant le programme SHELXL 2018 [6]. Ce traitement est basé sur les méthodes des moindres carrés, avec 142 paramètres. Ces derniers correspondent à 15 atomes (atomes de carbone, d'azote et d'oxygène), chacun avec 3 coordonnées puis 6 termes de déplacement atomique, un facteur d'échelle et un facteur d'extinction de Larson [7].

Une fois tous les atomes non hydrogènes connus et leurs positions améliorées, on introduit dans l'affinement les coordonnées des atomes d'hydrogène. Ces derniers sont introduits dans leurs positions idéales en utilisant le programme hydro et leurs positions sont affinées en riding.

Le dernier cycle d'affinement des coordonnées des 15 atomes de l'unité asymétrique, les paramètres de déplacement anisotrope des atomes de carbone, azote et oxygène, et les paramètres de déplacement isotrope des atomes d'hydrogènes en tenant compte de l'extinction secondaire, a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R = 4.0 \%$ et pondéré $R_w = 11.3 \%$ avec une variance (facteur de Goodness) estimée à $S = 1.04$.

Ainsi l'accord entre le modèle proposé et les données de diffraction est satisfaisant, et l'analyse d'une dernière synthèse de Fourier différence n'a pas révélé de résidus significatifs ($\Delta\rho_{\max} = 0.19 \text{ e } \text{Å}^{-3}$, $\Delta\rho_{\min} = -0.13 \text{ e } \text{Å}^{-3}$). Les coordonnées atomiques et les facteurs de déplacement sont consignés dans le tableau 2. 1. Les illustrations graphiques ont été réalisées à l'aide des programmes de dessin Mercury [8, 9] et Ortep3 [10].

Tableau 2. 1 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinement du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.

<i>Données cristallographiques</i>	
Formule chimique	C ₁₁ H ₉ ON ₃
Masse molaire	203.19 g/mol
Système cristallin et Groupe d'espace	Monoclinique, C2/c
<i>a</i> (Å)	21.191 (2)
<i>b</i> (Å)	7.2352 (11)
<i>c</i> (Å)	12.9569 (14)
β (°)	103.920 (11)
<i>V</i> (Å ³)	1928.2 (4)
<i>Z</i>	8
Nombre de réflexions pour la maille	1714
Forme du cristal	Aiguille
Taille du cristal (mm ³)	0.36 × 0.23 × 0.11
Couleur du cristal	Jaune pale
Densité calculée (Mg m ⁻³)	1.400
F (000)	848
μ (mm ⁻¹)	0.10
<i>Collecte des données</i>	
Radiation utilisée	Mo K α
Longueur d'onde (Å)	$\lambda = 0.71073$
Monochromateur	Cristal de graphite
Diffractomètre	Eos, Agilent Technologies Xcalibur
Méthode de collection des données	CCD
Correction d'absorption	Multi-scan SORTAV
Nombre de réflexions mesurées	4536 réflexions
Nombre de réflexions indépendantes	1891 réflexions
Réduction des données	CrysAlis Pro
R _{int}	0.021
θ_{\min} (°)	3.2
θ_{\max} (°)	26.0
H	-26→23
K	-8→8
L	-15→12
<i>Données de l'affinement</i>	
Méthode de détermination de la structure	Méthodes directes
Affinement sur	F ²
Nombre de réflexions utilisées	1891
Nombre de paramètres affinés	142
Critères sur les réflexions utilisées	1465 réflexions vérifiant la condition $I > 2\sigma(I)$

L'emplacement du site d'hydrogène	Inférieur à partir de sites voisins $w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (0.0595P)^2]$ avec $P = (F_0^2 + 2F_0^2)/3$
Facteur d'affinement R	0.040
Facteur d'affinement pondéré $R_w (F^2)$	0.113
S	1.04
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.001
Paramètre de structure absolue	0.0020 (6)
$\Delta\rho_{\max} (e\text{\AA}^{-3})$	0.19
$\Delta\rho_{\min} (e\text{\AA}^{-3})$	-0.13

2. 2. 1. 6. Discussion de la structure cristalline

Après la résolution structurale il est trouvé que le produit (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one (C₉H₁₁O₃N) cristallise dans le groupe d'espace C₂/c du système monoclinique avec huit molécules par maille (tableau 2. 1).

Au contraire de ce qui est généralement trouvé dans la résolution des molécules isotopes et qui ont fait l'objet d'une étude intensive par notre groupe, aucun désordre d'origine dynamique ou statique n'a été observé dans le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one comme d'ailleurs dans le produit N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl) acétamide présenté dans le chapitre précédent.

La structure cristalline de ce composé est représentée dans la figure 2. 2, elle est composée de deux cycles : un cycle aromatique (C₆-C₇-C₈-C₉-C₁₀-C₁₁) lié à un radical O-H au niveau du carbone C₉, et un cycle d'isoxazole C₁-C₂-C₃-N₁-O₁ où un radical méthyle CH₃ est attaché avec l'atome C₃, ensuite, dans le même cycle, un atome d'oxygène O₂ est lié à l'atome C₁.

Les deux cycles de la structure de (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one sont reliés entre eux par le carbone C₅, où l'angle de liaison entre les deux cycles C₆-C₅-C₂ est 133.54°, l'écartement de cet angle peut être due à la forte interaction intramoléculaire entre l'atome d'hydrogène H₁₁ lié par le carbone C₁₁ du cycle aromatique et l'oxygène O₂ lié au carbone C₁ de l'isoxazole. Cette interaction intramoléculaire représente 2.15 Å qui est significativement très proche de celle de Van Der Wall's (2.72 Å).

Dans le cycle aromatique, la valeur moyenne des longueurs de liaison de C_{ar}-C_{ar} est 1.386 (8) Å, ce qui correspondent approximativement à la valeur trouvée dans la littérature C_{ar}-C_{ar} = 1.40 Å. La plus longue et la plus courte longueur de liaison de type C_{ar}-

C_{ar} sont respectivement $C_6-C_{11}=1.405$ (19) Å et $C_{10}-C_{11}=1.368$ (2) Å (tableau 2. 2).

La valeur moyenne des angles de liaison de cycle aromatique $C_{ar}-C_{ar}-C_{ar}$ égale à 120.02° , ce qui correspond aux valeurs prédits dans la littérature ($C_{ar}-C_{ar}-C_{ar}=120^\circ$) (tableau 2. 2).

La valeur la plus remarquable dans les angles endo-cyclique est $C_7-C_6-C_{11}=117.27$ (13) ° (tableau 2. 3), cet angle est pointé du côté de la liaison C_5-C_6 où le groupement isoxazole est attaché avec le cycle aromatique au niveau du carbone C_5 .

Le groupement hydroxyle lié au carbone C_9 est coplanaire avec le plan moyen du phényle avec un angle dièdre $O_3-C_9-C_{10}-C_{11}=-179.90$ (14) ° (tableau 2. 4).

L'écartement de l'angle $O_3-C_9-C_8=122.99$ (14) ° (tableau 2. 3) se traduit par la force d'interaction intramoléculaire de type hydrogène H...H dans notre cas entre l'hydrogène H_3 lié à l'oxygène O_3 de l'hydroxyde et l'hydrogène H_8 lié au carbone C_8 du cycle phényle ($C_8-H_8...H_3=2.307$ Å).

Pour le cycle d'isoxazole les valeurs des longueurs de liaisons, et des angles de liaisons sont proche aux valeurs trouvées par la littérature (tableaux 2. 2 et 2. 3).

Dans le cycle d'isoxazole, le radical méthyle lié au carbone C_3 présente une liaison C-H (C_4-H_{4A}) éclipsée dans plan moyen du cycle avec un angle dièdre correspond à $H_{4A}-C_4-C_3-C_2=179.97^\circ$ (tableau 2. 4). La double liaison $C_2=C_5$ présente une configuration de type Z, i.e. le cycle isoxazole attaché au carbone C_2 et le cycle aromatique fixé au carbone C_5 sont situés du même côté par rapport à la liaison $C_2=C_5$.

Le produit 4-(2-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one, étudié par Cheng et ces collaborateurs, et publié dans le journal Acta Cryst E en 2009 [11], représente l'isomère de notre structure (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one, où le radical OH est attaché au carbone C_7 au lieu de C_9 . La comparaison entre les résultats expérimentaux a conduit à une similarité remarquable dans les longueurs et les angles de liaisons. Sauf qu'une légère différence est observée en ce qui concerne les angles de liaison $C_7-C_8-C_9$ de 0.6° , de 0.88° dans l'angle de $C_6-C_{11}-C_{10}$. La valeur de 1.29° représente la différence significative dans cette comparaison dans l'angle de liaison $C_{11}-C_{10}-C_9$. L'angle entre les plans moyens des deux cycles d'isoxazole et de hydroxy-benzylidene est 3.18° ce qui signifie la planéité de la molécule.

Le plan moyen de la molécule fait respectivement les angles 72.27° , 18.35° et 89.77°

avec les axes cristallographiques *a*, *b* et *c* (figure 2. 3).

Dans le tableau 2. 6 sont données les paramètres de déplacement atomiques anisotropes. Les atomes d'oxygène O₁, O₂ et O₃ sont fortement agités suivant la diagonale de l'ellipsoïde de U²², où U²² (O₁) = 0.0808 (8) Å², U²² (O₂) = 0.1180 (11) Å² et U²² (O₃) = 0.1075 (11) Å².

Le carbone méthyle C₄ présente une agitation thermique selon la direction de l'ellipsoïde U²² = 0.0710 (11) Å² plus importante comparée aux autres valeurs diagonales de l'ellipsoïde thermique U¹¹ = 0.0392 (10) Å², U³³ = 0.0397 (9) Å².

Une agitation thermique suivant la direction de l'ellipsoïde U²² caractérise les carbones aromatiques C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, où les paramètres de déplacement sont respectivement 0.0516 (9) Å², 0.0582 (9) Å², 0.0503 (9) Å², 0.0588 (9) Å², 0.0531 (9) Å².

Toujours suivant la diagonale U²², l'atome d'azote N₁ du cycle isoxazole présente une forte agitation thermique de l'ellipsoïde avec un paramètre de déplacement important 0.0631 (8) Å². Le terme d'agitation thermique déterminé représente le mouvement de l'ensemble des vibrations dans le cristal traduit par la densité électronique lié à chaque atome dans le cas de la diffraction des rayons X, la densité nucléaire dans la diffraction des neutrons.

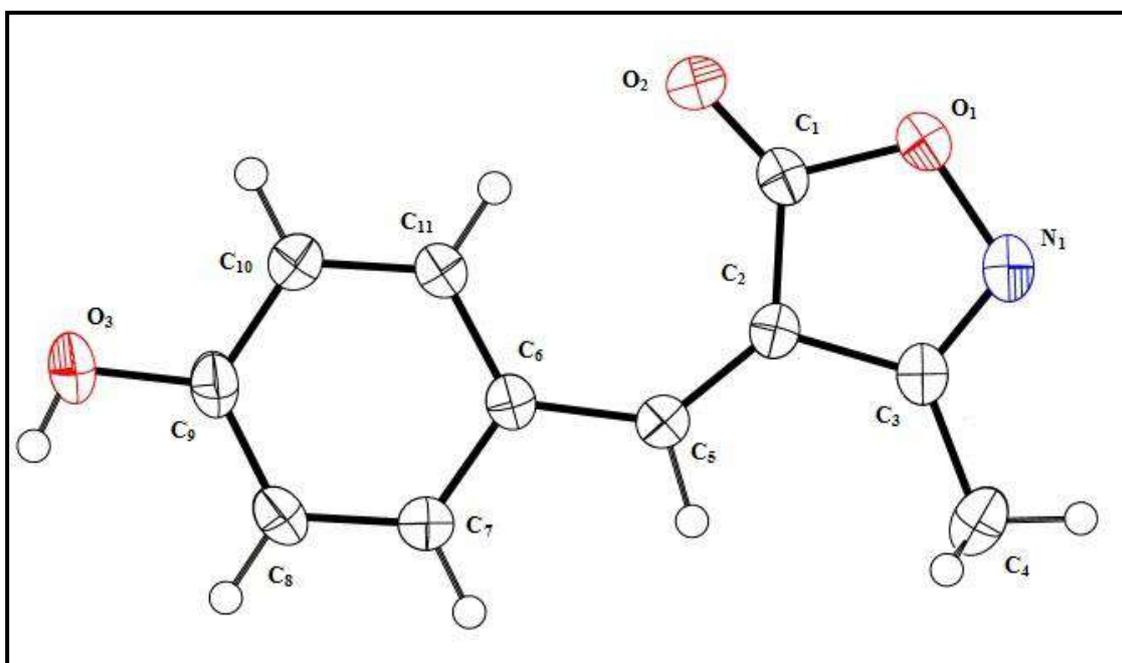


Figure 2. 2 : Structure moléculaire du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidène) -3-méthylisoxazol-5(4H)-one à 293 K, avec des atomes représentés par des ellipsoïdes de déplacement d'une probabilité de présence de 50%.

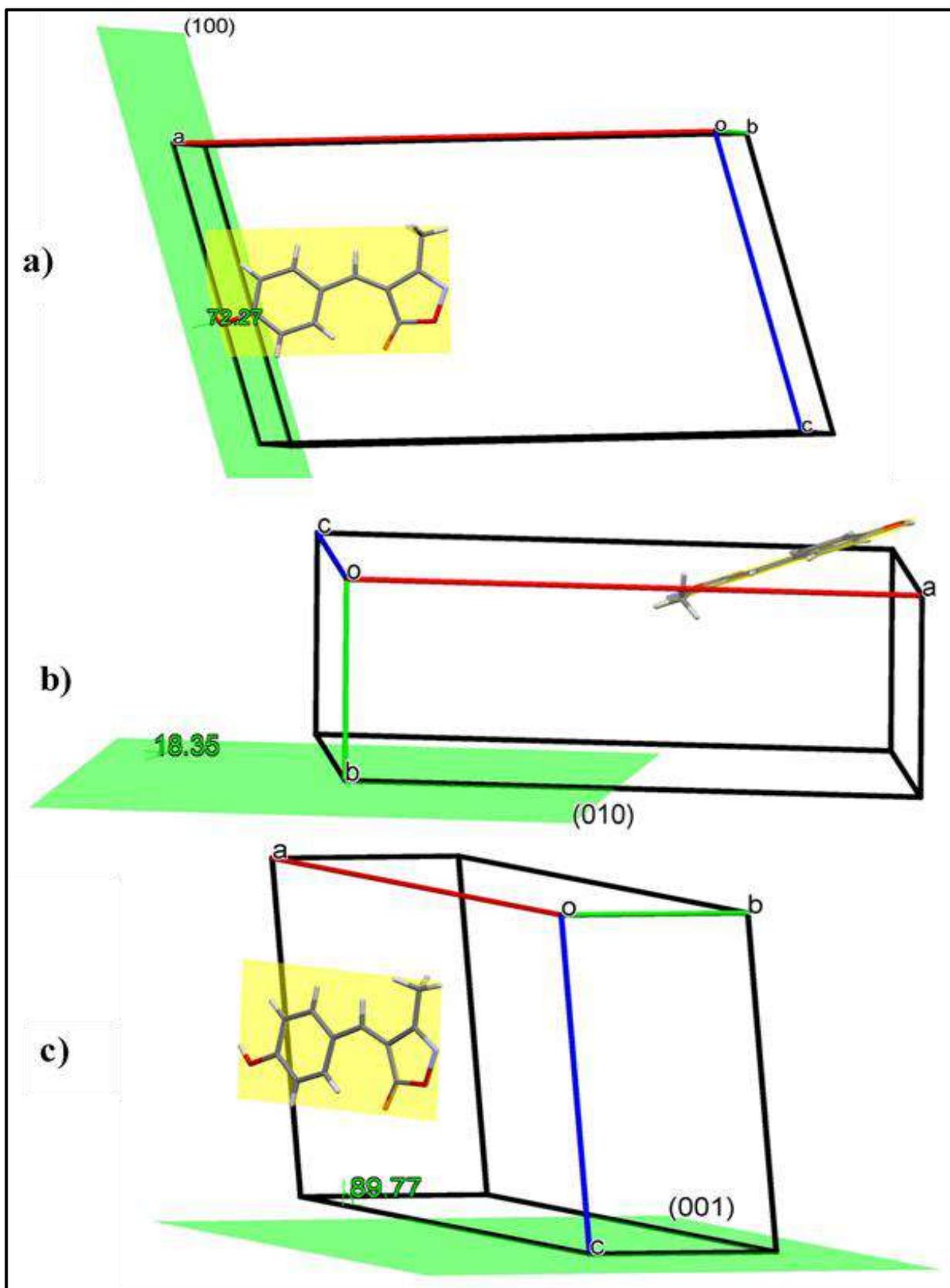


Figure 2. 3 : a) ; b) ; c) Angles entre le plan moyen de la molécule et les trois plans cristallographiques (100), (010) et (001) respectivement.

Tableau 2. 2: Longueurs de liaison du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one à 293 K.

Distances de liaison	Valeurs en (Å)	Distances de liaison	Valeurs en (Å)
O ₁ —C ₁	1.366 (19)	C ₅ —C ₆	1.437 (19)
O ₁ —N ₁	1.443(15)	C ₅ —H ₅	0.930
O ₂ —C ₁	1.205 (18)	C ₆ —C ₇	1.401(2)
O ₃ —C ₉	1.342(18)	C ₆ —C ₁₁	1.405 (19)
O ₃ —H ₃	0.86(2)	C ₇ —C ₈	1.373(2)
N ₁ —C ₃	1.286 (19)	C ₇ —H ₇	0.930
C ₁ —C ₂	1.462(2)	C ₈ —C ₉	1.389(2)
C ₂ —C ₅	1.357(2)	C ₈ —H ₈	0.930
C ₂ —C ₃	1.445(2)	C ₉ —C ₁₀	1.384(2)
C ₃ —C ₄	1.489(2)	C ₁₀ —C ₁₁	1.368(2)
C ₄ —H _{4A}	0.960	C ₁₀ —H ₁₀	0.930
C ₄ —H _{4B}	0.960	C ₁₁ —H ₁₁	0.930
C ₄ —H _{4C}	0.960		

Tableau 2. 3 : Angles de liaison du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) - one à 293 K.

Angles de liaison	Valeurs en (°)	Angles de liaison	Valeurs en (°)
C ₁ —O ₁ —N ₁	109.59(11)	C ₆ —C ₅ —H ₅	113.20
C ₉ —O ₃ —H ₃ O	112.2(14)	C ₇ —C ₆ —C ₁₁	117.27(13)
C ₃ —N ₁ —O ₁	107.22(11)	C ₇ —C ₆ —C ₅	117.34(13)
O ₂ —C ₁ —O ₁	118.53(14)	C ₁₁ —C ₆ —C ₅	125.39(13)
O ₂ —C ₁ —C ₂	134.54(15)	C ₈ —C ₇ —C ₆	121.68(13)
O ₁ —C ₁ —C ₂	106.93(12)	C ₈ —C ₇ —H ₇	119.20
C ₅ —C ₂ —C ₃	124.58(13)	C ₆ —C ₇ —H ₇	119.20
C ₅ —C ₂ —C ₁	131.96(13)	C ₇ —C ₈ —C ₉	119.66(14)
C ₃ —C ₂ —C ₁	103.46(13)	C ₇ —C ₈ —H ₈	120.20
N ₁ —C ₃ —C ₂	112.79(13)	C ₉ —C ₈ —H ₈	120.20
N ₁ —C ₃ —C ₄	119.70(14)	O ₃ —C ₉ —C ₁₀	117.26(14)
C ₂ —C ₃ —C ₄	127.50(14)	O ₃ —C ₉ —C ₈	122.99(14)
C ₃ —C ₄ —H _{4A}	109.5	C ₁₀ —C ₉ —C ₈	119.75(14)

CHAPITRE 2 : ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) - ONE

C ₃ —C ₄ —H _{4B}	109.50	C ₁₁ —C ₁₀ —C ₉	120.49(14)
H _{4A} —C ₄ —H _{4B}	109.50	C ₁₁ —C ₁₀ —H ₁₀	119.80
C ₃ —C ₄ —H _{4C}	109.50	C ₉ —C ₁₀ —H ₁₀	119.80
H _{4A} —C ₄ —H _{4C}	109.50	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₆	121.12(14)
H _{4B} —C ₄ —H _{4C}	109.50	C ₁₀ —C ₁₁ —H ₁₁	119.40
C ₂ —C ₅ —C ₆	133.54(13)	C ₆ —C ₁₁ —H ₁₁	119.40
C ₂ —C ₅ —H ₅	113.20		

Tableau 2. 4 : Angles de torsion du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.

Angles de torsion	Valeurs en (°)	Angles de torsion	Valeurs en (°)
C1—O1—N1—C3	0.71(16)	C1—C2—C5—C6	0.40(3)
N1—O1—C1—O2	178.29(14)	C2—C5—C6—C7	-176.83(15)
N1—O1—C1—C2	-1.37(16)	C2—C5—C6—C11	4.0(3)
O2—C1—C2—C5	1.7(3)	C11—C6—C7—C8	-1.60(2)
O1—C1—C2—C5	-178.74(15)	C5—C6—C7—C8	179.15(14)
O2—C1—C2—C3	-178.13(19)	C6—C7—C8—C9	0.20(2)
O1—C1—C2—C3	1.45(16)	C7—C8—C9—O3	-179.90(15)
O1—N1—C3—C2	0.28(17)	C7—C8—C9—C10	1.00(2)
O1—N1—C3—C4	-178.93(13)	O3—C9—C10—C11	-179.90(14)
C5—C2—C3—N1	179.09(14)	C8—C9—C10—C11	-0.70(2)
C1—C2—C3—N1	-1.08(17)	C9—C10—C11—C6	-0.70(2)
C5—C2—C3—C4	-1.8(2)	C7—C6—C11—C10	1.80(2)
C1—C2—C3—C4	178.06(14)	C5—C6—C11—C10	-178.97(14)
C3—C2—C5—C6	-179.81(14)		

Tableau 2. 5 : Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope en Å² du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.

Atomes	x	y	z	U _{iso}	Occupation
O1	0.62276(5)	0.14571(16)	0.60644(8)	0.0492(4)	1.000
O2	0.72284(6)	0.0722(2)	0.69282(8)	0.0626(4)	1.000
O3	0.99352(6)	-0.2162(2)	0.60528(10)	0.0613(4)	1.000
H3	1.0132(11)	-0.237(3)	0.5558(16)	0.092(8)*	1.000
N1	0.58554(6)	0.16143(18)	0.49783(10)	0.0448(4)	1.000
C1	0.68443(8)	0.0886(2)	0.60805(12)	0.0392(4)	1.000
C2	0.68735(7)	0.06174(19)	0.49745(11)	0.0308(3)	1.000
C3	0.62309(7)	0.11381(19)	0.43784(12)	0.0347(4)	1.000
C4	0.59837(9)	0.1192(2)	0.32016(13)	0.0521(5)	1.000
H4A	0.558271	0.187052	0.302307	0.078*	1.000
H4B	0.591061	-0.004561	0.293277	0.078*	1.000
H4C	0.629819	0.178707	0.289026	0.078*	1.000
C5	0.73584(7)	0.00370(18)	0.45337(10)	0.0321(4)	1.000
H5	0.723867	0.000592	0.379466	0.039*	1.000
C6	0.80178(7)	-0.05397(19)	0.49675(11)	0.0309(3)	1.000
C7	0.83942(7)	-0.0968(2)	0.42463(11)	0.0374(4)	1.000
H7	0.820742	-0.088293	0.352088	0.045*	1.000
C8	0.90318(8)	-0.1508(2)	0.45834(12)	0.0407(4)	1.000
H8	0.927260	-0.178127	0.409006	0.049*	1.000
C9	0.93153(7)	-0.1646(2)	0.56651(13)	0.0391(4)	1.000
C10	0.89502(8)	-0.1264(2)	0.63930(12)	0.0414(4)	1.000
H10	0.913860	-0.136911	0.711693	0.050*	1.000
C11	0.83143(7)	-0.0732(2)	0.60553(11)	0.0374(4)	1.000
H11	0.807415	-0.049326	0.655426	0.045*	1.000

Tableau 2. 6 : Paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å² du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à 293 K.

Atomes	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O1	0.0342(7)	0.0808(8)	0.0351(6)	0.0182(6)	0.0132(5)	0.0031(5)
O2	0.0413(7)	0.1180(11)	0.0271(6)	0.0283(7)	0.0056(5)	-0.0015(6)
O3	0.0259(6)	0.1075(11)	0.0490(8)	0.0214(6)	0.0061(6)	-0.0077(7)
N1	0.0290(8)	0.0631(8)	0.0410(8)	0.0122(7)	0.0057(6)	0.0029(6)
C1	0.0271(8)	0.0580(9)	0.0335(8)	0.0104(7)	0.0091(7)	0.0017(7)
C2	0.0256(8)	0.0372(7)	0.0289(7)	0.0031(6)	0.0050(6)	0.0010(6)
C3	0.0274(8)	0.0405(7)	0.0363(8)	0.0049(7)	0.0076(7)	0.0005(6)
C4	0.0392(10)	0.0710(11)	0.0397(9)	0.0134(9)	-0.0027(8)	-0.0004(8)
C5	0.0294(8)	0.0403(7)	0.0263(7)	0.0033(6)	0.0061(6)	-0.0002(6)
C6	0.0258(8)	0.0373(7)	0.0297(7)	0.0036(6)	0.0067(6)	-0.0021(6)
C7	0.0324(9)	0.0516(9)	0.0283(7)	0.0051(7)	0.0075(6)	-0.0001(6)
C8	0.0297(9)	0.0582(9)	0.0374(8)	0.0057(7)	0.0141(7)	-0.0051(7)
C9	0.0225(8)	0.0503(9)	0.0435(8)	0.0067(7)	0.0062(7)	-0.0045(7)
C10	0.0323(9)	0.0588(9)	0.0304(8)	0.0081(7)	0.0025(7)	-0.0033(7)
C11	0.0292(8)	0.0531(9)	0.0310(8)	0.0083(7)	0.0093(6)	-0.0032(6)

2. 2. 1. 7. Empilement moléculaire

La figure 2. 4 représente la maille élémentaire du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4h)-one suivant les trois directions [001], [010] et [100] à 293 K.

Dans le cristal, les molécules adjacentes sont attachées tête-à-queue via les liaisons hydrogènes O₃-H₃...O₁ et O₃-H₃...N₁ et les interactions courtes distances O₁... O₃ et N₁...O₃ pour former des chaînes longues suivant les directions [1/2 1/2 0] et [-1/2 1/2 0]. La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π-π entre les centroïdes Cg₁ et Cg₂ (figure 2. 5), où les distances inter-centroïdes sont 3.676 (1) d'une chaîne et 3.723 (1) Å de la chaîne suivante. Les distances inter-planaires sont 3.426 (1) et 3.489 (1) Å entre deux chaînes successives, en formant des couches bidimensionnelles.

Chacune des couches est inclinée par rapport à la couche adjacente par un angle de 36.69°, et la cohésion du cristal est assurée par des liaisons hydrogènes C₅-H₅...O₂ et C₇-H₇...O₂ pour former une supramolécule tridimensionnelle. La figure 2. 6 illustre l'empilement

CHAPITRE 2 : ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) - ONE

moléculaire du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4h)-one suivant les axes cristallographiques *a*, *b* et *c* à 293 K.

Les interactions intramoléculaires existantes dans la structure de C₉H₁₁O₃N sont représentées dans la figure 2. 7.

Tableau 2. 7 : Géométrie des interactions intra et intermoléculaires de type hydrogène (Å) du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.

C ₉ H ₁₁ O ₃ N				
D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
C ₁₁ —H ₁₁ ...O ₂	0.93	2.15	2.989 (2)	149
O ₃ —H ₃ ...O ₁ ⁱ	0.86 (2)	2.41 (2)	2.9119 (18)	118 (2)
O ₃ —H ₃ ...N ₁ ⁱ	0.86(2)	2.00(2)	2.7984(19)	154(2)
C ₅ —H ₅ ...O ₂ ⁱⁱ	0.93	2.47	3.3655(17)	162
C ₇ —H ₇ ...O ₂ ⁱⁱ	0.93	2.55	3.4038(19)	152
Code de Symétrie : (i) $x + \frac{1}{2}, y - \frac{1}{2}, z$; (ii) $x, -y, z - \frac{1}{2}$				

Tableau 2. 8 : Géométrie des courtes distances intra et intermoléculaire et leurs symétries (Å) du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one.

C ₉ H ₁₁ O ₃ N		
Interactions	Distances (Å)	Symétries
C ₁₁ —H ₁₁ ... C ₁	2.717	<i>x, y, z</i> <i>x, y, z</i>
C ₁₁ ... O ₂	2.986	<i>x, y, z</i> <i>x, y, z</i>
C ₅ —H ₅ ... H ₇	2.264	<i>x, y, z</i> <i>x, y, z</i>
C ₅ —H ₅ ... C ₄	2.697	<i>x, y, z</i> <i>x, y, z</i>
O ₁ ... O ₃	2.909	<i>x, y, z</i> $-1/2+x, 1/2+y, z$
N ₁ ...O ₃	2.799	<i>x, y, z</i> $-1/2+x, 1/2+y, z$

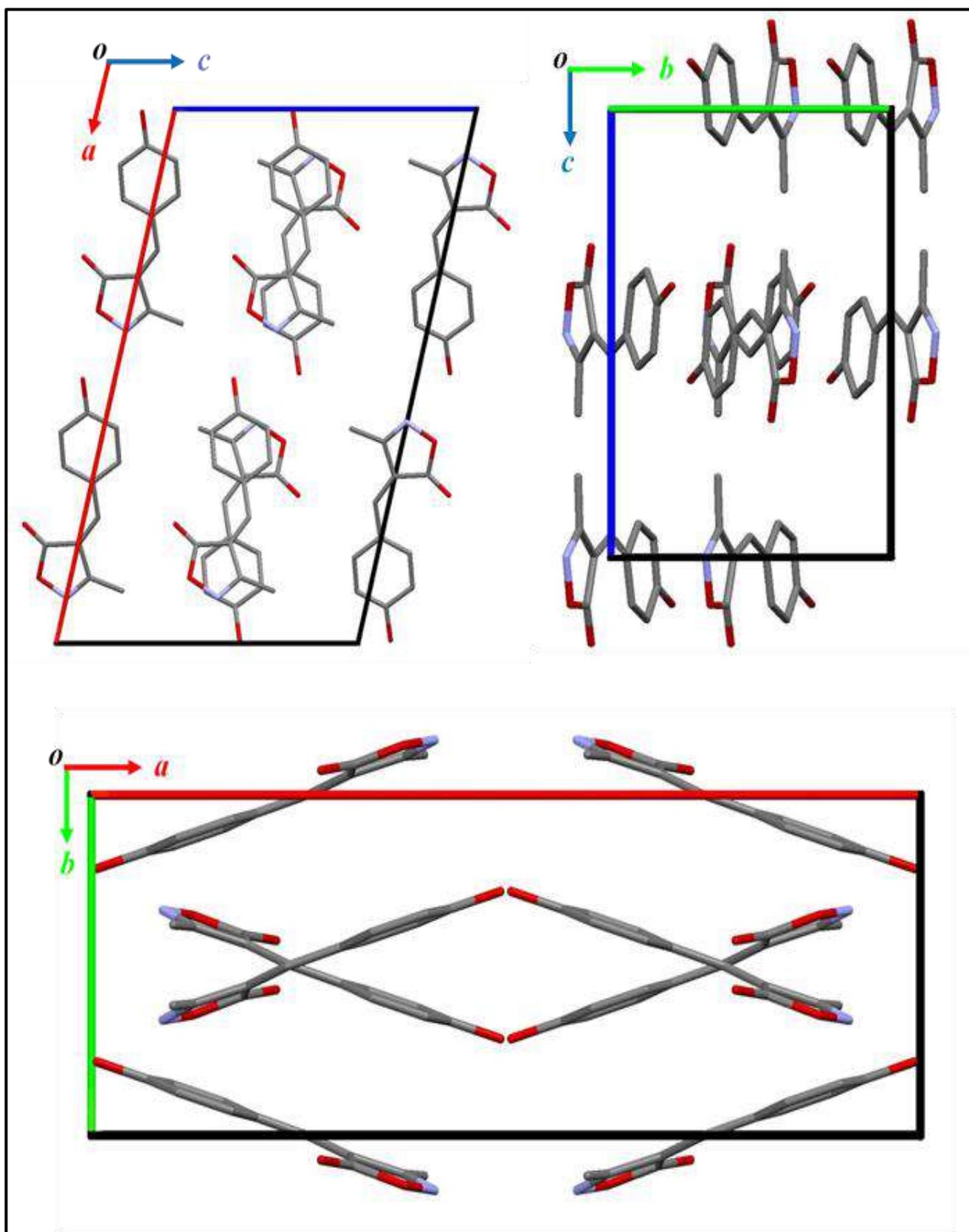


Figure 2. 4 : L'unité asymétrique du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H)-one suivant les axes cristallographiques *a*, *b* et *c*.

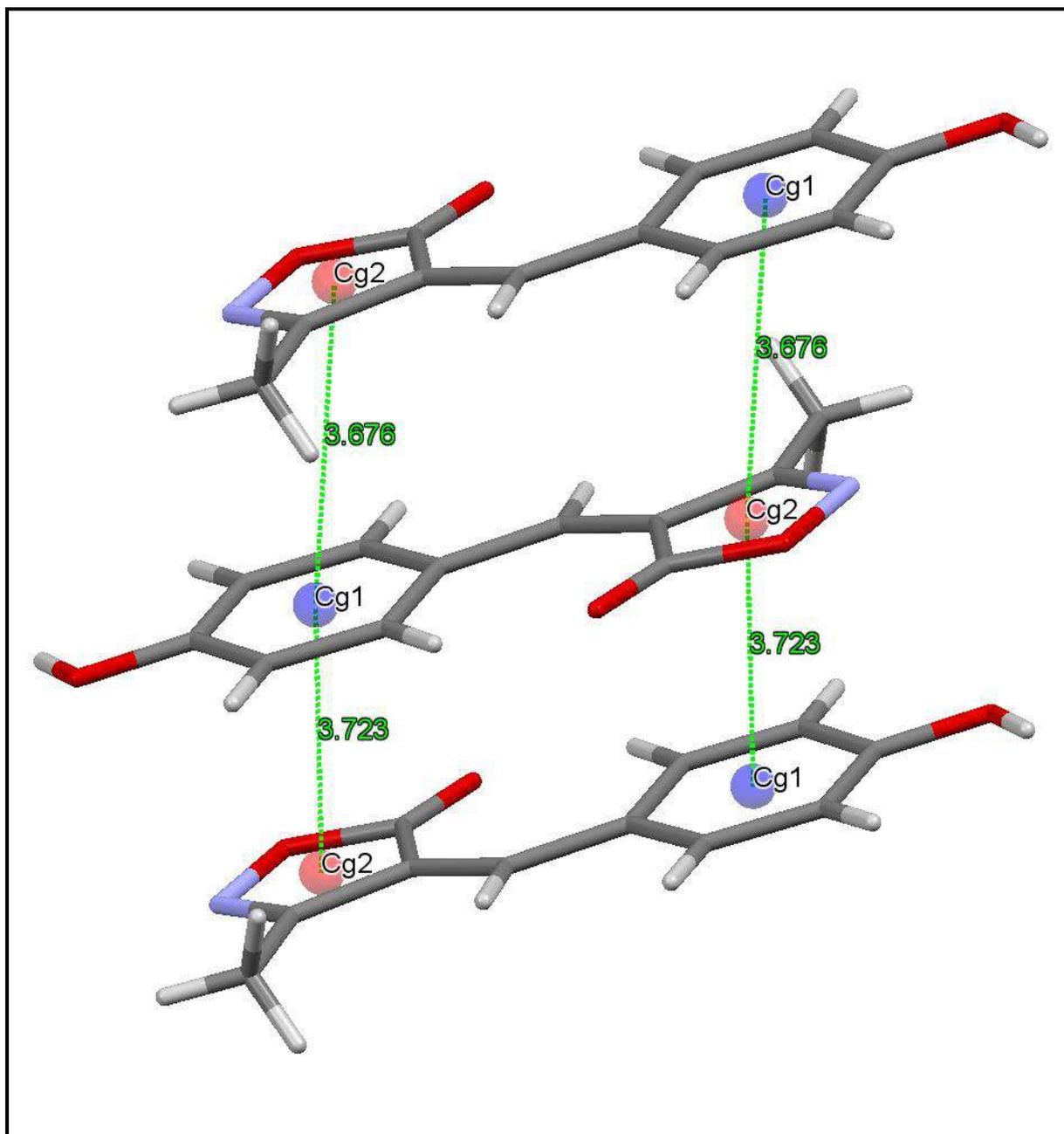


Figure 2. 5 : Illustration des distances inter-centroïdes Cg₁ et Cg₂ : 3.676 (1) Å d'une chaîne et 3.723 (1) Å de la chaîne suivante.

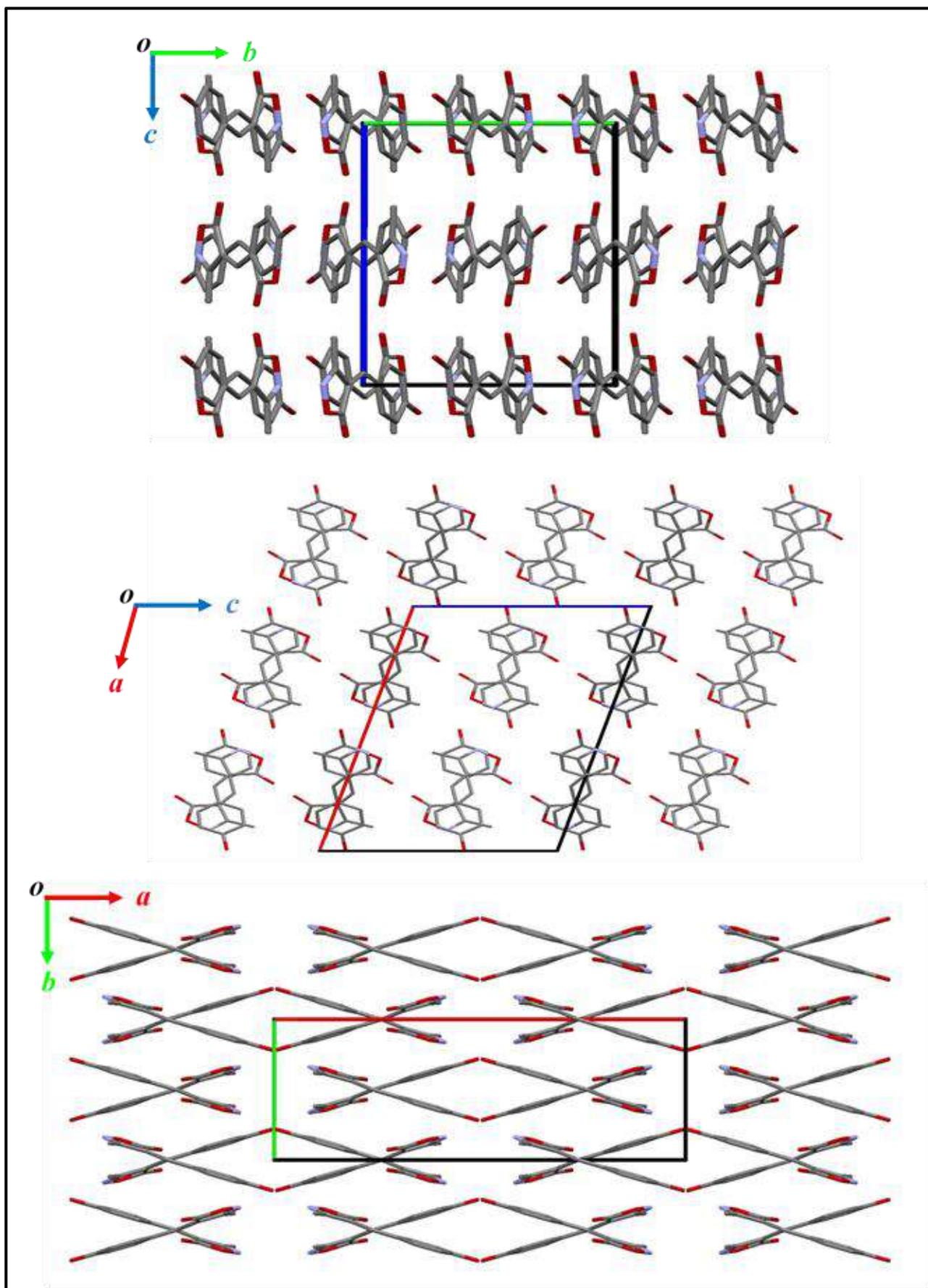


Figure 2. 6: Empilement moléculaire cristalline du $C_{11}H_9O_3N$ suivant les trois axes cristallographiques *a*, *b* et *c*.

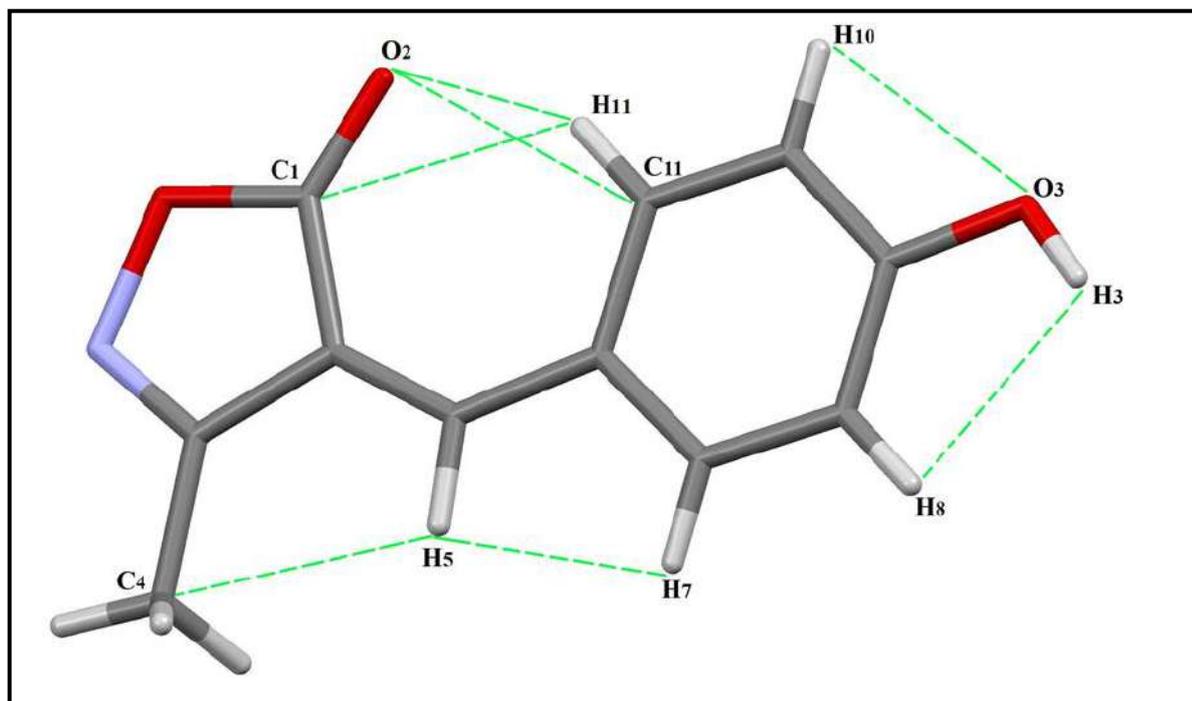


Figure 2. 7 : Les interactions intramoléculaires existantes dans la structure du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.

2. 2. 2. Analyse de la surface d'Hirshfeld

Une analyse de la surface de Hirshfeld [12] est faite afin d'obtenir des informations complémentaires et détaillée sur les interactions intermoléculaires telles que leur nature, leur proportion, leur intensité et même la nature des atomes qui participent dans la formation du cristal. La surface de Hirshfeld représente la molécule, et ses interactions avec l'environnement cristallin, la décomposition de cette surface donne une empreinte moléculaire; c'est une carte bidimensionnelle indiquant les interactions intermoléculaires présentes et la surface relative de la surface correspondant à chaque type d'interaction. Les surfaces de Hirshfeld tracées sur d_{norm} , potentiel électrostatique et les tracés d'empreinte digitales [13, 14] sont générés à l'aide de programme CrystalExplorer 3.1 [15, 16, 17].

Le fichier d'entrée de structure au format CIF est utilisé pour calculer les surfaces moléculaires de Hirshfeld à l'aide d'une résolution de surface standard (élevée) avec les surfaces d_{norm} en trois dimensions (3D) mappées sur une échelle de couleur fixe allant de - 0.718 (rouge) à 1.383 (bleu). Elle est représentée en mode transparent pour une meilleure

visualisation, les taches rouges vives dévoilent les plus fortes interactions et les taches rouges moins intenses sont des interactions faibles.

La surface d'Hirshfeld du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4h) – one tracée sur d_{norm} est représentée dans la figure 2. 8.

Les donneurs et les accepteurs de liaisons hydrogène intermoléculaires apparaissent respectivement sous forme de régions bleues et rouges autour des atomes participants à la surface de Hirshfeld mappée sur le potentiel électrostatique à l'aide du sous-programme TONTO [18] de Crystal Explorer, en utilisant la méthode de Hartree-Fock avec la base STO-3G avec un potentiel électrostatique allant de -2.0944 eV (bleu) à 28.3968 eV (rouge). Cette surface est illustré dans la figure 2. 9.

Dans la figure 2. 8, on observe deux gros points de couleur rouge vif nommés zone 1 et zone 2, ces derniers correspondent aux deux types de interactions : les liaisons hydrogènes $O_3-H_3...O_1$ et $O_3-H_3...N_1$; où l'atome d'oxygène O_3 d'une molécule représente le donneur et les atomes O_1 , N_1 de la molécule adjacente sont les accepteurs, cela se répète avec toutes les molécules du cristal. Aussi les interactions de courtes distances entre $N_1...O_3$ et $O_1...O_3$; jouent le même rôle dans la cohésion de notre cristal que les liaisons hydrogènes existant dans le même point (zone 1 et 2). Donc ces fortes interactions qui existent dans la zone 1 et 2 assurent la formation des chaînes unidimensionnelles dans le cristal (figure 2. 11).

Les zones 3 et 4 représentent des petites taches rouges par rapport aux zones 1 et 2, elles correspondent à l'interaction de type C-H...O, dans ce cas l'atome d'oxygène O_2 joue le rôle d'accepteur alors que les atomes de carbone C_5 et C_7 sont les donneurs, via ces interactions les feuilles bidimensionnelles formés sont attachées d'une façon inclinée les unes par rapport aux autres par un angle de 36.69° .

Les interactions de type $\pi... \pi$ qui sont très importantes dans la formation de la structure cristalline du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one n'apparaissent pas dans les figures de la surface d'Hirshfeld mappée sur d_{norm} ou sur le potentiel électrostatique, c'est pour cela il est nécessaire de présenter la surface d'Hirshfeld en mode shape-index. Ici les interactions $\pi... \pi$ qui connectent les chaînes bidimensionnelles verticalement entre elles sont cartographiées sous formes des grosses taches rouges aux centres de chaque cycle et sont identifiées par des flèches dans la figure 2. 10.

La forme finale de notre molécule avec les proches voisines et ses interactions avec son environnement moléculaire est montrée dans la figure 2. 11.

Afin d'analyser et de comparer la proportion et la nature des différentes entités du réseau cristallin du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one, des empreintes digitales bidimensionnelles ont été calculées et présentées dans la figure 2. 12 (a-f). Les proportions et la nature des interactions sont données par le graphique 2D.

La figure 2. 12. a, montre la totalité des contacts contribuant à la surface de Hirshfeld de notre composé à 293 K. Les pourcentages de ces contacts sont rassemblés dans le tableau 2. 9. Les contacts de types O...H/H...O représentent 33.9 % de la totalité des interactions de la surface d'Hirshfeld, ils sont considérés comme la proportion la plus importante, et affichées dans la trace bidimensionnelle de l'empreinte digitale sous forme d'une paire symétrique de pointes courtes (figure 2. 12. b) avec $d_i + d_e = 2.3 \text{ \AA}$. En comparant cette distance à la somme de rayon de Van Der Waals des atomes d'oxygène et d'hydrogène individuels où $R_{VDW}(\text{O}) + R_{VDW}(\text{H}) = 2.72 \text{ \AA}$, on trouve que $d_i + d_e < R_{VDW}$ ce qui signifie que l'interaction de type O...H/H...O est très forte, et explique les taches rouges dans la surface d'Hirshfeld correspondant aux interactions $\text{O}_3\text{-H}_3\text{...O}_1$, $\text{C}_5\text{-H}_5\text{...O}_2$ et $\text{C}_5\text{-H}_5\text{...O}_2$.

Une contribution de 31.0 % a été trouvée pour les contacts de types H...H (figure 2. 12. c) représenté par un pic distinct orienté vers l'origine O, avec $d_e + d_i = 2.2 \text{ \AA}$ où le rayon de Van Der Waals dans cette interaction est $R_{VDW} = 2.4 \text{ \AA}$. Ces forts contacts se trouvent dans les interactions intramoléculaires (figure 2. 7).

Les interactions de type H...C/C...H (figure 2. 12. d) de contribution 9.6% sont caractérisée dans l'empreinte digitale par des pics très courts et symétriques où $d_e + d_i = R_{VDW} = 2.7 \text{ \AA}$, ces interactions apparaissent dans la surface d'Hirshfeld en couleur bleu, elles indiquent aussi les interactions intramoléculaires.

Les contacts H...N / N...H (figure 2. 12. e), qui ne représentent que 8,4% de la surface de Hirshfeld, sont montrés sur le tracé des empreintes digitales sous forme d'une paire de pointes longues, et caractérisés par $d_e + d_i = 2.0 \text{ \AA}$; cette distance diffère d'environ 0.7 \AA de la somme des rayons de Van Der Waals ce qui signifie que c'est l'interaction la plus forte Dans le cristal elle correspond à l'interaction $\text{O}_3\text{-H}_3\text{...N}_1$ qui apparait dans la surface d'Hirshfeld sous forme de tache en rouge vif.

Les distances de contact C...C (figure 2. 12. f), qui représentent 11,7% de la surface de Hirshfeld avec $d_e + d_i = 3.4 \text{ \AA}$, où les distances inter-centroïdes sont $3.676(1)$ d'une chaîne et $3.723(1) \text{ \AA}$ de la chaîne suivante, signifie que la formation des couches bidimensionnelles superposées est garantie par des fortes interactions $\pi\text{-}\pi$.

Tous ces contacts contribuent dans la stabilisation de notre structure cristalline du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.

Tableau 2. 9 : Pourcentage de contribution de différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one.

C₉H₁₁O₃N	
Contacts	Contribution %
H...H	31.00
H ... O / O ... H	33.90
H ... C / C... H	9.60
H ... N / N ... H	8.40
O...N/ N...O	0.40
O...C/ C...O	1.70
C...N/ N...C	2.90
C...C	11.7
O...O	0.40

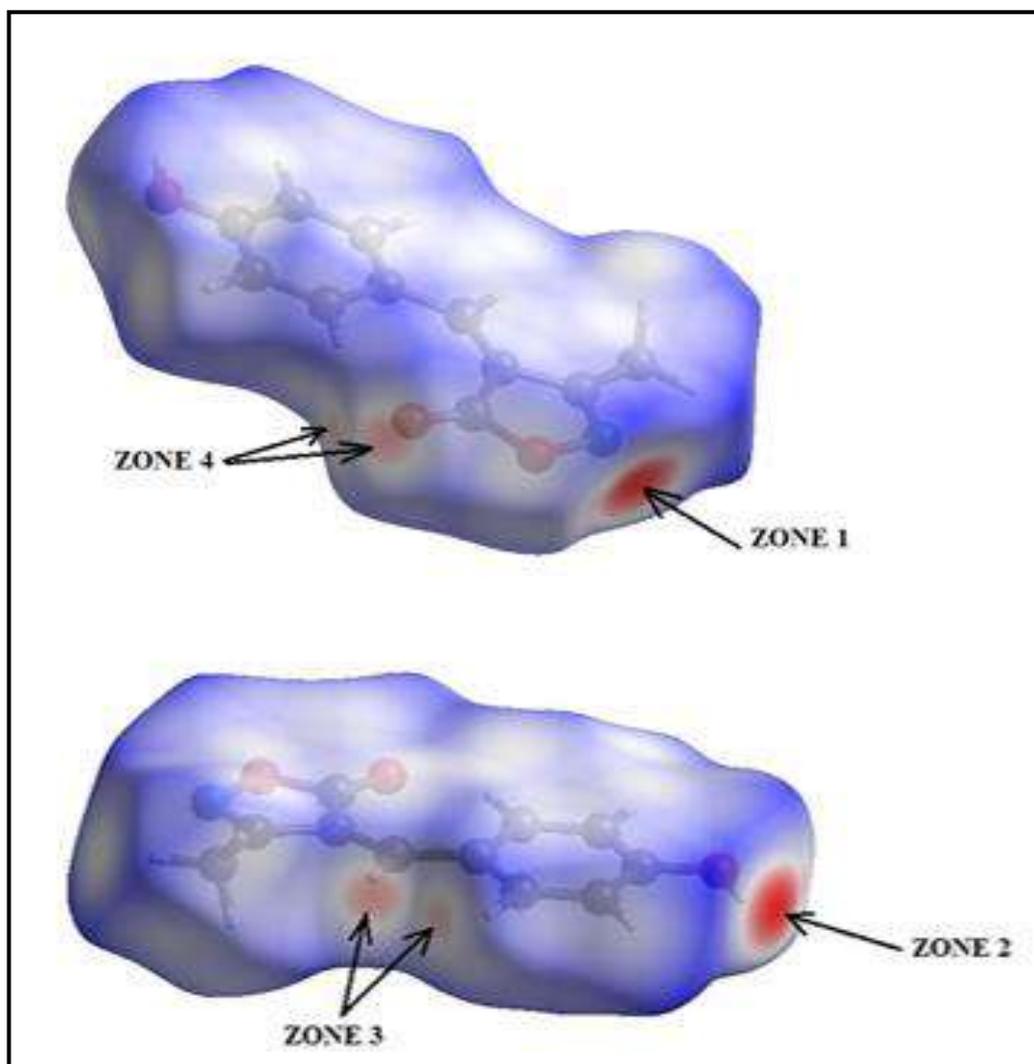


Figure 2. 8 : Surface d'Hirshfeld du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4h) -one tracée sur d_{norm} .

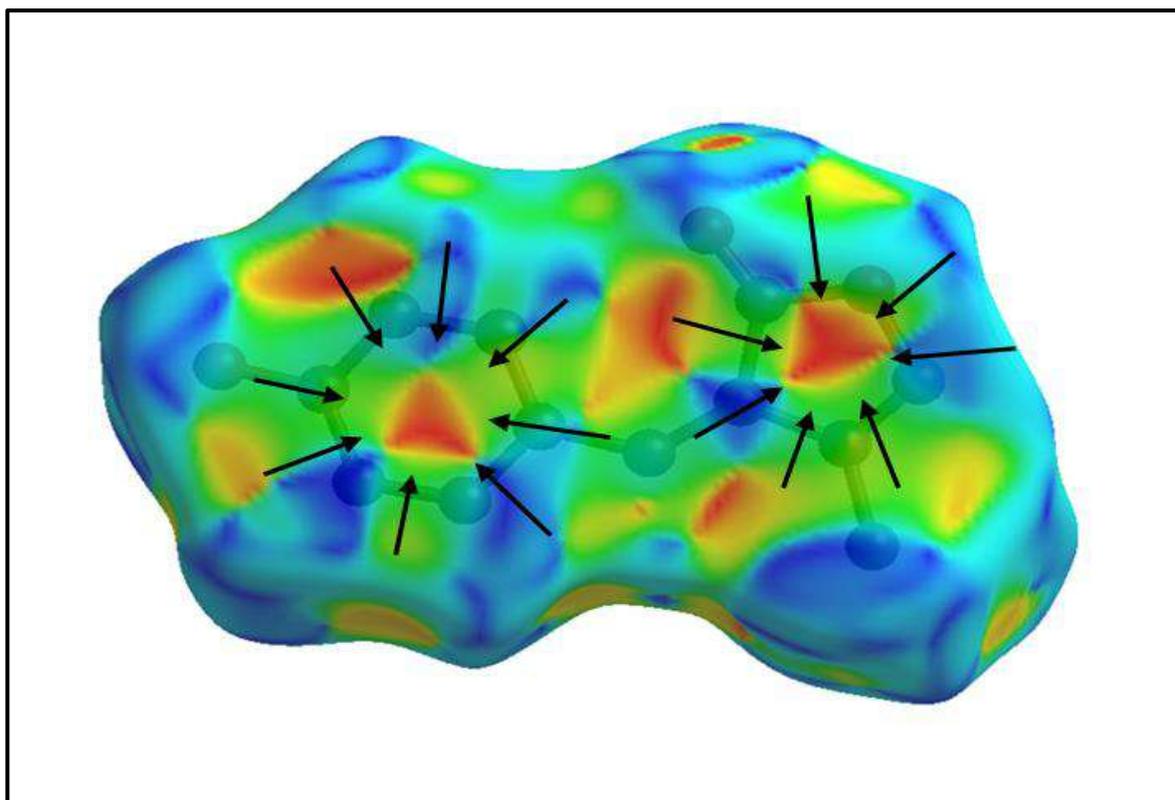


Figure 2. 9 : Surface d’Hirshfeld de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ tracée en mode shape-index.

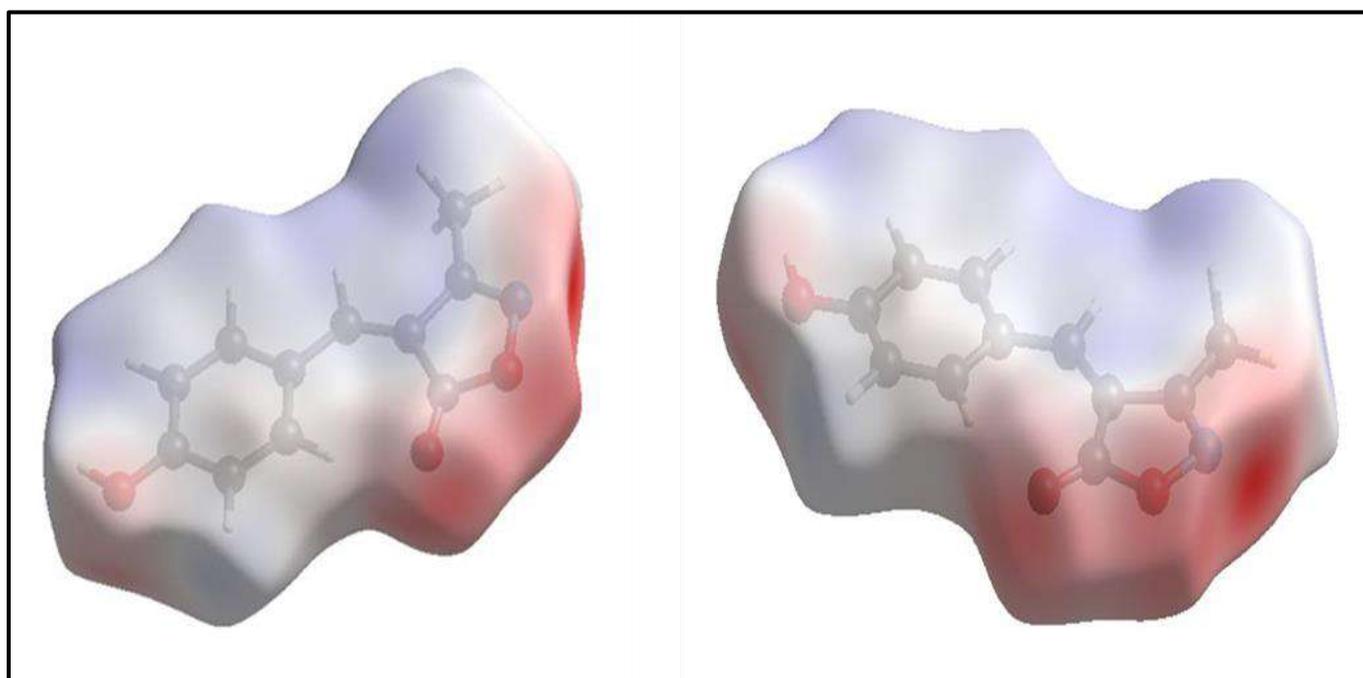


Figure 2. 10 : Surface de Hirshfeld mappée sur le potentiel électrostatique de la molécule de $C_{11}H_3O_3N$.

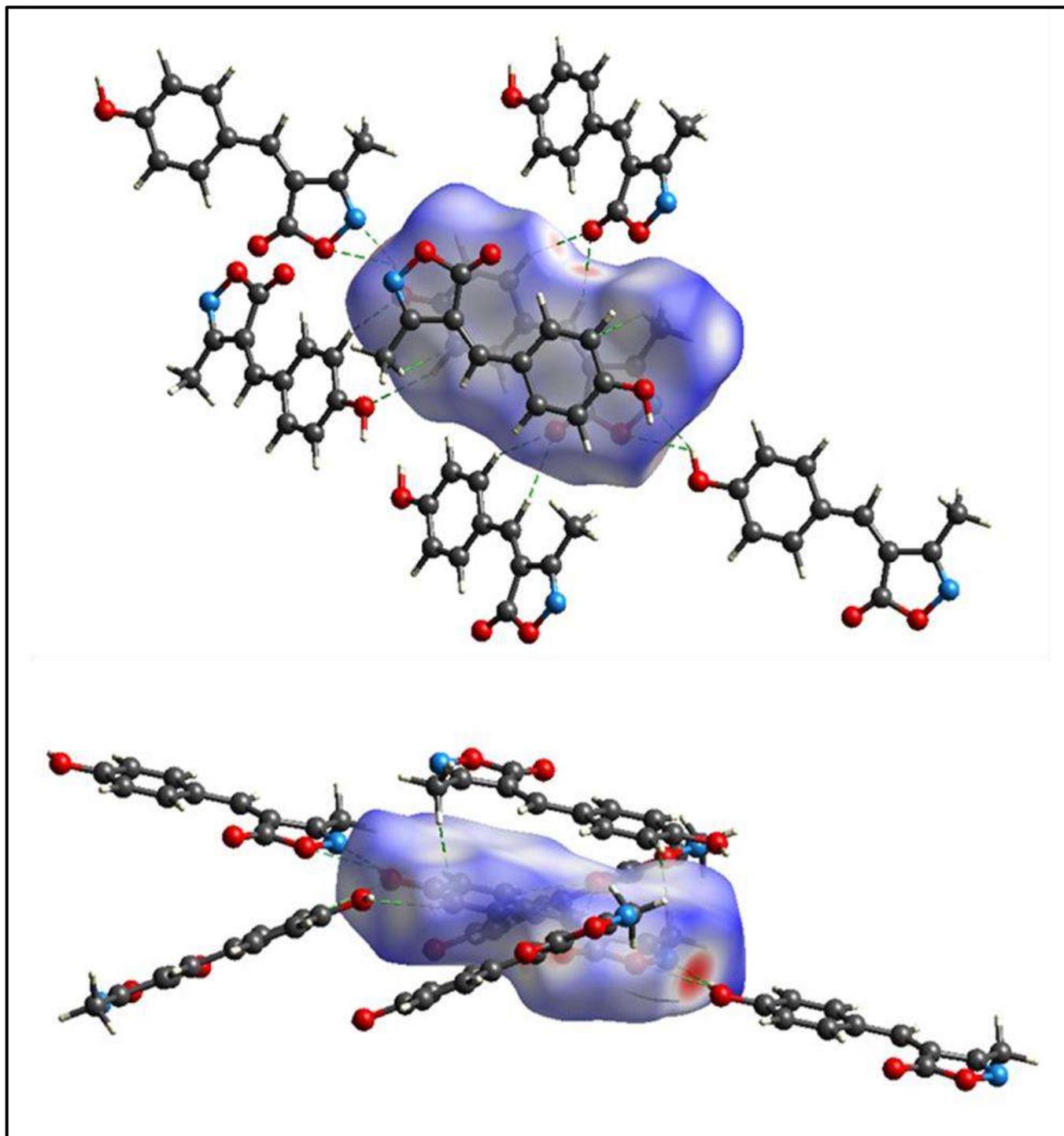


Figure 2. 11 : Surface d'Hirshfeld de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ en interaction avec les plus proches voisins.

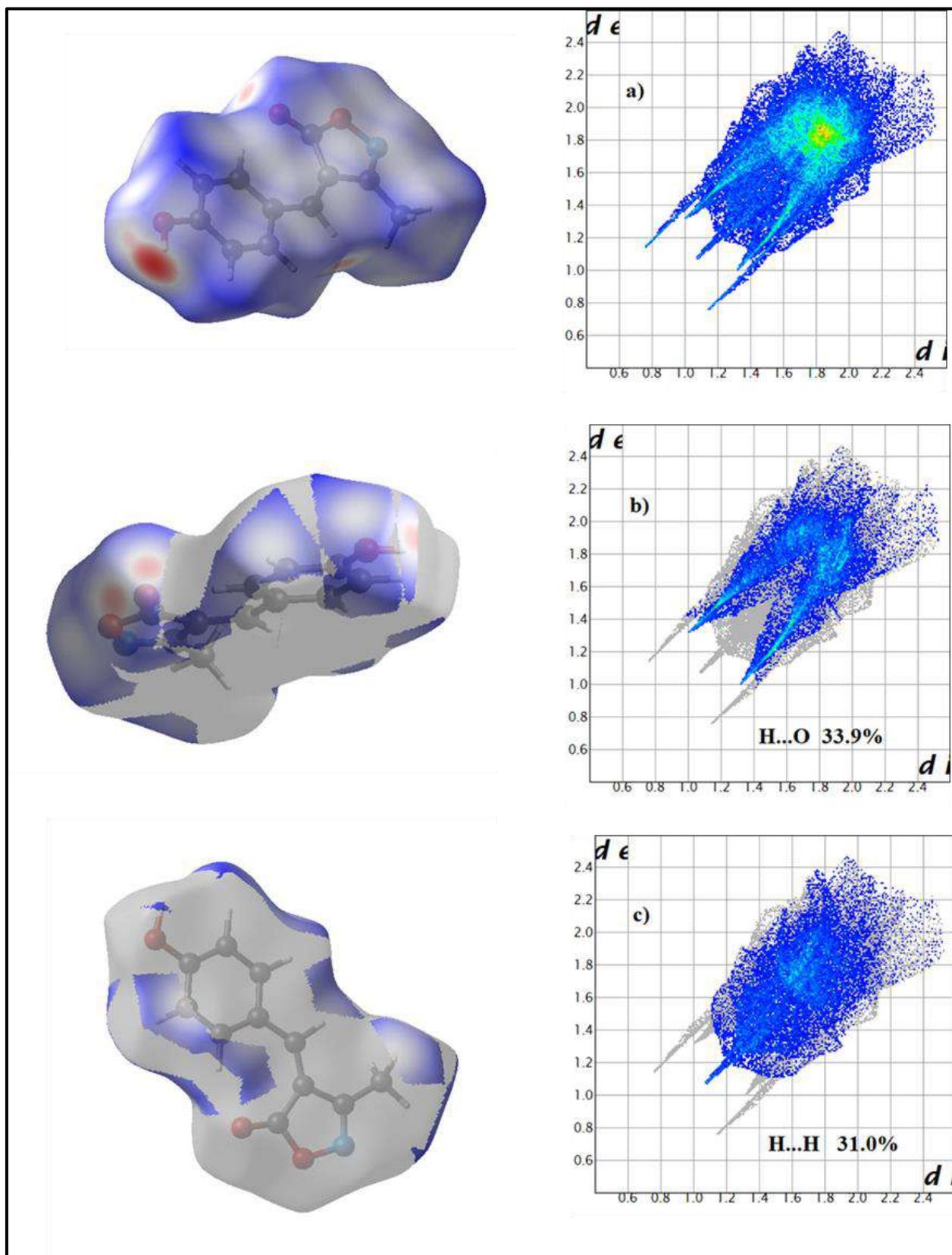


Figure 2. 12. a-c : Empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure $C_{11}H_9O_3N$: H...O et H...H.

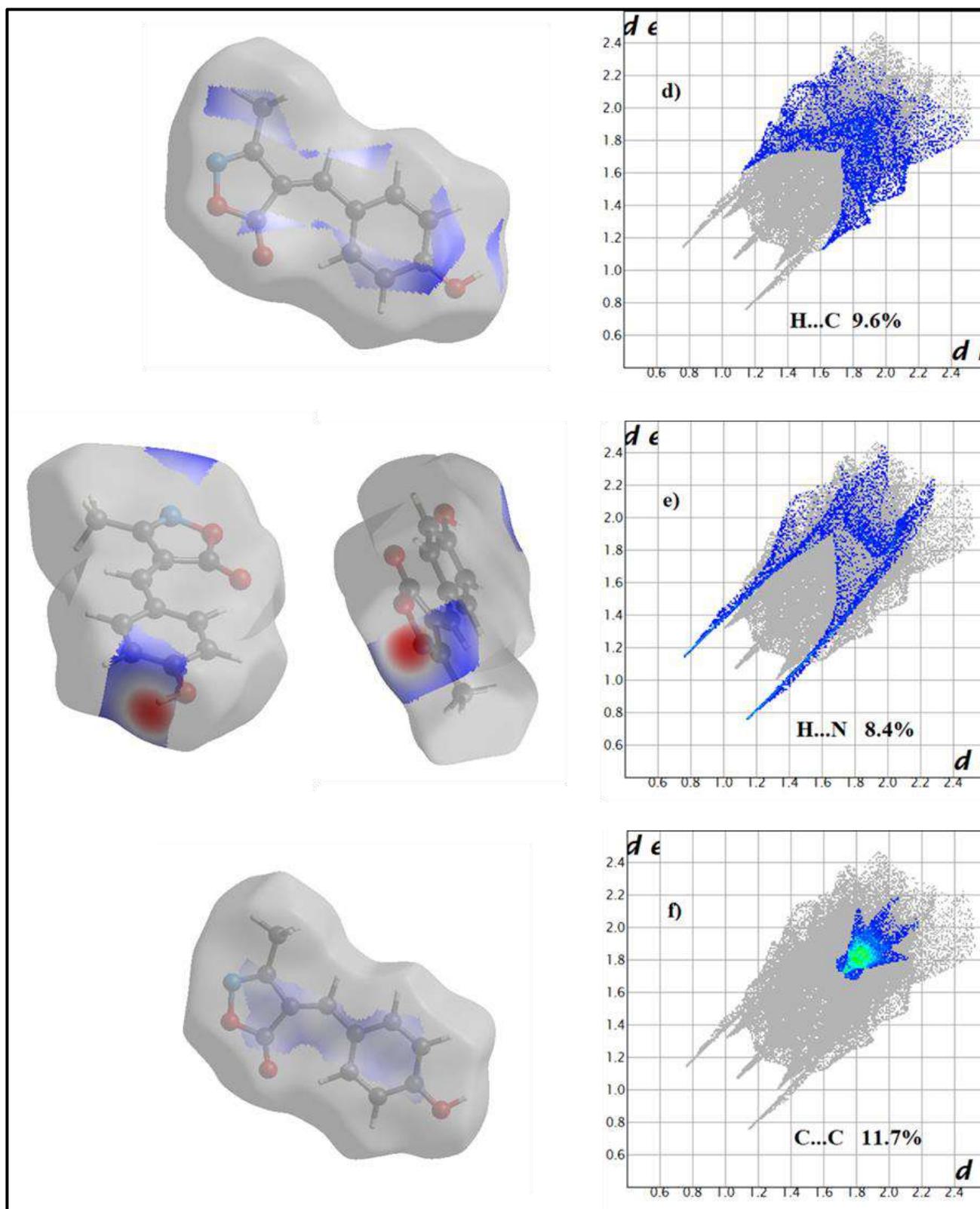


Figure 2. 12 .d-f : Empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure $C_{11}H_9O_3N$: H...C, H...N, C...C

2. 2. 3. Spectroscopie Raman et Infra-Rouge

2. 2. 3. 1. Spectroscopie Raman

Le spectre Raman du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one a été réalisé au sein du Laboratoire de Cristallographie, Université Frères Mentouri. Constantine 1.

A l'aide d'un spectromètre μ -Raman Bruker Senterra, équipé d'une source laser de 100 mW fonctionnant à $\lambda = 785$ nm et un réglage de l'ouverture d'environ 20×1000 μm , et dans la gamme de 3500 à 100 cm^{-1} est obtenu le spectre Raman qui est montré dans la figure 2. 13.

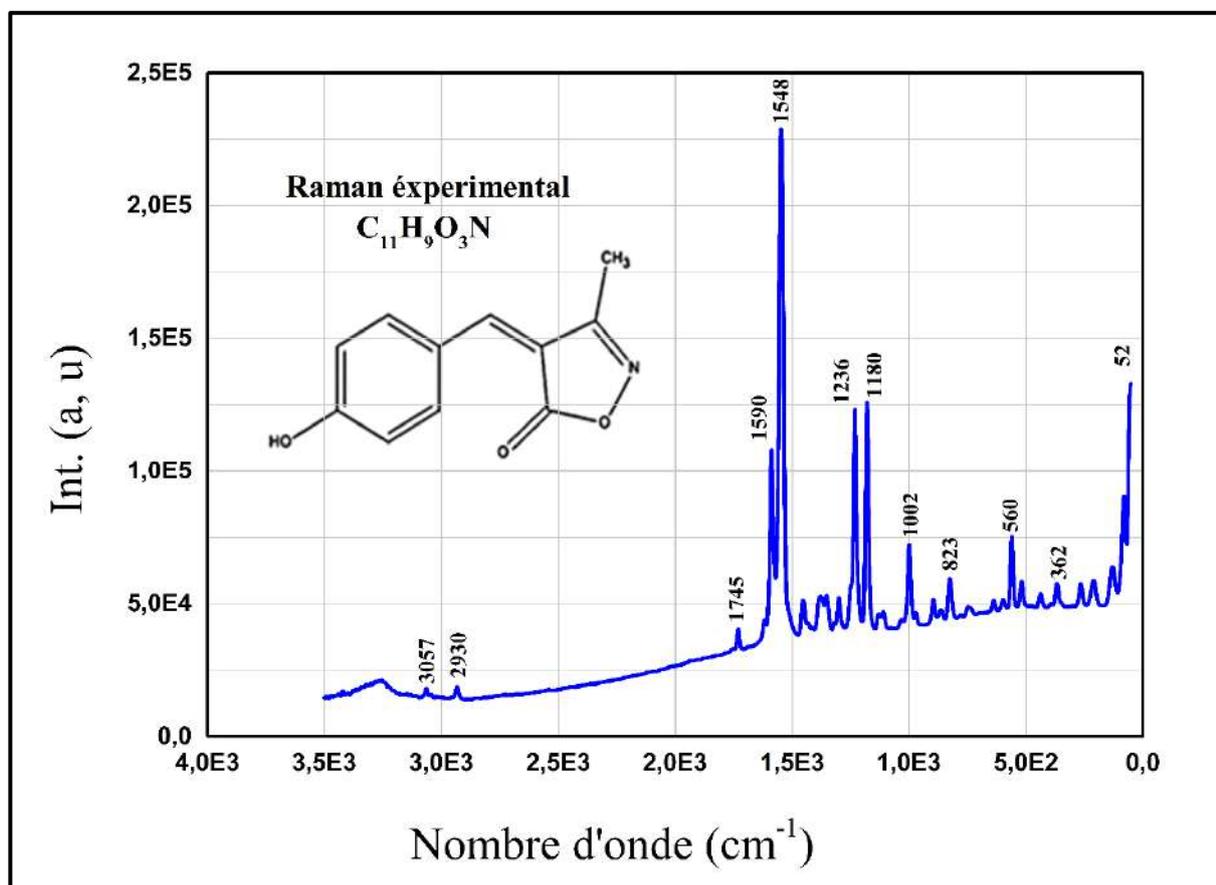


Figure 2. 13 : Illustration du spectre Raman du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one à 293 K.

2. 2. 3. 2. Spectroscopie Infra -Rouge

Le spectre FT-IR du composé (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one est enregistré sur le spectromètre Jasco (FT / IR-6300) au sein du Laboratoire de Cristallographie, Université Frères Mentouri. Constantine 1.

Les résultats de mesure sont faits dans la région $400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, à la température ambiante avec une résolution de $\pm 4.0\text{ cm}^{-1}$. Chaque bande est caractérisée par sa valeur de fréquence ν au maximum d'absorption. Le spectre FT-IR obtenu est illustré dans la figure 2. 14.

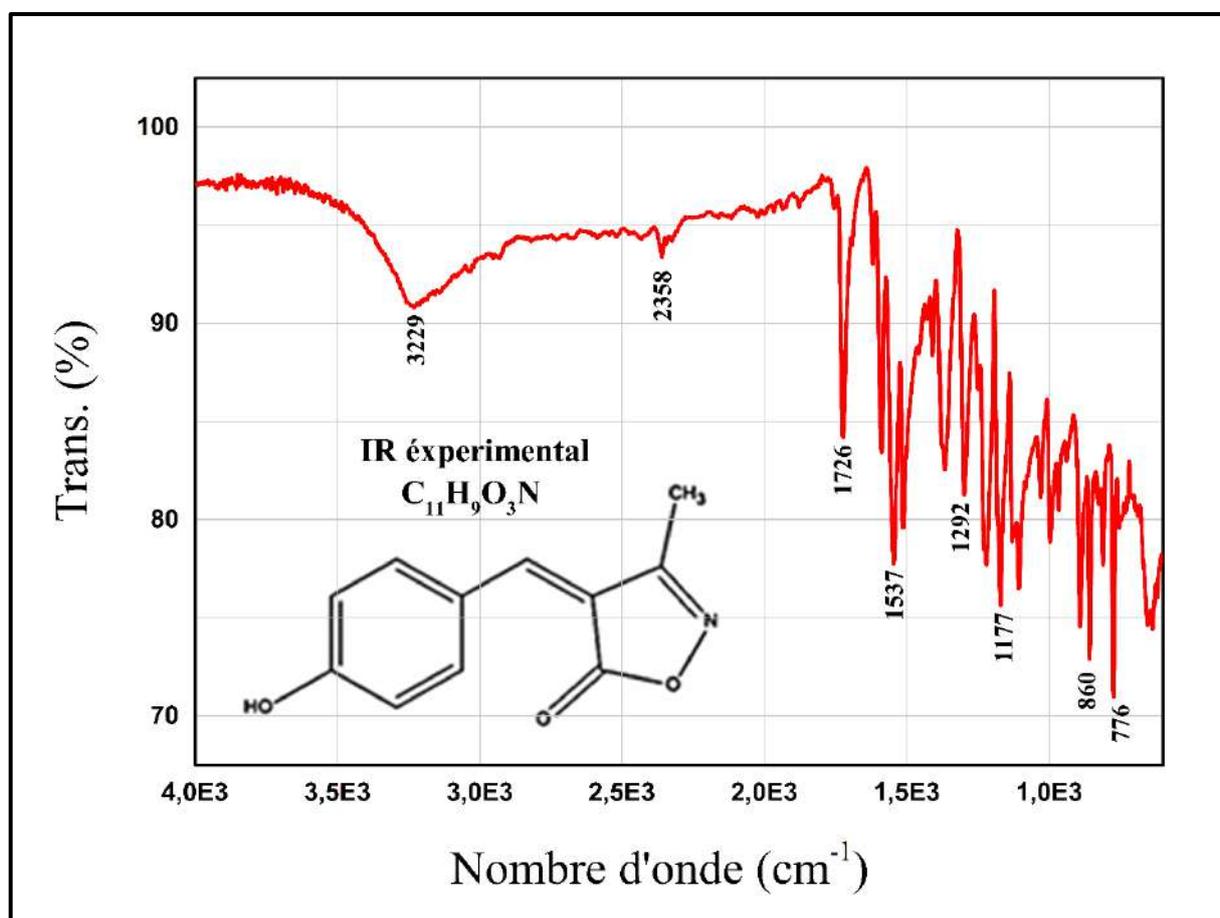


Figure 2. 14 : Illustration du spectre IR du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one à 293 K.

Les données brutes collectées à partir des spectromètres sont analysées par le logiciel Origin Pro 9.0 [19].

Cette étude spectroscopique (IR et Raman) permet de renseigner les divers types de mouvements de la molécule dans le cristal ainsi que les différents mouvements des atomes dans la molécule : chaque type de mouvement est caractérisé par une fréquence propre relative à chaque type de symétrie. L'exploitation de ces résultats sera détaillé dans la prochaine partie où seront entrepris des calculs des modes normaux à partir de la mécanique quantique pour identifier et attribuer chacun des mouvements de la molécule.

2. 3. Résultats théoriques

2. 3. 1. Conformation moléculaire

La structure cristalline du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) - one est obtenue à partir de la diffraction des rayons X à la température ambiante à partir d'un diffractomètre à quatre cercles . Le $C_{11}H_9O_3N$ cristallise dans le groupe d'espace $P2_1/c$ du système monoclinique, avec $Z=8$.

En parallèle à cette étude cristallographique, un calcul théorique de la mécanique quantique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est entrepris par deux codes de calcul théorique très connus : Logiciel Gaussian 09 et Logiciel VASP.

Les résultats de calcul théorique obtenus à partir de la DFT seront comparés aux résultats expérimentaux

2. 3. 1. 1. Optimisation de la conformation par Gaussian 09

Les calculs des conformations moléculaires du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one, ont été réalisées par la DFT à l'aide de la chaîne de programme Gaussian 09 [20] où la molécule est considérée isolée.

Avant de calculer numériquement les modes de vibrations d'un système moléculaire, il faut être sûr que sa géométrie correspond à un minimum d'énergie potentielle. La géométrie la plus stable correspond à l'énergie de formation la plus faible. Ceci implique que la géométrie du système soit optimisée avec la technique de calcul choisie, et peut donc être légèrement différente de la géométrie mesurée.

Le fichier de départ pour réaliser un calcul d'optimisation était en format MOL2 extrait du logiciel Mercury, l'affichage de la structure avant et après le calcul était possible à l'aide du programme GaussView 5.0 [21].

Dans notre cas, les calculs de conformations moléculaires du du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one, ont été faites à partir de la fonctionnelle B3LYP [22] avec le jeu des deux bases 6-311G [23] [24] et DGTZVP[25] [26], qui ont conduit à des conformations de symétrie C1 et Cs avec des énergies de formation minimales voisines tableau 2. 12.

La molécule optimisée est illustrée par le logiciel GaussView 5.0 est présentée dans la figure 2.15.

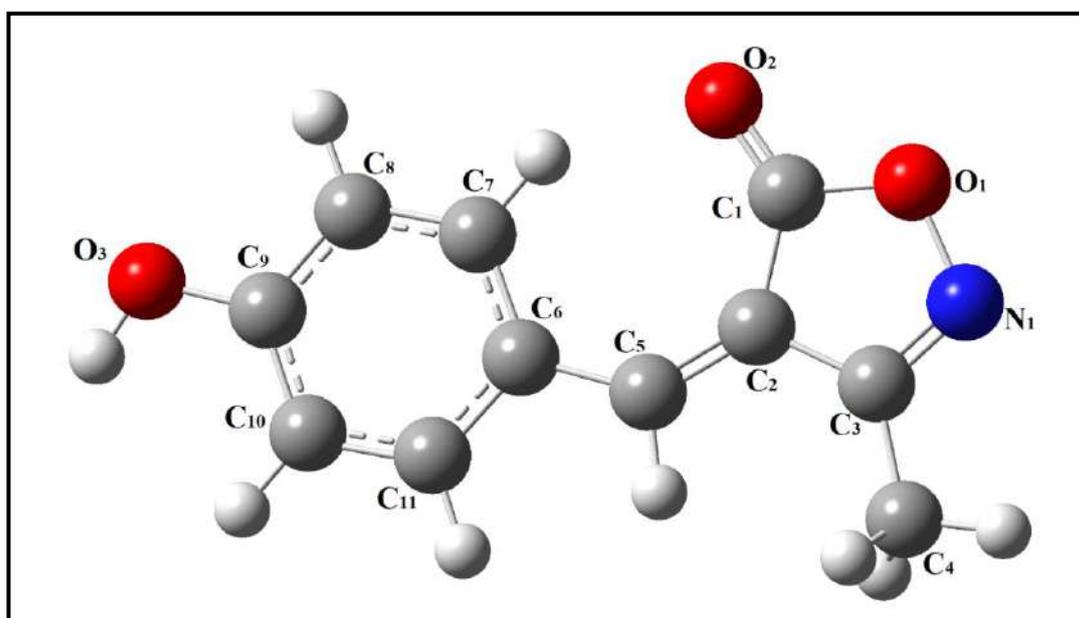


Figure 2. 15 : Conformation moléculaire de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ (symétrie Cs) obtenue à partir de la DFT (B3LYP/DGTZVP).

Les principaux résultats obtenus à partir de la méthode de calcul théorique B3LYP avec les deux jeux de base 6-311 G et DGDZVP pour la molécule isolée du $C_{11}H_9O_3N$ sont rassemblés dans les tableaux (2.10 et 2.11) .

Tableau 2. 10 : Longueurs de liaison (en Å) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ;6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire du C₁₁H₉O₃N.

C₁₁H₉O₃N					
Distances de liaison (Å)	B3LYP		Distances de liaison (Å)	B3LYP	
	6-311G	DGDZVP		6-311G	DGDZVP
C1-C2	1.472	1.483	C9-C10	1.400	1.405
C2-C3	1.460	1.456	C10-C11	1.386	1.387
C3-C4	1.494	1.498	C11-C6	1.420	1.420
C2-C5	1.367	1.369	O1-C1	1.407	1.377
C5-C6	1.445	1.448	O1-N1	1.487	1.430
C6-C7	1.418	1.416	O2-C1	1.232	1.216
C7-C8	1.387	1.389	O3-C9	1.383	1.364
C8-C9	1.401	1.405	N1-C3	1.307	1.297

Tableau 2. 11 : Angles de liaison (°) obtenus par la DFT avec la fonctionnelle (B3LYP ; 6-311G ; DGDZVP) pour la conformation moléculaire de C₁₁H₉O₃N.

C₁₁H₉O₃N					
Angles de liaison (°)	B3LYP		Angles de liaison (°)	B3LYP	
	6-311G	DGDZVP		6-311G	DGDZVP
C1-C2-C3	104.68	103.28	C2-C5-C6	134.25	134.21
C2-C3-N1	113.34	112.44	C5-C6-C7	116.75	116.85
C3-N1-O1	106.35	107.68	C6-C7-C8	121.66	121.78
N1-O1-C1	109.24	110.40	C7-C8-C9	119.25	119.37
O1-C1-C2	106.38	106.19	C8-C9-C10	120.43	120.02
O1-C1-O2	120.58	120.93	C9-C10-C11	120.23	120.32
O2-C1-C2	133.04	132.90	C10-C11-C6	120.70	120.84
C1-C2-C5	131.52	132.48	C11-C6-C7	117.72	117.67
C5-C2-C3	123.80	124.25	C11-C6-C5	125.52	125.48
C2-C3-C4	127.34	127.78	C8-C9-O3	122.71	122.64
C4-C3-N1	119.31	119.78	C10-C9-O3	116.86	117.34

Tableau 2. 12 : Energies de formation correspondant à chaque base utilisée dans les calculs.

C₉H₁₁O₃N						
Fonctionnelles/ Bases	Energie (eV)	Moment Dipolaire (Debye)	Symétrie	R²(%) (Accord des angles)	R²(%) (Accord des liaisons)	des
B3LYP/6-311G	-19181.713700	9.2159	C1	99.15	96.91	
B3LYP/DGTZVP	-19185.027675	8.4928	Cs	99.19	98.69	

En se basant sur les résultats fournis par le tableau 2. 12, on peut déduire que la conformation la plus stable du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one est celle qui a donné une valeur d'énergie minimale égale à -19185.027675 eV, une polarité égale à 8.4928 Debye, une symétrie Cs et un très bon accord R² (des angles et des liaisons) avec l'expérience, ce qui correspond à la base DGTZVP avec la fonctionnelle B3LYP.

Les angles de torsion du C₁₁H₉O₃N obtenus par la fonctionnelle B3LYP avec le jeu des deux bases 6-311G et DGDZVP sont rassemblés dans le tableau 2.13.

Tableau 2. 13 : Angles de torsion calculés par la B3LYP/DGTZVP

C₁₁H₉O₃N			
Angles de torsion (°)	B3LYP/ DGDZVP	Angles de torsion (°)	B3LYP/ DGDZVP
C1—O1—N1—C3	0	O1—N1—C3—C2	0
C1—C2—C5—C6	0	C7—C8—C9—C10	0
N1—O1—C1—O2	180	O1—N1—C3—C4	180
C2—C5—C6—C7	180	O3—C9—C10—C11	180
N1—O1—C1—C2	0	C5—C2—C3—N1	180
C2—C5—C6—C11	0	C8—C9—C10—C11	0
O2—C1—C2—C5	0	C1—C2—C3—N1	0
C11—C6—C7—C8	0	C9—C10—C11—C6	0
O1—C1—C2—C5	180	C5—C2—C3—C4	0
C5—C6—C7—C8	180	C7—C6—C11—C10	0
O2—C1—C2—C3	180	C1—C2—C3—C4	180
C6—C7—C8—C9	0	C5—C6—C11—C10	180
O1—C1—C2—C3	0	C3—C2—C5—C6	180
C7—C8—C9—O3	180		

Comme déjà mentionné dans le paragraphe précédent, le choix de la bonne fonctionnelle et la bonne base dans notre cas c'est la B3LYP/DGDZVP est fait à partir de la

valeur de l'énergie minimale de formation du système et de l'accord entre les mesures des longueurs et angles de liaison obtenues et comparées aux valeurs répertoriées dans la littérature.

Des différences concernant les longueurs de liaison du cycle benzénique ; par rapport à la littérature ; sont trouvées après analyse des résultats de calcul obtenus avec B3LYP/DGTZVP. Les différences les plus significatives sont d'environ 0.022 Å et 0.0211 Å et correspondent aux liaisons C₆-C₁₁ et C₉-C₁₀, en plus de la liaison C₁-C₂ du cycle isoxazolique où l'écart entre la valeur théorique et expérimentale est 0.0208 Å. Pour le reste des longueurs de liaisons les écarts sont de ± 0.01 Å.

La conformation B3LYP/DGTZVP utilisée montre que les valeurs des angles de liaison endocycliques du C₁₁H₉O₃N calculés par la DFT sont voisines de celles trouvées par la diffraction des rayons X avec des écarts $\pm < 1^\circ$. De légères différences dans les angles de liaison exocycliques sont remarquées autour de l'atome d'oxygène O₂. Ces différences sont trouvées aux angles O₁-C₁-O₂ et O₂-C₁-C₂ avec des écarts de 2.396° et 1.6605° respectivement par rapport à l'expérience.

Le calcul des angles de torsion par la DFT (tableau 2. 13) montre que la molécule isolée est parfaitement plane comme celle déjà observée à partir de la cristallographie. Il faut rappeler que les calculs DFT sont réalisés sur une molécule isolée.

2. 3. 1. 2. Optimisation par VASP

Au contraire du code Gaussian, VASP est un code périodique à onde plane, Il permet une résolution extrêmement rapide et précise de l'équation de Schrödinger pour des systèmes présentant un grand nombre d'atomes, grâce à l'utilisation des pseudo-potentiels spécifiques tels que PAW [27].

Notre cristal C₁₁H₉O₃N a subi un calcul théorique de relaxation (optimisation) et de fréquence par le code de calcul théorique VASP (Vienne Ab initio Simulation Package) [28, 29], où cette fois la périodicité du cristal est prise en compte.

Les calculs théoriques établis sur C₁₁H₉O₃N par le code VASP sont réalisés au niveau de laboratoire de Physique et Chimie Théorique (LPCT), IUT de Moselle-Est, Département de Chimie, Saint-Avold, France.

Pour lancer une relaxation par VASP, le choix des paramètres de calcul doit être optimal afin de minimiser l'énergie de formation donc l'obtention d'une conformation stable, et en plus de réduire le temps de calcul qui donne un cout de calcul réduit.

Les paramètres de calculs VASP choisis sont :

➤ ***Le maillage en points k : 111***

Par expérience, la relaxation VASP sur notre structure de $C_{11}H_9O_3N$ est établie en utilisant le maillage 111, qui permet en général d'avoir un temps raisonnable de calcul.

➤ ***L'énergie de coupure $E_{cut-off}$: 500***

En effet, cette énergie est fixée surtout par les atomes d'oxygène et de carbone présentant des énergies de coupure recommandées (de l'ordre de 400 eV [30]) plus élevées que pour les autres éléments considérés. L'évolution de l'énergie totale en fonction de l'énergie de coupure $E_{cut-off}$ d'un produit similaire à notre produit $C_{11}H_9O_3N$ a donné une énergie minimale de formation à 500 eV (le produit présenté dans le chapitre 3, montre une energie de formation minimale à $E_{cut-off} = 500$ eV).

➤ ***Le POTIM : 0.3***

Le POTIM = 0.3 a donné le minimum d'énergie de formation et du temps de relaxation pour des structures similaires.

➤ ***Les interactions de dispersion I_{vdW} : 12***

La relaxation d'une molécule tridimensionnelle via le code VASP prend en considération les interactions entre molécules telles que les interactions de van der Waals. L'évolution de l'énergie totale du le produit CHMA présentée dans le chapitre 3 en fonction de l'interaction de dispersion I_{vdW} a donné un minimum d'énergie à $I_{vdW}=12$.

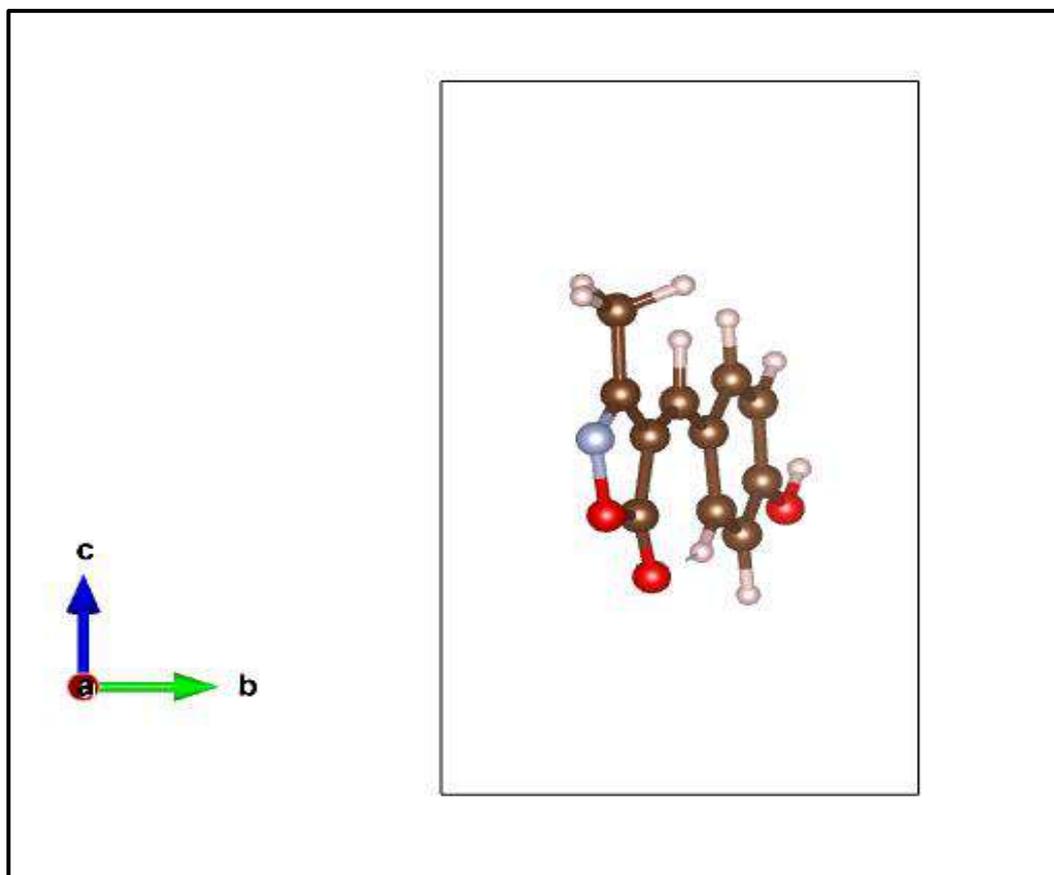
Où :

$I_{vdW}=12$ correspond à la méthode DFT-D3 [31, 32] avec Becke-Jonson damping.

Tableau 2. 14 : Les paramètres du calcul théorique VASP, l'énergie de formation et le temps du produit $C_{11}H_9O_3N$.

$C_9H_{11}O_3N$						
K points	$E_{cut-off}$	POTIM	I_{vdW}	Energie (eV)	Temps (h)	NSW
111	500	0.3	12	-1289.71669400	5.729	162

La relaxation de $C_{11}H_9O_3N$ utilisant ces paramètres a conduit à une structure relaxée illustrée suivant les axes a , b et c dans la figure 2. 16, utilisant le logiciel VESTA [33]. Les paramètres de la structure relaxée sont présentés dans les tableaux 2. 15, 2. 16, 2. 17 et 2. 18.



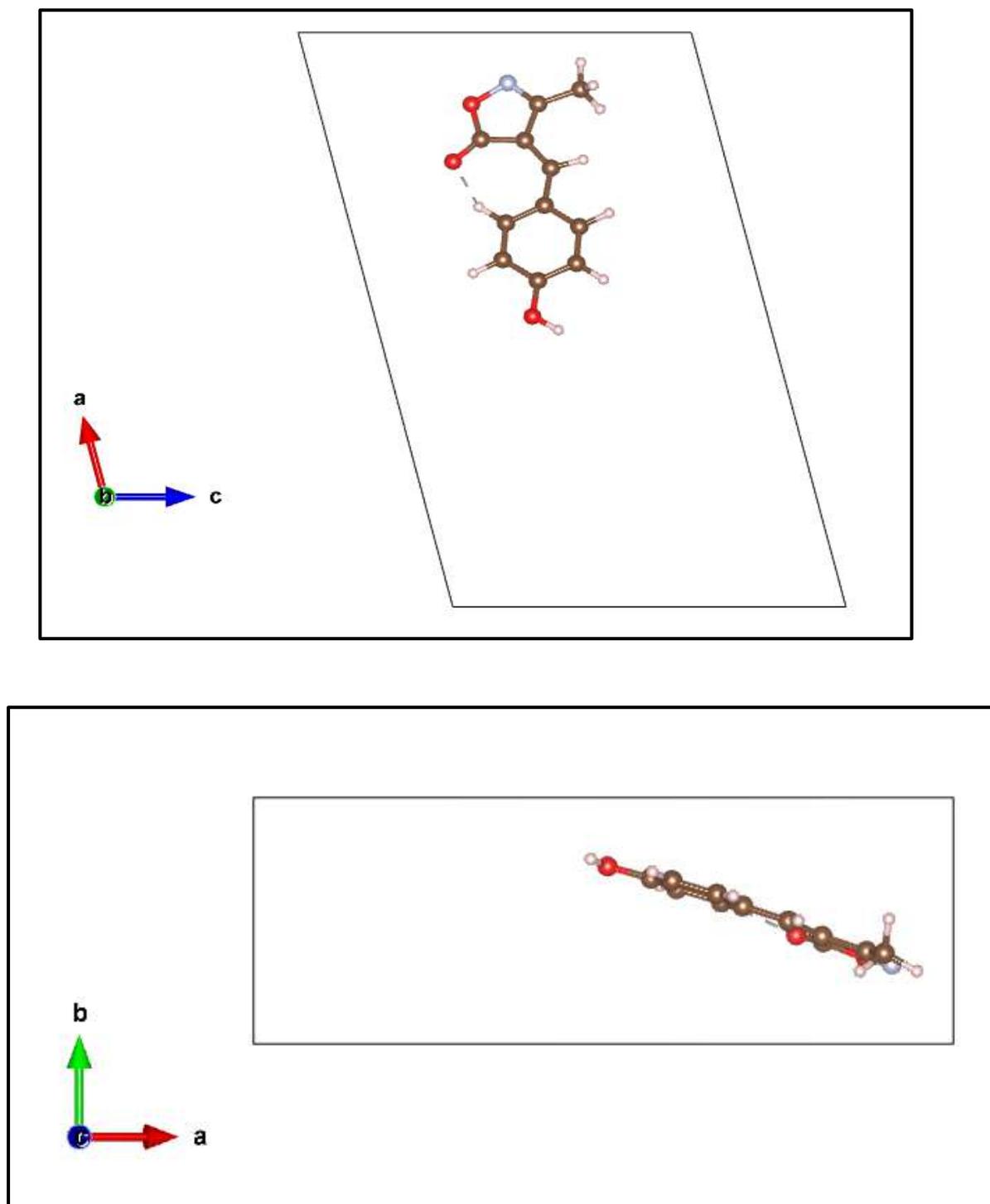


Figure 2. 16 : Conformation moléculaire de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ relaxée par VASP, illustrée par le logiciel VESTA selon les axes a , b et c .

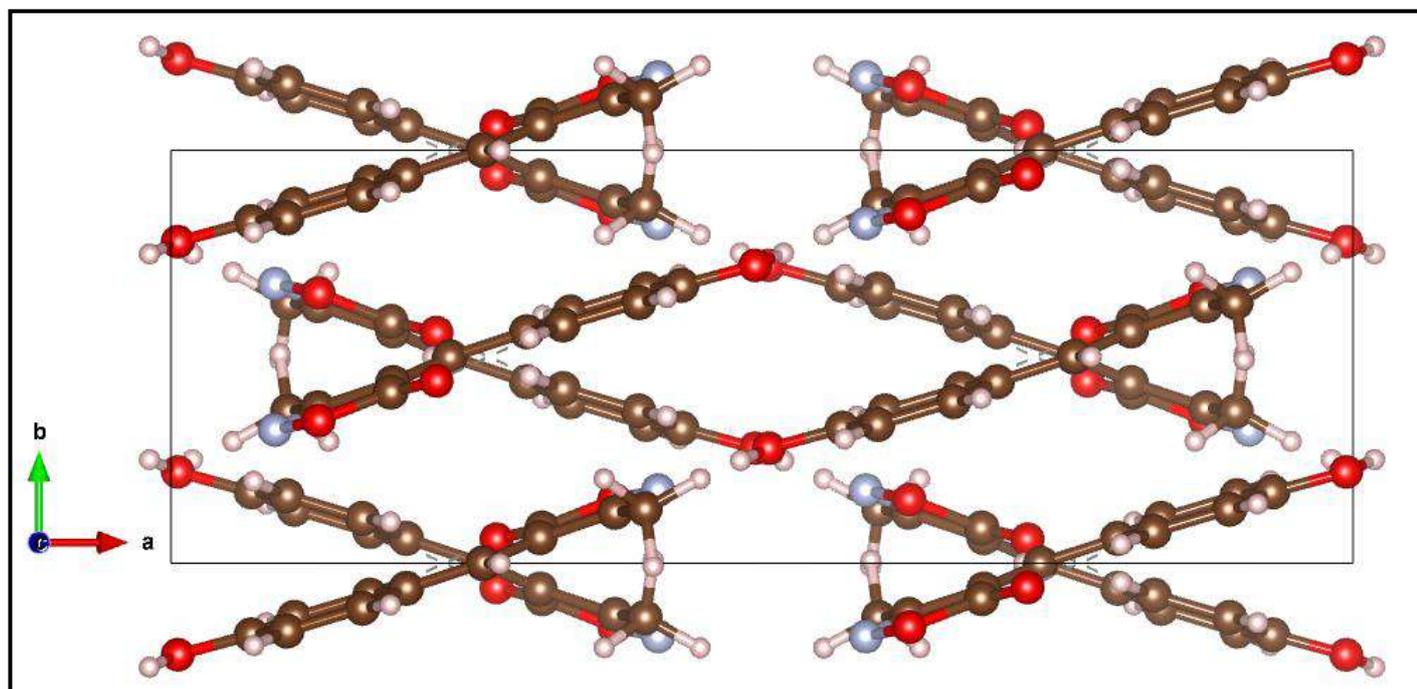


Figure 2. 17 : Empilement de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ relaxé par VASP suivant l'axe c.

Tableau 2. 15 : Paramètres de la structure $C_{11}H_9O_3N$ relaxée : longueurs de liaison calculées par VASP.

$C_{11}H_9O_3N$			
VASP/ $I_{vdw}=12$			
Distances de liaison	Valeurs (Å)	Distances de liaison	Valeurs (Å)
C1-C2	1.461	O2-C1	1.229
C2-C3	1.446	O3-C9	1.339
C3-C4	1.487	N1-C3	1.307
C2-C5	1.385	C4-H4A	1.096
C5-C6	1.426	C4-H4B	1.097
C6-C7	1.423	C4-H4C	1.098
C7-C8	1.3810	C5-H5	1.095
C8-C9	1.412	C7-H7	1.090
C9-C10	1.412	C8-H8	1.090
C10-C11	1.377	O3-H3O	1.006
C11-C6	1.422	C10-H10	1.092
O1-C1	1.387	C11-H11	1.087
O1-N1	1.432		

Tableau 2. 16 : Paramètres de la structure C₁₁H₉O₃N relaxée : Angles de liaison calculés par VASP.

C ₁₁ H ₉ O ₃ N			
VASP/ I _{vdw} =12			
Angles de liaison	Valeurs (°)	Angles de liaison	Valeurs (°)
C1-C2-C3	104.15	C8-C9-O3	123.36
C2-C3-N1	112.07	C10-C9-O3	116.99
C3-N1-O1	107.61	C3-C4-H4A	109.85
N1-O1-C1	109.54	C3-C4-H4B	111.47
O1-C1-C2	106.62	C3-C4-H4C	110.13
O1-C1-O2	118.43	H4A-C4-H4C	108.96
O2-C1-C2	134.94	H4A-C4-H4B	108.97
C1-C2-C5	132.11	H4B-C4-H4C	107.40
C5-C2-C3	123.74	C2-C5-H5	114.11
C2-C3-C4	127.71	C6-C5-H5	113.17
C4-C3-N1	120.22	C6-C7-H7	118.25
C2-C5-C6	132.71	C8-C7-H7	120.16
C5-C6-C7	117.26	C7-C8-H8	120.91
C6-C7-C8	121.59	C9-C8-H8	119.39
C7-C8-C9	119.69	C9-O3-H3O	114.34
C8-C9-C10	119.64	C9-C10-H10	118.43
C9-C10-C11	120.31	C11-C10-H10	121.26
C10-C11-C6	121.17	C10-C11-H11	119.96
C11-C6-C7	117.52	C6-C11-H11	118.87
C11-C6-C5	125.22		

Tableau 2. 17 : Paramètres de la structure C₁₁H₉O₃N relaxée : angles de torsion calculés par VASP.

C ₁₁ H ₉ O ₃ N			
VASP/ I _{vdw} =12			
Angles de torsion	Valeurs (°)	Angles de torsion	Valeurs (°)
C1—O1—N1—C3	0.26	O1—N1—C3—C2	0.08
C1—C2—C5—C6	0.60	C7—C8—C9—C10	1.91
N1—O1—C1—O2	179.55	O1—N1—C3—C4	179.85
C2—C5—C6—C7	177.86	O3—C9—C10—C11	178.84

CHAPITRE 2 : ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) - ONE

N1—O1—C1—C2	0.32	C5—C2—C3—N1	179.26
C2—C5—C6—C11	2.10	C8—C9—C10—C11	1.56
O2—C1—C2—C5	0.55	C1—C2—C3—N1	0.11
C11—C6—C7—C8	2.04	C9—C10—C11—C6	0.64
O1—C1—C2—C5	179.30	C5—C2—C3—C4	0.49
C5—C6—C7—C8	177.92	C7—C6—C11—C10	2.40
O2—C1—C2—C3	179.58	C1—C2—C3—C4	179.63
C6—C7—C8—C9	0.09	C5—C6—C11—C10	177.56
O1—C1—C2—C3	0.27	C3—C2—C5—C6	178.28
C7—C8—C9—O3	178.51		

Tableau 2. 18 : Paramètres de la structure C₁₁H₉O₃N relaxée : interactions intra-intermoléculaire calculées par VASP.

C ₁₁ H ₉ O ₃ N	
VASP/ I _{vdw} =12	
Interactions	Valeurs (Å)
O3-H3...O1 ⁱ	2.3198
O3-H3...N1 ⁱ	1.7629
C5-H5...O2 ⁱⁱ	2.23781
C7-H7...O2 ⁱⁱ	2.30172
O3...O1	2.88472
O3...N1	2.69579
C11-H11...O2	1.98393
C5-H5...C4	2.69728
H5...H7	2.21703
C11-H11...C1	2.6027
O2...C11	2.97394

2. 3. 2. Comparaison entre résultats expérimentaux et théoriques.

Nous avons utilisé les méthodes de chimie quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour estimer la géométrie calculée via les deux codes de calcul utilisée (VASP, Gaussian 09) et la géométrie obtenue par la diffraction des rayons X sur monocristal.

Les paramètres géométriques trouvés par les calculs théoriques et les résultats de la diffraction des rayons X sont rassemblés dans les (Tableaux 2.19, 2.20, 2. 21 et 2. 22).

Tableau 2. 19 : Longueurs de liaison en (Å) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C₁₁H₉O₃N.

(C ₁₁ H ₉ O ₃ N)							
	Exp. DRX	B3LYP DGDZVP	VASP		Exp. DRX	B3LYP DGDZVP	VASP
Liaisons	Valeurs (Å)			Liaisons	Valeurs (Å)		
C ₁ —C ₂	1.462(2)	1.483	1.461	C ₇ —C ₈	1.373(2)	1.389	1.381
C ₂ —C ₃	1.445(2)	1.457	1.446	C ₈ —C ₉	1.389(2)	1.405	1.412
C ₃ —N ₁	1.286 (19)	1.297	1.307	C ₉ —C ₁₀	1.384(2)	1.405	1.412
O ₁ —N ₁	1.443(15)	1.430	1.432	C ₁₀ —C ₁₁	1.368(2)	1.387	1.377
O ₁ —C ₁	1.366 (19)	1.377	1.3868	C ₁₁ —C ₆	1.405 (19)	1.420	1.422
C ₂ —C ₅	1.357(2)	1.369	1.385	C ₃ —C ₄	1.489(2)	1.498	1.487
C ₅ —C ₆	1.437 (19)	1.448	1.426	O ₂ —C ₁	1.205 (18)	1.216	1.229
C ₆ —C ₇	1.401(2)	1.416	1.423	O ₃ —C ₉	1.342(18)	1.364	1.339

Tableau 2. 20 : Angles de liaison en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C₁₁H₉O₃N.

C ₁₁ H ₉ O ₃ N							
	Exp. DRX	B3LYP DGDZVP	VASP		Exp. DRX	B3LYP DGDZVP	VASP
Angles de liaison	Valeurs (°)			Angles de liaison	Valeurs (°)		
C1-C2-C3	103.46(13)	103.277	104.148	C2-C5-C6	133.54(13)	134.213	132.709
C2-C3-N1	112.79(13)	112.445	112.071	C5-C6-C7	117.34(13)	116.848	117.259
C3-N1-O1	107.22(11)	107.683	107.609	C6-C7-C8	121.68(13)	121.777	121.590
N1-O1-C1	109.59(11)	110.400	109.547	C7-C8-C9	119.66(14)	119.371	119.694
O1-C1-C2	106.93(12)	106.194	106.625	C8-C9-C10	119.75(14)	120.017	119.645
O1-C1-O2	118.53(14)	120.926	118.430	C9-C10-C11	120.49(14)	120.325	120.309
O2-C1-C2	134.54(15)	132.879	134.945	C10-C11-C6	121.12(14)	120.843	121.175
C1-C2-C5	131.96(13)	132.476	132.110	C11-C6-C7	117.27(13)	117.667	117.525
C5-C2-C3	124.58(13)	124.246	123.736	C11-C6-C5	125.39(13)	125.485	125.217
C2-C3-C4	127.50(14)	127.777	127.709	C8-C9-O3	122.99(14)	122.643	123.365
C4-C3-N1	119.70(14)	119.777	120.219	C10-C9-O3	117.26(14)	117.340	116.989

Tableau 2. 21 : Angles de torsion en (°) calculées (DFT et VASP) et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C₁₁H₉O₃N .

Angle de torsion	C ₁₁ H ₉ O ₃ N		
	R expérimentale	B3LYP/ DGTZVP	VASP
	Valeurs (°)		
C1—O1—N1—C3	0.71	0	0.26
C1—C2—C5—C6	0.4	0	0.60
N1—O1—C1—O2	178.29	180	179.56
C2—C5—C6—C7	176.83	180	177.86
N1—O1—C1—C2	1.37	0	0.32
C2—C5—C6—C11	4	0	2.10
O2—C1—C2—C5	1.7	0	0.55
C11—C6—C7—C8	1.6	0	2.04
O1—C1—C2—C5	178.74	180	179.30
C5—C6—C7—C8	179.15	180	177.92
O2—C1—C2—C3	178.13	180	179.58
C6—C7—C8—C9	0.2	0	0.09
O1—C1—C2—C3	1.45	0	0.27
C7—C8—C9—O3	179.9	180	178.51
O1—N1—C3—C2	0.28	0	0.08
C7—C8—C9—C10	1	0	1.91
O1—N1—C3—C4	178.93	180	179.85
O3—C9—C10—C11	179.9	180	178.84
C5—C2—C3—N1	179.09	180	179.26
C8—C9—C10—C11	0.7	0	1.56
C1—C2—C3—N1	1.08	0	0.12
C9—C10—C11—C6	0.7	0	0.64
C5—C2—C3—C4	1.8	0	0.49
C7—C6—C11—C10	1.8	0	2.40
C1—C2—C3—C4	178.06	180	179.64
C5—C6—C11—C10	178.97	180	177.56
C3—C2—C5—C6	179.81	180	178.28

Tableau 2. 22 : Interactions en (Å) calculées par le VASP et celles obtenues par la diffraction des rayons X du C₁₁H₉O₃N .

Interactions D-H...A	C ₁₁ H ₉ O ₃ N	
	DRX	VASP
O3-H3...O1 ⁱ	2.410	2.320
O3-H3...N1 ⁱ	2.000	1.763
C5-H5...O2 ⁱⁱ	2.470	2.238
C7-H7...O2 ⁱⁱ	2.550	2.302
O3...O1	2.910	2.885
O3...N1	2.797	2.696
C11-H11...O2	2.150	1.984
C5-H5...C4	2.721	2.697
H5...H7	2.259	2.217
C11-H11...C1	2.718	2.603
O2...C11	2.985	2.974

Une comparaison des paramètres de structure basée sur l'étude de corrélation linéaire entre les résultats expérimentaux et théoriques a conduit à des coefficients de corrélation proche entre les deux méthodes.

Les courbes de corrélation obtenues en utilisant la méthode des moindres carrés ; sont présentées dans les figures : 2. 18, 2. 19, 2. 20 et 2. 21.

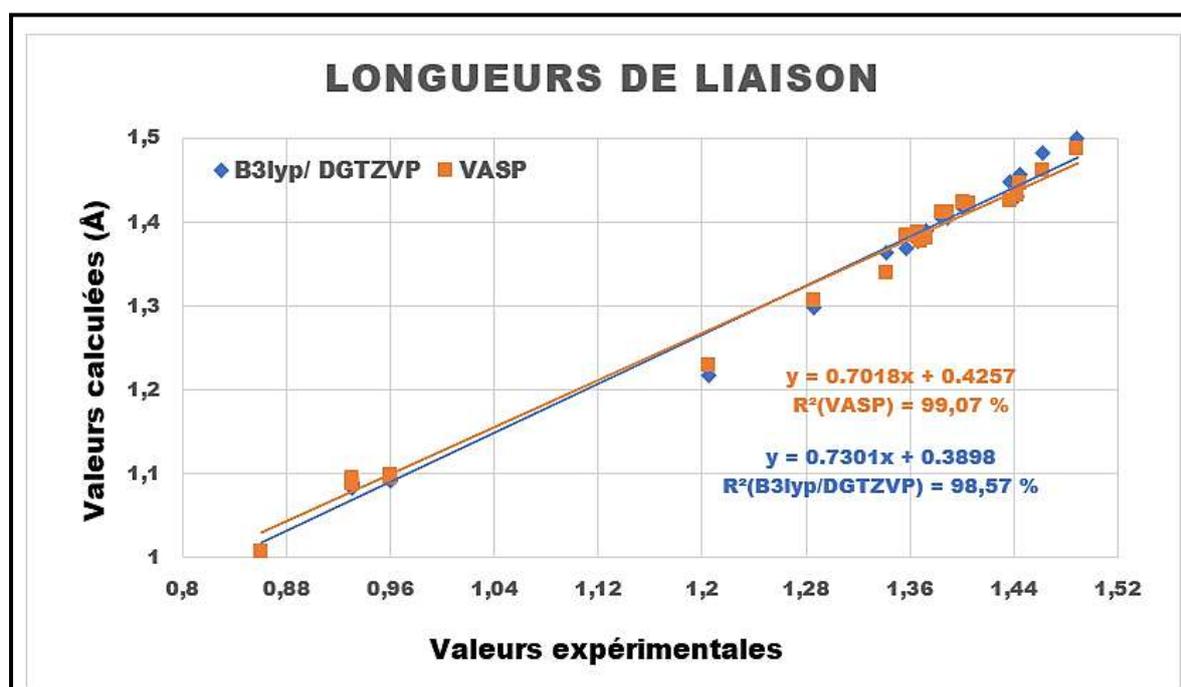


Figure 2. 18 : Courbe de corrélation R² des longueurs de liaison DFT /expérience du C₁₁H₉O₃N.

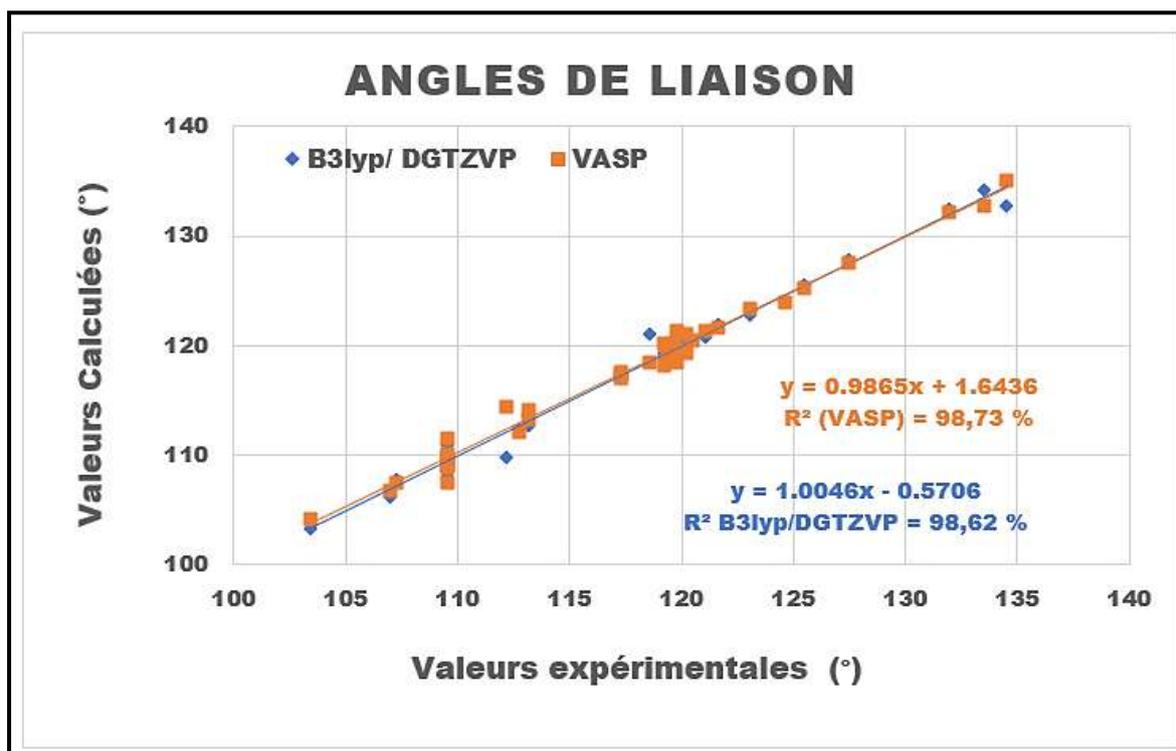


Figure 2. 19 : Courbe de corrélation R^2 des angles de liaison DFT /expérience du $C_{11}H_9O_3N$.

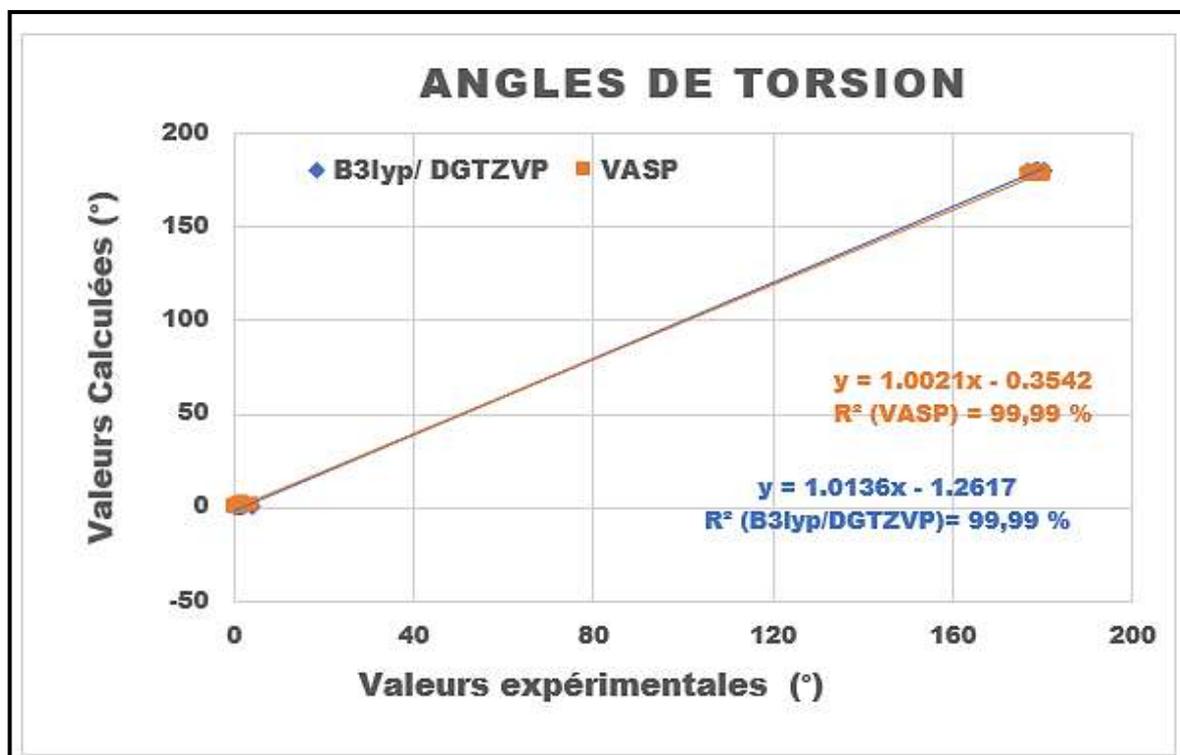


Figure 2. 20 : Courbe de corrélation R^2 des angles de torsion DFT /expérience du $C_{11}H_9O_3N$.

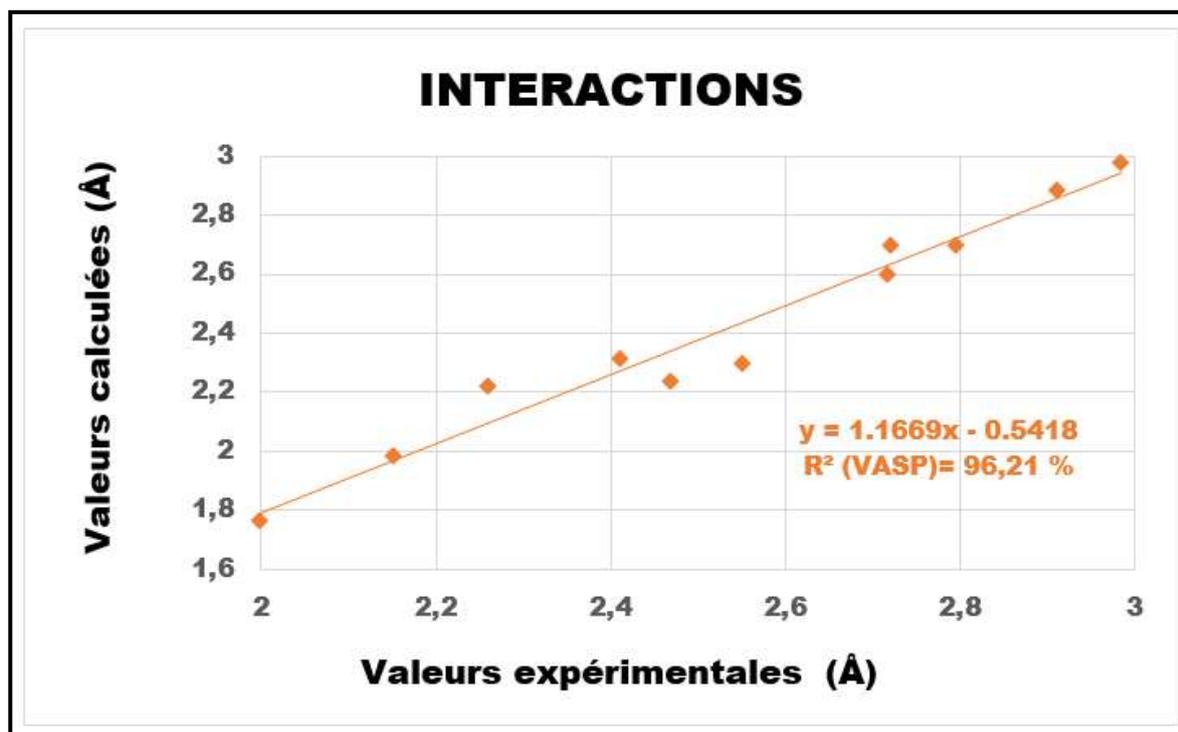


Figure 2. 21 : Courbe de corrélation R^2 des interactions intra-intermoléculaire VASP /expérience du $C_{11}H_9O_3N$.

La courbe illustrée dans la figure 2. 18 représente les corrélations linéaires entre les longueurs de liaison expérimentales et théoriques.

La courbe en bleu montre la corrélation linéaire des longueurs de liaison expérimentales en fonction des valeurs données par la méthode B3LYP/DGTZVP qui donne la valeur de corrélation $R^2=98.57\%$. La courbe orange représente la corrélation linéaire des longueurs de liaison expérimentales en fonction des valeurs obtenues par le code VASP, où la valeur de corrélation dans ce cas est $R^2= 99.07 \%$.

La figure 2. 19, représente les corrélations linéaires entre les angles de liaison expérimentales et théoriques. La courbe bleue désigne la corrélation des valeurs des angles expérimentale en fonction de valeurs fournis par la B3LYP/DGTZVP où cette valeur de corrélation $R^2 = 98.62\%$.

La corrélation des valeurs des angles expérimentales en fonction de valeurs fournis par VASP est représentée par la courbe orange, où la valeur de corrélation $R^2 = 98.73\%$.

La figure 2. 20, représente les corrélations linéaires entre les angles de torsion expérimentales et théoriques. Les deux courbes bleue et orange indiquent une valeur de corrélation identique $R^2 = 99.99 \%$.

La figure 2. 21, illustre la courbe de corrélations linéaires entre interactions intra et intermoléculaires expérimentales et théorique (résultats fournis par le VASP uniquement). La corrélation des interactions est $R^2 = 96.21 \%$.

Donc dans tous les cas, la corrélation entre les valeurs expérimentales et les valeurs déduites à partir des calculs du VASP sont très proches et sont nettement meilleures de celles trouvées à partir de la méthode B3LYP/DGTZVP dont les hypothèses de départ concernent uniquement la molécule isolée.

2. 3. 3. Détermination des modes internes de la spectroscopie IR, Raman.

Nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP et la base DGDZVP d'une part, et la molécule relaxée au niveau du calcul établis par le VASP d'autre part pour déterminer les 3n-6 modes normaux de vibration du $C_9H_{11}NO_3$. Chaque type de mouvement est caractérisé par une fréquence propre.

Parmi les 66 modes de vibration, 38 modes sont actifs dans IR et Raman, 6 sont actifs uniquement en Raman, 9 sont actifs uniquement en IR, les 13 autres ne sont pas actifs. Les figures 2. 22 et 2. 23 représentent les spectres IR et RAMAN expérimentaux et théoriques obtenus à partir de la mécanique quantique à l'aide de logiciel Gaussian 09 par la B3LYP/DGDTVP.

Chaque fréquence expérimentale est généralement retrouvée dans le calcul des fréquences théorique généré par VASP et Gaussian 09. Les modes internes de vibration de la molécule relatif à chaque niveau de fréquence actif est déterminé et comparé avec les deux méthodes de calculs utilisé (VASP et Gaussian 09). Aucune différence dans les assignements des modes actifs n'est trouvée, cela nous a conduit à résumer les fréquences Raman et IR dans le tableau 2. 23 résume les modes actifs en Raman et IR respectivement avec l'assignement de chaque mouvement de vibration correspondant à chaque fréquence. L'assignement est fait en s'aidant du logiciel GaussView 5.0.

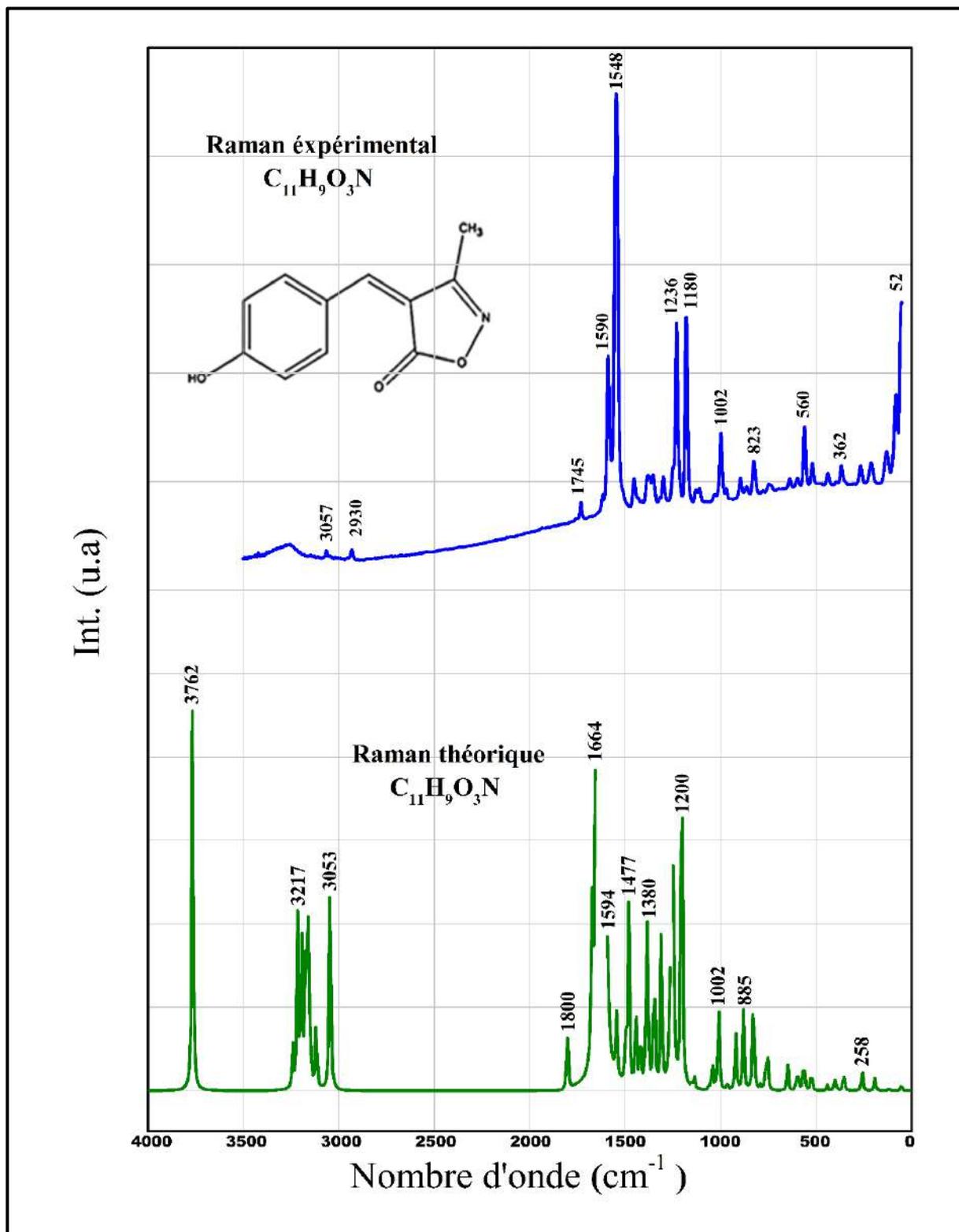


Figure 2. 22 : Comparaison du spectre Raman expérimental du $C_{11}H_9O_3N$ avec le spectre calculé par la DFT.

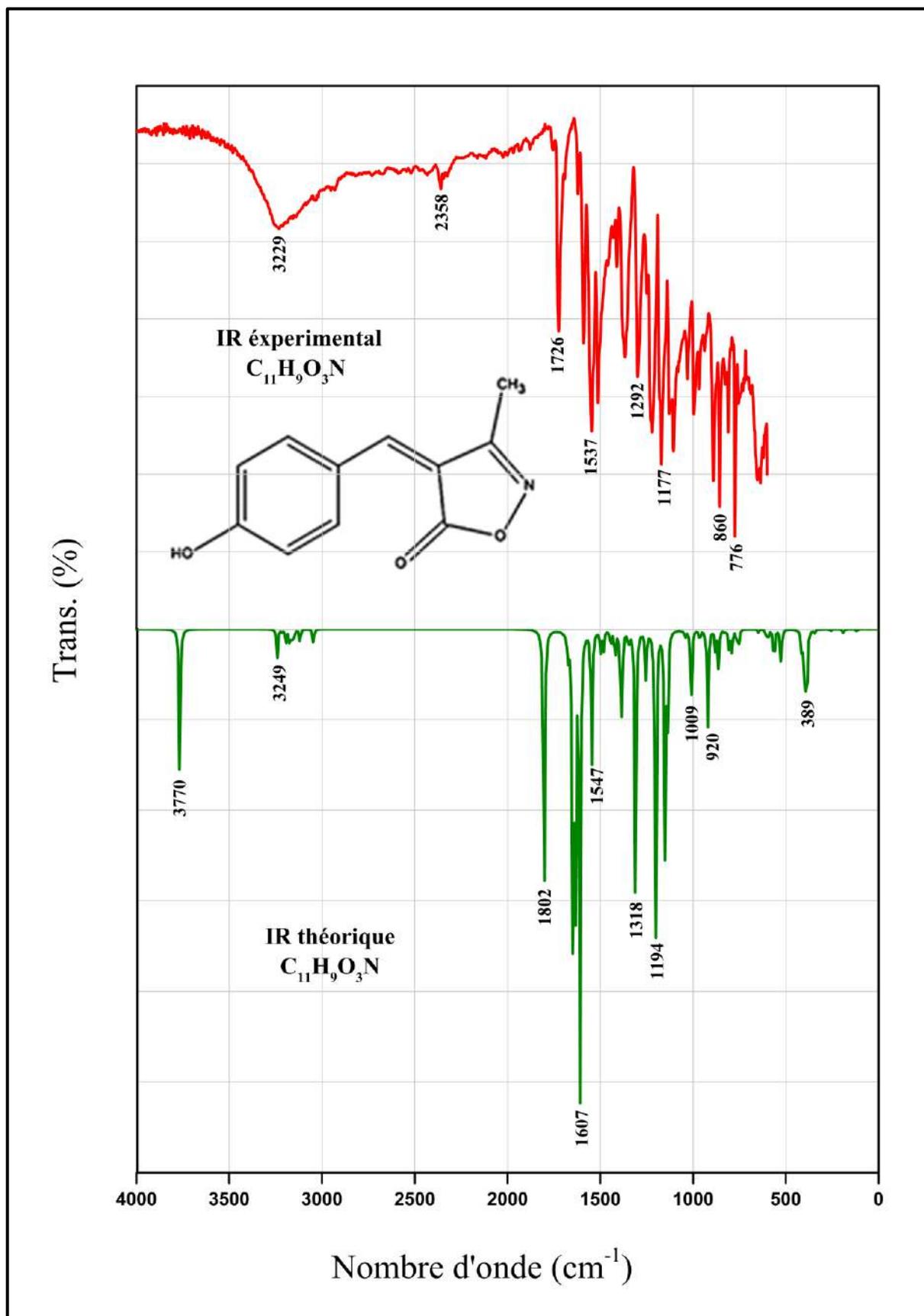


Figure 2. 23 : Comparaison du spectre IR expérimental du $C_{11}H_9O_3N$ avec le spectre calculé par la DFT.

Tableau 2. 23 : Attribution des modes internes des fréquences (IR et Raman) calculées à partir de la DFT (B3LYP /DGDZVPG et VASP) et observées.

N°	DFT			Expérimentale		Mode de vibration
	Fréquences	Intensité		Fréquences		
		IR	Raman	IR	Raman	
1	A" 52.22	0.0819	2.008	52		Rings twisting τ
2	A" 53.78	0.0709	0.2283			Rings twisting τ
3	A" 113.25	0.2994	0.1312			Rings twisting τ
4	A' 117.41	2.0386	0.6681	129		C-C bending $\delta(\text{C-C})$
5	A" 176.18	0.295	0.2164			CH ₃ rocking $\rho(\text{CH}_3)$
6	A" 186.67					C-C _{ring} wagging $\pi(\text{C-C}_{\text{ring}})+ \text{C-CH}_3$ wagging $\pi(\text{C-CH}_3)+ \text{C-O}$ wagging $\pi(\text{C-O})$
		0.877	2.008			
7	A' 192.4	2.8254	3.749	209		C-C _{ring} rocking $\rho(\text{C-C}_{\text{ring}})+ \text{C-CH}_3$ rocking $\rho(\text{C-CH}_3)$
8	A' 258.32	0.0819	7.5302	265		C-C _{ring} rocking $\rho(\text{C-C}_{\text{ring}})+ \text{C-CH}_3$ rocking $\rho(\text{C-CH}_3)$
9	A" 298.39	0.1592	0.0233			C-C _{ring} wagging $\pi(\text{C-C}_{\text{ring}})$
10	A" 344.74	2.4694	0.2434			Rings wagging π
11	A' 355.1	0.3875	6.6187	362		C-C _{ring} rocking $\rho(\text{C-C}_{\text{ring}})+ \text{C-CH}_3$ rocking $\rho(\text{C-CH}_3)+(\text{C-C})_{\text{ring}}$ stretching $\nu(\text{C-C})_{\text{ring}}$
12	A" 388.15	84.4321	0.7691			(C-C) _{ring} wagging $\pi(\text{C-C})_{\text{ring}} + \text{O-H}$ wagging $\pi(\text{O-H})$
13	A" 401.79	38.6466	3.9598			(C-C) _{ring} wagging $\pi(\text{C-C})_{\text{ring}} + \text{O-H}$ wagging $\pi(\text{O-H})$
14	A' 414.8	16.4725	0.123			C-O rocking $\rho(\text{C-O})+(\text{C-C})_{\text{ring}}$ rocking $\rho(\text{C-C})_{\text{ring}}$
15	A" 441.4	0.0096	1.9728	436		Rings wagging $\pi+$ (C-C _{ring}) wagging $\pi(\text{C-C}_{\text{ring}} \text{ C-C}_{\text{ring}})$

CHAPITRE 2 : ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) - ONE

16	A'	523.78	13.2832	6.9962		519	(C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring}
17	A''	527.81	18.8352	0.6816			Rings wagging π
18	A'	563.98	33.7725	12.7673		560	(C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring} + (C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)
19	A'	595.93	10.371	8.4258		597	(C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring} + (C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)
20	A''	608.88	3.3526	0.9023			Rings wagging π
21	A'	648.92	2.91	9.2014	635	637	(C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring}
22	A''	738.01	0.103	0.1387		745	(C-C) _{ring} wagging π (C-C) _{ring}
23	A'	752.57	10.4131	10.39			Rings stretching ν + (C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring}
24	A'	763.72	13.0428	11.3347	776		Ring stretching ν
25	A''	790.31	20.2758	1.6868			Rings wagging π
26	A''	805.95	19.1351	0.0177	812		C-H wagging π (C-H)
27	A'	828.49	2.8119	47.4831		823	Rings stretching ν
28	A''	863.06	31.8691	0.0442	860	864	C-H wagging π (C-H)
29	A'	879.96	15.6859	28.6724		895	Rings stretching ν
30	A'	920.12	77.3542	20.1998			Rings stretching ν
31	A''	932.62	4.695	1.0871			C-H wagging π (C-H)
32	A''	964.17	10.021	3.0486	967		C-H wagging π (C-H)
33	A'	1010.35	69.6544	38.9981		1002	Ring stretching ν + CH ₃ rocking ρ (CH ₃)
34	A''	1016.52	1.0027	0.0285			C-H wagging π (C-H)
35	A'	1025.04	0.1399	0.5519	1028		Rings stretching ν
36	A'	1042.51	6.9106	11.9462			Rings stretching ν
37	A''	1061.8	0.5474	1.2343			CH ₃ wagging π (CH ₃)
38	A'	1137.81	86.2866	5.1273		1128	Rings stretching ν
39	A'	1152.1	176.171	1.2041			Rings stretching ν
40	A'	1201.25	228.77	44.5114	1177	1180	(C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring} + (O-H, C-H) bending δ (O-H, C-H)
41	A'	1204.3	77.7998	136.8871			O-H, C-H) bending δ (O-H, C-H)
42	A'	1254.47	43.0383	312.2781		1236	rings stretching ν + (C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)

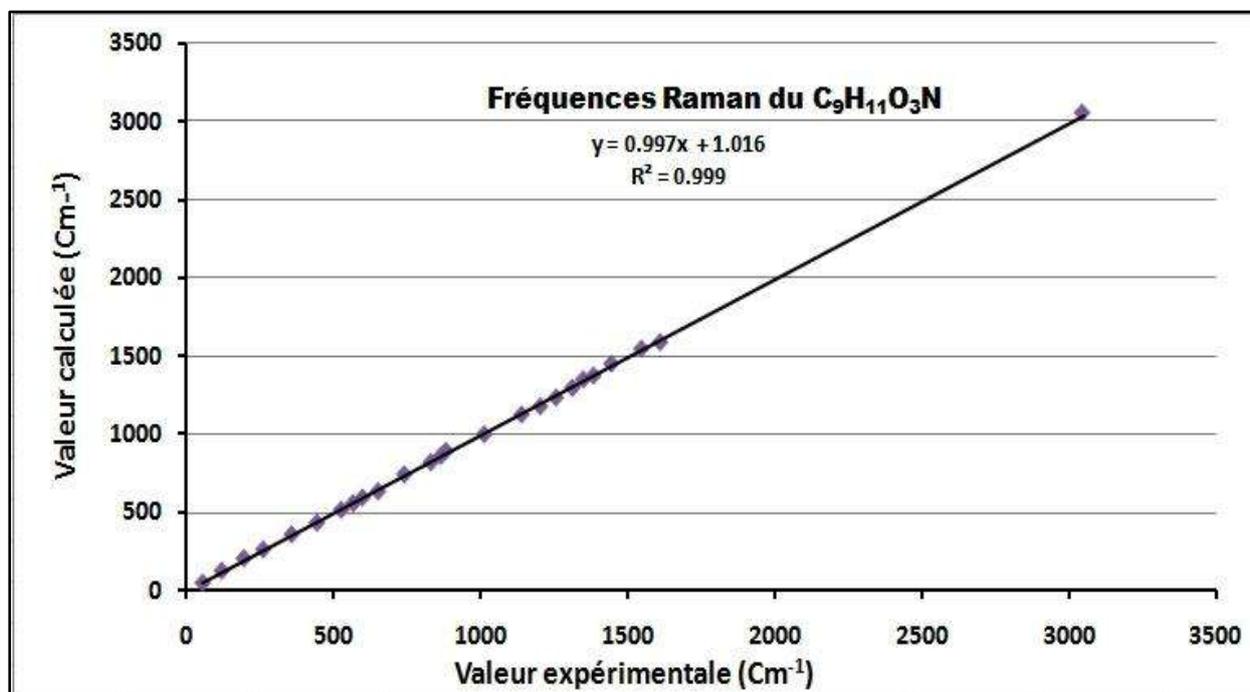
CHAPITRE 2 : ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) - ONE

43	A'	1310.55	236.6678	67.0658	1292	1299	+ C-H rocking ρ (C-H) (C-C) _{ring} stretching ν (C-C) _{ring} + C-H rocking ρ (C-H)+O-H stretching ν (O-H)
44	A'	1347.5	14.0466	59.9762		1352	rings stretching ν +(C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)
45	A'	1382.61	71.9096	70.677		1377	+ C-H rocking ρ (C-H) rings stretching ν +(C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)
46	A'	1392.81	26.2414	20.9571			+ C-H rocking ρ (C-H) rings stretching ν +(C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)
47	A'	1419.11	28.6185	23.4677			+ C-H rocking ρ (C-H) rings stretching ν +C-H
48	A'	1443.19	15.308	45.5533		1453	rocking ρ (C-H) rings stretching ν +(C-CH ₃) stretching ν (C-CH ₃)
49	A'	1481.23	16.9971	81.2015			+ C-H rocking ρ (C-H) rings stretching ν +O-H
50	A'	1495.46	8.736	9.2282			rocking ρ (O-H) CH ₃ bending δ (CH ₃)
51	A''	1498.51	11.288	10.6282			CH ₃ bending δ (CH ₃)
52	A'	1545.49	120.358	30.0628	1537	1548	rings stretching ν
53	A'	1608.83	385.0156	990.1186	1590	1590	rings stretching ν +O-H rocking ρ (O-H)
54	A'	1634.52	295.9748	1151.7633			rings stretching ν +O-H rocking ρ (O-H)
55	A'	1648.1	230.4859	434.6038			rings stretching ν +O-H rocking ρ (O-H)
56	A'	1674.07	22.0089	74.68			rings stretching ν +(C-C ring) stretching ν (C-C ring)
57	A'	1802.54	281.5904	32.2931			ring stretching ν +(C-C ring) stretching ν (C-C ring)
58	A'	3045.68	14.0386	155.391		3057	CH ₃ stretching ν (CH ₃)
59	A''	3117.95	11.3077	45.4685			CH ₃ stretching ν (CH ₃)
60	A'	3149.47	8.2208	31.3667			C-H stretching ν (C-H)
61	A'	3161.39	6.6177	103.0187			CH ₃ stretching ν (CH ₃)
62	A'	3173.03	15.2062	113.2629			C _{ring} -H stretching ν (C _{ring} - H)
63	A'	3193.76	11.9869	105.63			C _{ring} -H stretching ν (C _{ring} - H)

CHAPITRE 2 : ETUDE DU (Z)-4-(4-HYDROXYBENZYLIDENE) -3-METHYLISOXAZOL-5(4H) - ONE

64	A'	3215.66	1.9825	108.8137	3229	C _{ring} -H stretching ν (C _{ring} -H)
65	A'	3241.08	24.358	28.2756		C _{ring} -H stretching ν (C _{ring} -H)
66	A'	3766.71	123.7032	305.3836		O-H stretching ν (O-H)

Les valeurs des fréquences extraites des spectres expérimentaux Raman et IR sont identiques à celles obtenues par les calculs de fréquences VASP et DFT (Gaussian09) avec des coefficients de corrélation qui sont $R^2=99.99\%$ (Raman) et $R^2= 99.99\%$ (IR) (figure 2. 24).



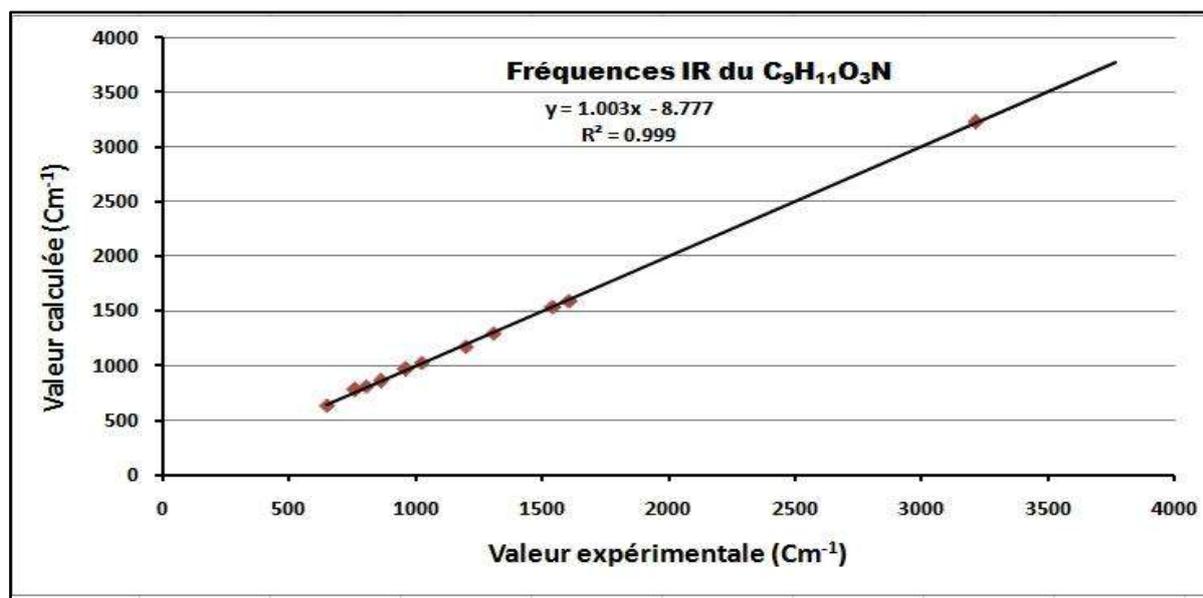


Figure 2. 24 : Courbe de corrélation des Fréquences calculées (DFT) et observées (Raman et IR) du C₉H₁₁O₃N.

➤ Mouvement du cycle aromatique

L'analyse des fréquences trouvées expérimentalement par la spectroscopie comparées aux résultats des valeurs théoriques qui sont proches de celles trouvées par le code de calcul VASP sont illustrées par *molden vibModes.molden*. Après visualisation des différents modes normaux relatifs à la molécule les différents mouvements se présentent comme :

- Le mouvement d'élongation (stretching) des atomes de cycle naphthalène est observé dans la gamme des fréquences de 519 cm⁻¹ à 823 cm⁻¹ ; 1002cm⁻¹ à 1236cm⁻¹ et 1377cm⁻¹ à 1548cm⁻¹.

- Un mouvement de torsion hors du plan (twisting) est observé dans la fréquence 52 cm⁻¹.

Les vibrations du cycle aromatique de la molécule dont les fréquences IR sont observées à 635 cm⁻¹, 892 cm⁻¹, 997-1028cm⁻¹, 1177-1220cm⁻¹, 1367cm⁻¹, 1537cm⁻¹ ont un mouvement d'élongation (stretching).

➤ Mouvement du cycle d'isoxazole

Les vibrations du cycle d'isoxazole de la molécule $C_{11}H_9O_3N$ sont caractérisées par un mouvement d'élongation (stretching) et apparaissent aux fréquences Raman suivantes : 823 cm^{-1} , $895\text{-}1128\text{ cm}^{-1}$, $1299\text{-}1352\text{ cm}^{-1}$, $1590\text{-}1745\text{ cm}^{-1}$,

Une déformation vibrationnelle de torsion (twisting) hors du plan à la fréquence est observée à 52 cm^{-1} . Aux fréquences comprises entre 25 et 250 cm^{-1} il est généralement difficile de discerner entre les fréquences de réseaux et les modes normaux de la molécule.

Un mouvement d'élongation à la fréquence 997 cm^{-1} , plus un mouvement de balancement hors du plan (wagging) à la fréquence 776 cm^{-1} sont observés en IR pour le cycles d'isoxazole.

➤ **Mouvement du méthyle**

Le méthyle dans molécule du $C_{11}H_9O_3N$ est attaché au cycle d'isoxazole.

Le CH_3 est caractérisé par un mouvement d'élongations (stretching) dans la gamme de fréquences $2930\text{-}3057\text{ cm}^{-1}$, et un mouvement tangentiel dans le plan (rocking) à la fréquence 1128 cm^{-1} (Raman).

Une élongation (stretching) à la fréquence 2358 cm^{-1} ainsi qu'un mouvement de balancement hors du plan (wagging) à 1513 cm^{-1} sont aussi observés en IR.

➤ **Mouvement du C-CH₃**

Dans la gamme des fréquences $209\text{-}436\text{ cm}^{-1}$, la liaison C-CH₃ a un mouvement de rotation (rocking) et à 1002 cm^{-1} , 1236 cm^{-1} , 1377 cm^{-1} un mouvement d'élongation Raman.

Pour les fréquences observées en IR, cette liaison subit une élongation à 997 cm^{-1} et 1397 cm^{-1} et un balancement hors du plan (wagging) à 1104 cm^{-1} .

➤ **Mouvement du C-H et O-H**

Les liaisons O-H et C-H ont un mouvement d'élongation et un mouvement de cisaillement respectivement aux fréquences (Raman) 1180 cm^{-1} et 1377 cm^{-1} . Entre 1128 et 1590 cm^{-1} il est observé les mouvements à la fois d'élongation de rotation et de cisaillement en plus d'un seul mouvement de balancement de C-H à 864 cm^{-1} . Le mouvement de balancement de C-H (C-H wagging) est remarqué aux les fréquences IR suivantes : $776 - 860\text{ cm}^{-1}$, 967 cm^{-1} et 1104 cm^{-1} . Le mouvement de rotation de C-H (C-H rocking) est observé aux

fréquences (IR) 1292cm^{-1} et 1537cm^{-1} . Un mouvement d'élongation de C-H (C-H stretching) est observé à la fréquence 3229cm^{-1} . Les vibrations à 1177cm^{-1} , 1220cm^{-1} , 1367cm^{-1} , sont attribués à des mouvements de rotation et de cisaillement pour les liaisons C-H et O-H.

2. 4. Activités biologiques du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one

2. 4. 1. Etude de Docking

« Moléculaire Docking » est une technique de modélisation moléculaire utilisée pour prédire comment un Target (enzyme, DNA, Protéine) interagit avec des ligands (petites molécules). L'étude de docking est établie sur la molécule optimisée ou relaxée à l'aide du programme Autodock 4.2 [34].

Comme il est présenté dans la partie précédente, la molécule relaxée par VASP a donné des résultats d'accord R^2 plus proches de l'expérience que la conformation moléculaire optimisée par Gaussian 09. Donc dans cette étude il sera pris en compte la molécule relaxée par VASP.

2. 4. 1. 1. Choix de la propriété

Le choix de la propriété à calculer peut être effectué soit en se basant sur un résultat expérimental in-vitro où IC_{50} de la molécule est proche de celle du produit standard (produit de comparaison), donc l'objectif du calcul dans ce cas est de trouver les interactions (type, longueurs, atomes et aminoacides participant) que fait la molécule avec le Target. Dans ce calcul on se base sur le contexte chimique de la molécule en cas d'absence de résultats in-vitro, ou l'inertie du protocole expérimental (due à plusieurs raisons telle que la dégradation d'un des agents chimiques utilisés).

Dans notre cas on a choisi de chercher l'activité antioxydante. Cette décision est prise en se basant sur le contexte chimique des molécules substituées à base d'isoxazole. Littérairement le cycle d'isoxazole est un composant de nombreuses molécules naturelles et médicinales actives qui présentent des activités biologiques intéressantes [35]. Il a été démontré que les dérivés de l'isoxazole possèdent essentiellement un antioxydant [36, 37, 38, 39, 40] un anticonvulsivant [41], un antifongique [42], un inhibiteur d'HDAC [43], un analgésique [44], un antimicrobien [45], un antituberculeux [46], un antimycobactérien [47] et

de nombreuses autres propriétés biologiques. Ils sont également utilisés pour le traitement de la leishmaniose [48] et pour le traitement des patients atteints d'arthrite active [49]. En outre, l'unité isoxazole peut être utilisée comme base pour la conception et la construction de colorants mérocyanine, qui sont utilisés dans l'enregistrement optique et la recherche optique non linéaire [50].

L'existence de deux radicaux du de (z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4h) -one à savoir le radical alkoxy [51, 52, 53] R-O où le R représente le cycle isoxazole, et le radical hydroxyle O-H lié au cycle aromatique qui est largement admis qu'il possède un potentiel standard d'oxydoréduction très élevé [54]. Ces radicaux jouent le rôle de donneurs d'électrons pour neutraliser les radicaux libres [55, 56, 57].

C'est deux facteurs confirment le choix d'aller vers la propriété antioxydante, en utilisant le piégeage du radical 2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) qui est l'un des tests les plus fréquemment utilisé qui offre la première approche pour évaluer l'activité antioxydante.

Expérimentalement, si la molécule occupe le site actif de l'enzyme DPPH, qui représente ici l'oxydant, ce qui va empêcher l'opération d'oxydation, on peut conclure donc que la molécule possède une propriété antioxydante. C'est le protocole découvert par Blois [58].

Théoriquement, c'est le même principe, on met la molécule relaxé (ligand) en contact avec l'agent DPPH (Target), le degré d'ajustement du complexe ligand/Target est traduit par l'obtention de l'énergie de formation minimale.

2. 4. 1. 2. Réalisation de calcul de docking

Une fois la propriété recherchée est définie, le Target est choisi en fonction de la propriété. Le DPPH agent est téléchargé en forma .pdb du site Protein Data Bank (PDB) [59]. Le Target choisi a l'identification 6KM8. Le ligan ou la molécule aussi doit être en format .pdb

Le calcul a été effectué à l'aide du logiciel Autodock 4.2 [60], parmi les paramètres à changer, le nombre de configuration est un facteur important, nous avons donné l'ordre de faire vingt (20) configurations.

2. 4. 2. Exploitation des résultats

A la fin du calcul, vingt configurations possibles de complexe C₁₁H₉O₃N/DPPH avec les énergies de formations de ce dernier, et les constantes d'inhibition sont obtenues, le choix de la meilleure pose dépend de ces deux facteurs :

- Energie de formation.
- La constante d'inhibition Ki.

Le tableau 2. 24 présente les vingt poses obtenues avec leurs énergies de formation et constantes d'inhibition.

Tableau 2. 24 : Energies de formation et constantes d'inhibition de chaque conformation.

C ₁₁ H ₉ O ₃ N		
Configuration	Energie de formation ΔG (Kcal/mol)	Constante d'inhibition Ki (μM)
1	-5.59	79.89
2	-5.04	203.22
3	-6.31	23.57
4	-7.97	1.43
5	-7.93	1.53
6	-6.11	33.25
7	-7.7	2.29
8	-7.67	2.4
9	-5.18	159.6
10	-7.87	1.71
11	-6.06	36.43
12	-6.35	22.14
13	-6.18	29.58
14	-7.92	1.56
15	-8.0	1.36
16	-7.54	2.97
17	-6.35	0.42
18	-7.39	3.85
19	-7.7	2.28
20	-7.53	3.0

Plus l'énergie de formation est faible plus le complexe est stable, cette information nous a orienté vers la configuration numéro 15 où l'énergie de formation est -8 Kcal/mol.

La constante d'inhibition Ki dans l'investigation de docking joue le rôle du IC₅₀ dans les expériences expérimentales in-vitro. Donc plus le Ki est petit, plus l'affinité de liaison est

grande et plus la quantité de médicament nécessaire pour inhiber l'activité de cette enzyme est faible.

Si un K_i est beaucoup plus grand que les concentrations maximales de médicament auxquelles un patient est généralement exposé à partir d'un dosage typique, alors ce médicament n'est pas susceptible d'inhiber l'activité de cette enzyme [60].

La configuration 15 qui présente une énergie de formation $\Delta G = - 8$ Kcal/mol et une constante inhibitrice $K_i = 1.36$ μM , confirme que la structure de $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ montre un très bon résultat contre le test DPPH de la propriété antioxydante, et que le test in-vitro confirme aussi ces résultats avec un IC_{50} minimal. La figures du complexe de la meilleure pose, sont fait à l'aide du programme Discovery Studio Visualizer [61]. La figure 2. 25 illustre la molécule de $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ qui occupe le site actif de l'oxydant DPPH.

La figure 2. 26 montre que le site actif du DPPH n'est pas à la surface, donc la molécule est en profondeur ce qui signifie pourquoi elle n'apparaît pas sur la figure.

La molécule a deux liaisons hydrogène avec deux acides aminés **GYL371** et **ALA286** (figure 2. 27).

Une liaison hydrogène est située au niveau de l'hydrogène H_3 liée à l'oxygène O qui appartient à l'acide aminé **GYL371**, la distance de contact $\text{H}_3 \dots \text{O}$ est de l'ordre de 2.21 Å. L'acide aminé **GYL371** établis une autre liaison non-hydrogène avec la molécule $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ au niveau de l'atome d'oxygène O_3 où la distance de liaison $\text{O}_3 \dots \text{N}$ est 2.78 Å.

La deuxième liaison hydrogène est effectuée aussi au niveau de l'hydrogène H_3 liée à l'oxygène O_3 qui réalise une liaison ($\text{H}_3 \dots \text{O}$ de 2.19 Å) avec l'atomeoxygène d'acide aminé **ALA286**.

Dans le complexe, l'atome d'oxygène O_2 du cycle isoxazole a effectué une liaison hydrogène avec l'atome d'azote N de l'acide aminé **ARG381**, cette liaison est de $\text{O}_2 \dots \text{N} = 2.97$ Å (figure 2. 27). Une liaison apparaît aussi entre l'oxygène O_1 du cycle isoxazolique et l'azote N de l'acide aminé **ASN301** ($\text{O}_1 \dots \text{N} = 2.8$ Å) (figure 2. 27).

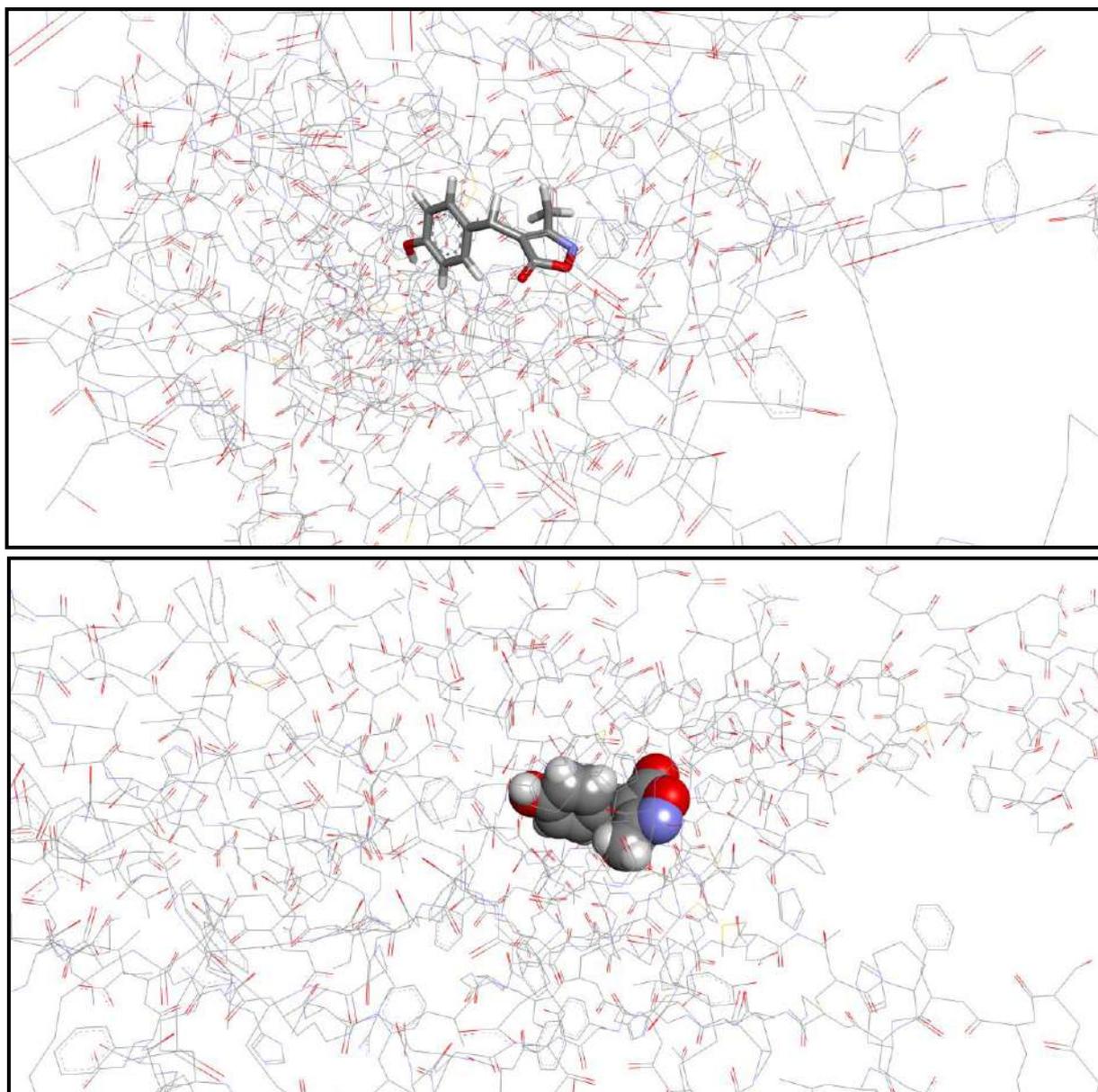


Figure 2. 25 : Illustration de la molécule de $C_{11}H_9O_3N$ occupant le site actif de l'oxydant DPPH.

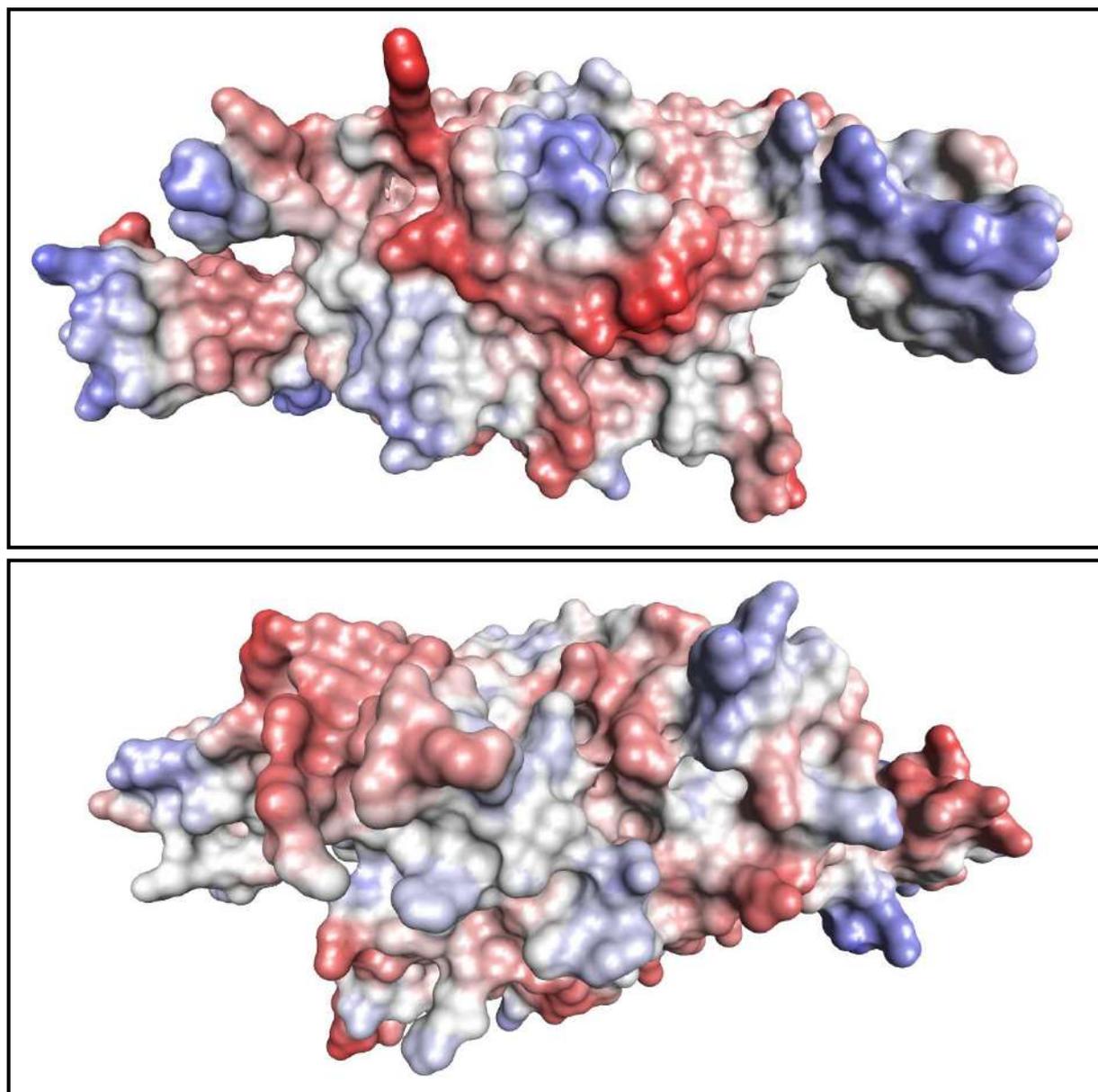


Figure 2. 26 : Illustration de la molécule de C₁₁H₉O₃N occupant le site actif située en profondeur de l'oxydant DPPH.

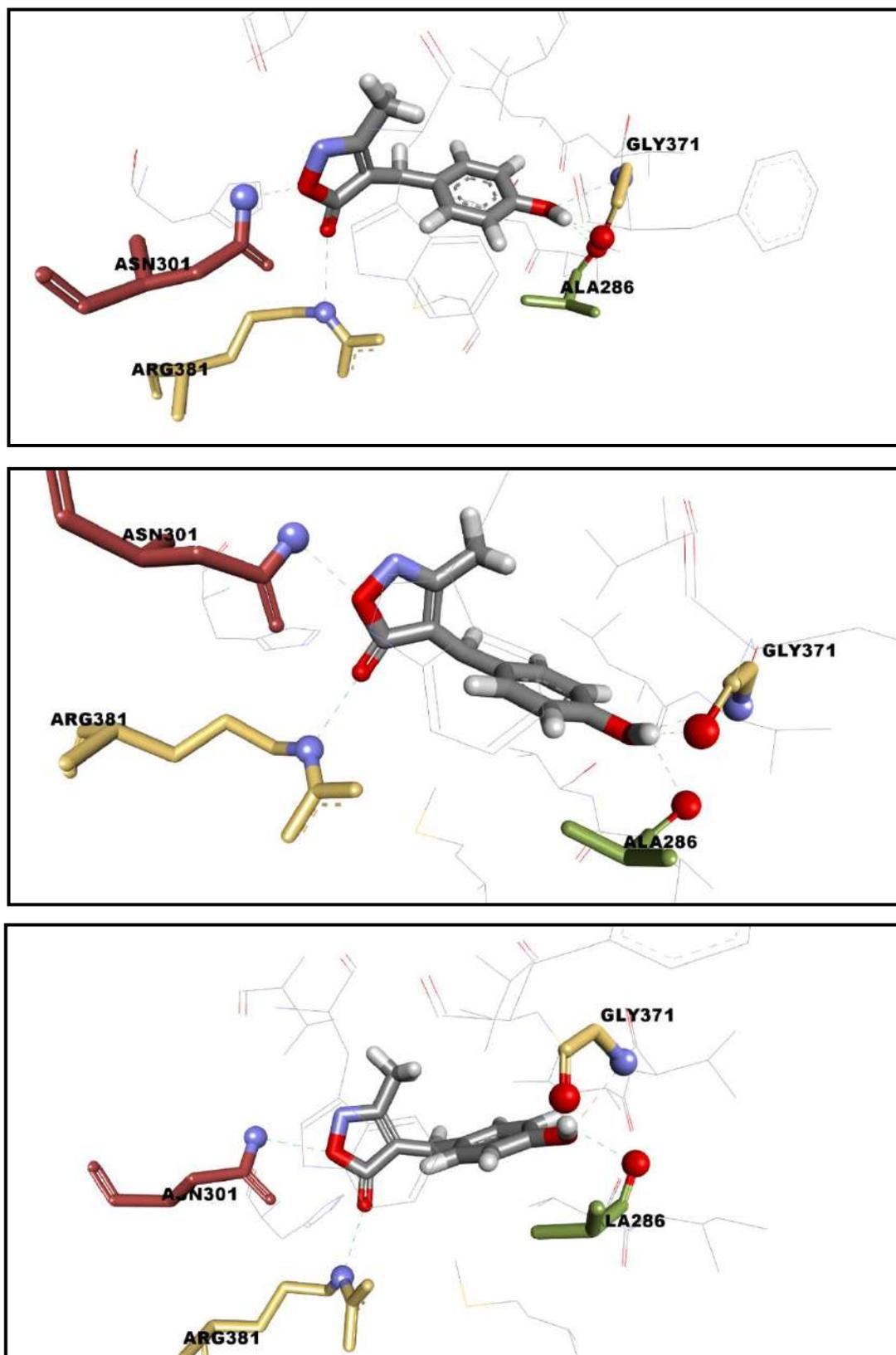


Figure 2. 27 : Illustration des interactions entre la molécule de C₁₁H₉O₃N et les acides aminés du site actif de l'oxydant DPPH.

Références chapitre 2

- [1] R. H. Blessing, *Cryst. Rev.*, vol. 1, pp. 3-58, 1987.
- [2] R. H. Blessing, D. A. Langs, *J. Appl. Crystallography*, vol. 20, pp. 427-428, 1987.
- [3] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, vol. 45, pp. 849-854., 2012.
- [4] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori & M. Camalli, *J. App. Cryst.*, vol. 27, p. 435, 1994.
- [5] M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, et R. J. Spagna, *Appl. Cryst.*, vol. 36, p. 1103, 2003.
- [6] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, C71, 3–8, 2015.
- [7] A. C. Larson, E. D. Ahmed, F. R. Munksgaard, *Crystallographic Computing*, Copenhagen, 291-294, 1970.
- [8] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.*, 39, 453-457, 2006.
- [9] C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, 41, 466–470, 2008.
- [10] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 45, 849–854, 2012.
- [11] Q. Cheng, X. Y. Xu, L. S. Liu, L. Zhang, *Acta Crystallographica Section E*, 65, 03012, 2009.
- [12] M. A. Spackman, D. Jayatilaka, *Cryst. Eng. Comm.*, 11, 19–32, 2009.
- [13] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, *Cryst. Eng. Comm.*, 4, 378-392, 2002.
- [14] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *Chem. Commun.*, pp. 3814–3816, 2007.
- [15] S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *Crystal Explorer*, Version 3.0. University of Western Australia, 2012.
- [16] M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *CrystalExplorer17*. University of Western Australia, 2017.
<http://hirshfeldsurface.net>
- [17] J. J. McKinnon, A. S. Mitchell, M. A. Spackman, *Chemistry–A European Journal*, 4, 2136-2141, 1998.
- [18] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, *Cryst. Eng. Comm.*, 10, 377– 388, 2008.
- [19] Origin, Microsoft Software, INS One Rounthouse Palse Nothempton 1110160 USA.

- [20] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian 09 (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009).
- [21] W. Gaussview, AE. Frisch, A.B. Nielsen, A.J. Holder, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburg, PA 15106, USA, 2003.
- [22] P. J. Stephens, J. F. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* 98, 11623, 1993.
- [23] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, 72, 5639-48, 1980.
- [24] K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 72, 650-54, 1980.
- [25] N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, *Can. J. Chem.*, 70, 560-71, 1992.
- [26] C. Sosa, J. Andzelm, B. C. Elkin, E. Wimmer, K. D. Dobbs, and D. A. Dixon, *J. Phys. Chem.*, 96, 6630-36, 1992.
- [27] G. Kresse, D. Joubert, *Phys. Rev. B*, 59,1758–1775, 1999.
- [28] G. Kresse, J. Hafner, *J. Phys. Condens. Matter*, 6, 8245–8257, 1994.
- [29] G. Kresse, J. Furthmüller, *Phys. Rev. B*, 54, 11169–11186, 1996.
- [30] Recommended PAW potentials for DFT calculations using vasp.5.2 Available online: https://cms.mpi.univie.ac.at/vasp/vasp/Recommended_PAW_potentials_DFT_calculations_using_vasp_5_2.html (accessed on May 14, 2019).
- [31] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, S. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 132, 154104, 2010.
- [32] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comp. Chem.*, 32, 1456, 2011.
- [33] K. Momma, F. Izumi, "VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data", *J. Appl. Crystallogr.*, 44, 1272-1276, 2011.
- [34] K. Gong, H. Wang, X. Ren, Y. Wang, J. Chen, *Green Chemistry*, 17, 3141-3147, 2015.
- [35] L. Wang, X. Yu, X. Feng, M. Bao, *Org. Lett.*, 14, 2418–2421, 2012.

- [36] C. Selvam, S. M. Jachak, R. Thilagavathi, A. K. Chakraborti, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 1793–1797, 2005.
- [37] R. Kalirajan, S. U. Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma, B. Suresh, *International Journal of ChemTech Research*, 1, 27–34, 2009.
- [38] R. Kalirajan, M. H. Mohammed Rafick, S. Sankar, S. Jubie, *The Scientific World Journal*, 2012, 165258, 2012.
- [39] E. Wagner, K. Al-Kadasi, M. Zimecki, W. Sawka-Dobrowolska, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, no. 11, 2498–2504, 2008.
- [40] B. K. N. Singh, P. S. Fernandes, *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 13, no. 1, pp. 25–28, 2003.
- [41] S. Balalaie, A. Sharifi, B. Ahangarian, *Indian J. Heterocycl. Chem.* 10, 149–150, 2000.
- [42] M. M. M. Santos, N. Faria, J. Iley, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. L. Martins, R. Moreira, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 193–195, 2010.
- [43] P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, L. Sola, R. Ettari, C. Mercurio, C. De Micheli, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4331–4338, 2010.
- [44] H. Kano, I. Adachi, R. Kido, K. Hirose, *J. Med. Chem.*, 10, 411–418, 1967.
- [45] A. Padmaja, T. Payani, G. D. Reddy, V. Padmavathi, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4557–4566, 2009.
- [46] Y. S. Lee, S. M. Park, B. H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1126–1128, 2009.
- [47] J. Mao, H. Yuan, Y. Wang, B. Wan, D. Pak, R. He, S. G. Franzblau, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1263–1268, 2010.
- [48] C. Changtam, P. Hongmanee, A. Suksamrarn, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4446–4457, 2010.
- [49] S. N. Suryawanshi, A. Tiwari, N. Chandra, Ramesh, S. Gupta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 6559–6562, 2012.
- [50] X. H. Zhang, L. Y. Wang, Y. H. Zhan, Y. L. Fu, G. H. Zhai, Z. Y. Wen, *J. Mol. Struct.*, 994, 371–378, 2011.
- [51] K. H. Cheeseman, T. F. Slater, *An introduction to free radical biochemistry*, *Br Med Bull* 49, 481–493, 1993.
- [52] A. M. Pisoschi, G. P. Negulescu, *Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. Biochem & Anal Biochem* 1, 106, 2011.
- [53] D. L. Madhavi, S. S. Deshpande, D. K. Salunkhe, *Food Antioxidants: Technological, Toxicological and Health Perspectives*. Marcel Dekker, New York, 1–5, 1996.
- [54] M. A. Sahari, S. Berenji Ardestani, *Applied Food Biotechnology*, 2, 3–8, 2015.
- [55] M. Carocho, I.C.F.R. Ferreira, *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15–25, 2013.

[56] A. Chanwitheesuk, A. Teerawutgulrag, N. Rakariyatham, Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand, *Food Chem.*, 92, 491-497, 2005.

[57] D. Perez-Conesa, J. Garcia-Alonso, V. Garcia- Valverde, M. D. Iniesta, K. Jacob, L. M. Sanches- Siles, G. Ros, M. J. Periago, Changes in bioactive compounds and antioxidant activity during homogenization and thermal processing of tomato puree. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 10, 179–188, 2009.

[58] M. S. Blois, Antioxidant determinations by the use of a stable Free Radical, *Nature*, 4617 (181), 1119-1200, 1958.

[59] <https://www.rcsb.org>

[60] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling, *Clinical Pharmacology*, September 2006.

[61] Discovery Studio Visualizer Software, Version 19.1.0.18287, 2018.

CONCLUSION
GENERALE

L'objectif de ce travail est une étude expérimentale et théorique conjointe de la capacité antiradicalaire de deux produits : le N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) acétamide (CHMA) dérivé du 1-amidoalkyle - 2-naphtol et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one qui représente un des produits d'une série étudiée aussi par notre groupe basée sur la famille de l'isoxazole et ses dérivés.

La famille de ces produits possède un rôle important dans la fabrication des produits médicaux et pharmaceutiques, d'où notre grand intérêt à ces composés.

❖ **Etude du N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl)acétamide (CHMA) :**

i) Cristallographie :

L'étude cristallographique à partir de la diffraction des rayons X à la température ambiante a montré que le cristal du CHMA en forme de bâtonnet incolore cristallise dans le système monoclinique avec un groupe d'espace $P2_1/n$ et $Z=4$.

L'empilement du cristal CHMA se fait en forme de zigzag perpendiculairement à l'axe cristallographique a .

La cohésion de la structure cristalline est aussi assurée par des interactions de type π - π présentes entre les cycles phényles et naphthalènes des molécules voisines ($Cg_1...Cg_2$, $Cg_1...Cg_3$).

Les distances inter-centroïdes sont de 3,661 Å et 3,910 Å, où Cg_1 , Cg_2 et Cg_3 représentent le centre de gravité des cycles (C_1-C_6), ($C_{10}-C_{15}$) et ($C_{14}-C_{20}$) respectivement.

L'examen des distances de contact révèle la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires $N_1-H_1...O_2$, $C_6-H_6...N_1$ et $C_7-H_7...O_1$ entraînant la formation d'un pseudo-cycle à six chaînons (S6) et de deux pseudo-cycles à cinq chaînons.

Une analyse de la surface de Hirshfeld détaillée est présentée, afin de comprendre l'empilement cristallin, et d'identifier les interactions intermoléculaires qui assurent la cohésion du notre cristal.

L'investigation complète de la surface de Hirshfeld de la structure moléculaire montre que les contacts de type H... H représentent la contribution la plus importante dans la surface d'interaction avec un taux de 48.6% secondée par les contacts de type C...H/C...H avec 17.1%.

ii) Comparaison des résultats expérimentaux (cristallographie) avec les valeurs des calculs théoriques (DFT et VASP)

La conformation moléculaire du CHMA présente une symétrie C_1 et une polarité de 5.9866 Debye.

La constante R^2 de corrélation entre les longueurs de liaison calculées par Gaussian 09 et VASP en fonction de la valeur des longueurs de liaisons extraites de la diffraction des rayons X du CHMA est de :

Gaussian 09 (B3LYP/DGDZVP) = 98.7%.

VASP = 99.11% .

Concernant les angles de liaison elle est de :

Gaussian 09 (B3LYP/DGDZVP) : 96.74 %

VASP : 98.6 %

Pour les angles de torsion l'accord est respectivement de $R^2 = 98.6\%$ pour VASP alors qu'il est de $R^2 = 96.74\%$ dans le cas du Gaussian 09.

L'analyse de la géométrie moléculaire du CHMA déterminée par la diffraction des rayons X montre une architecture supramoléculaire tridimensionnelle où, la cohésion du cristal est assurée par une forte liaison hydrogène OH...OH et des interactions à courte distance OH...C, ce qui a été confirmé par l'analyse de la surface de Hirshfeld et des tracés d'empreintes digitales.

iii) Spectroscopie

Les calculs de fréquence sur le CHMA sont faits en prenant la molécule optimisée par la B3LYP/DGDZVP utilisant la chaîne du programme Gaussian 09 d'une part, et la molécule relaxée au niveau du calcul établis par VASP d'autre part.

Les valeurs des fréquences extraites des spectres expérimentaux Raman et IR sont très voisines de celles trouvées par les calculs de fréquences VASP et Gaussian 09 avec des coefficients de corrélation qui sont $R^2 = 99.96\%$ (Raman) et $R^2 = 99.99\%$ (IR).

L'assignement de chacun des modes de vibration de la molécule de CHMA relatif à chaque fréquence est déterminé par les deux méthodes VASP et Gaussian 09.

vi) Activités biologiques

L'importance des 1-amidoalkyl-2-naphtols est que son essence se trouve dans de nombreux produits pharmaceutiques, qui présentent une gamme de propriétés biologiques importantes, et peuvent facilement se dégrader en 1-aminoalkyl-2-naphtol , qui sont biologiquement intéressants.

L'activité de piégeage des radicaux libres et les mécanismes du N-((4-chlorophenyl) (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl) acétamide (CHMA) ont été étudiés à l'aide de méthodes in vitro et de calculs de chimie quantique.

La modélisation moléculaire (chimie quantique) basée sur le molecular docking a été réalisée pour prédire le mode de liaison le plus favorable à l'intérieur des poches de liaison entre le Target (enzyme, DNA, Protéine) et les ligands (petites molécules) avec une orientation appropriée en termes de score d'accord.

L'évaluation in vitro de l'activité de piégeage des radicaux libres indique que le Composé CHMA est plus actif que le BHT et le BHA dans les dosages ABTS et phénanthroline, alors qu'il est moins actif dans le dosage CUPRAC.

Selon les calculs DFT, la liaison OH est la position privilégiée pour piéger les radicaux libres, et les processus HAT et SPLET sont prédominants dans la phase gazeuse et l'éthanol, respectivement.

Ces résultats indiquent que le produit CHMA pourrait être un antioxydant artificiel efficace.

❖ Etude du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) –one :

i) Cristallographie

La même étude montre aussi que les monocristaux du $C_{11}H_9O_3N$ obtenus après la synthèse se présentent sous forme de petites aiguilles de couleur jaune pâle cristallisant dans système monoclinique ($C2/c$) avec 8 molécules par maille.

Le dernier cycle d'affinement a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R= 4.0\%$ et pondéré $R_w= 11.3\%$ avec une variance (facteur de Goodness) estimée à $S= 1.04$. l'analyse d'une dernière synthèse de Fourier différence n'a pas révélé de résidus significatifs ($\Delta\rho_{\max} = 0.19 \text{ e } \text{Å}^{-3}$, $\Delta\rho_{\min} = -0.13 \text{ e } \text{Å}^{-3}$).

Le produit (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one ($C_{11}H_9O_3N$) comme d'ailleurs le N-((4-chlorophényl) (2-hydroxynaphtalene-1-yl)méthyl) acétamide ne présente aucun désordre d'origine dynamique ou statique.

La molécule $C_{11}H_9O_3N$ est coplanaire et présente une configuration de type Z par rapport à la double liaison $C_2=C_5$.

Le plan moyen de la molécule fait 90° (89.77°) avec l'axe cristallographique a .

La superposition des chaînes moléculaires est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg_1 et Cg_2 .

Les distances inter-planaires sont 3.426 (1) et 3.489 (1) Å entre deux chaînes successives, en formant des couches bidimensionnelles.

Chacune des couches est inclinée par rapport à la couche adjacente par un angle de 36.69° .

La cohésion du cristal est assurée par des liaisons hydrogènes $C_5-H_5...O_2$ et $C_7-H_7...O_2$ pour former une supramolécule tridimensionnelle.

Les contacts de types $O...H/H...O$ représentent 33.9 % de la totalité des interactions de la surface d'Hirshfeld, ils sont considérés comme la proportion la plus importante avec l'empreinte digitale sous forme d'une paire symétrique de pointes courtes avec $d_i + d_e = 2.3$ Å < $R_{VDW}(O) + R_{VDW}(H) = 2.72$ Å et explique les taches rouges dans la surface d'Hirshfeld correspondant aux interactions $O_3-H_3...O_1$, $C_5-H_5...O_2$ et $C_5-H_5...O_2$. La seconde contribution de 31.0 % correspond aux contacts de types $H...H$ représenté par un pic distinct orienté vers l'origine O, avec $d_e + d_i = 2.2$ Å est inférieur au rayon de Van Der Waals dans cette interaction qui est $R_{VDW} = 2.4$ Å.

ii) Comparaison des résultats expérimentaux (cristallographie) avec les valeurs des calculs théoriques (DFT et VASP)

Les calculs entrepris à partir des méthodes de chimie quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité pour estimer la géométrie calculée via les deux codes de calcul utilisée (VASP, Gaussian) et la géométrie obtenue par la diffraction des rayons X sur monocristal ont conduit à des coefficients de corrélation proche entre les deux méthodes.

La corrélation linéaire des longueurs de liaison expérimentales en fonction des valeurs obtenues par la B3LYP/DGTZVP donne la valeur de corrélation $R^2=98.57\%$ alors que cette corrélation obtenue par le code VASP est $R^2= 99.07\%$.

Les corrélations linéaires entre angles de liaison expérimentales et théoriques fournis par la B3LYP/DGTZVP est $R^2 = 98.62\%$ et elle est de 98.73% pour le VASP.

Les corrélations linéaires entre les angles de torsion expérimentales et théoriques indiquent une valeur identique $R^2 = 99.99\%$ pour le VASP et le Gaussian.

Le calcul des angles de torsion par la DFT montrent que la molécule isolée est parfaitement plane comme celle déjà observée à partir de la cristallographie

La corrélation intra et intermoléculaire expérimentale et théorique des interactions est $R^2 = 96.21\%$. (résultats fournis par le VASP uniquement)

La structure moléculaire plane expérimentale du $C_{11}H_9O_3N$ retrouvée à partir de deux symétries C_1 et C_s par les calculs théorique (VASP et Gaussian) présente une polarité de 8.4988 Debye.

iii) Spectroscopie

Les calculs de fréquence sont repris sur le $C_{11}H_9O_3N$ prenant la molécule optimisée par la B3LYP/DGDZVP (Gaussian 09) d'une part, et la molécule établie par le VASP d'autre part.

Les valeurs des fréquences extraites des spectres expérimentaux Raman et IR sont identiques à celles obtenues par les calculs de fréquences VASP et DFT (Gaussian 09) avec des coefficients de corrélation qui sont $R^2=99.99\%$ (Raman) et $R^2= 99.99\%$ (IR).

L'attribution des différents modes de vibration de la molécule de $C_{11}H_9O_3N$ relatifs à chaque fréquence est basée sur les résultats obtenus par les deux méthodes VASP et Gaussian.

vi) Activités biologiques

« Molecular Docking » est une technique de modélisation moléculaire utilisée pour prédire comment un Target (enzyme, DNA, Protéine) interagit avec des ligands (petites molécules).

L'étude de docking est établie sur la molécule optimisée ou relaxée (VASP) à l'aide du programme Autodock .

Théoriquement, on met la molécule relaxée (ligand) en contact avec l'agent DPPH (Target), le degré d'ajustement du complexe ligand/Target est traduit par l'obtention de l'énergie de formation minimale.

La meilleure configuration trouvée à partir des calculs théoriques (autodocking) correspond à l'énergie de formation $\Delta G = - 8$ Kcal/mol et la constante inhibitrice $K_i = 1.36$ μM , ce qui confirme que la structure de $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ montre un très bon résultat contre le test DPPH de la propriété antioxydante, et que le test in-vitro confirme aussi ces résultats avec un IC_{50} minimal.

Expérimentalement, la molécule occupe le site actif de l'enzyme DPPH, qui représente ici l'oxydant, ce qui va empêcher l'opération d'oxydation, on peut conclure donc que la molécule possède une propriété antioxydante.

Résumé

Elaboration et caractérisation des produits organiques à intérêt biologique substitués par des méthyles et des halogènes

L'objectif visé dans cette thèse est de comprendre le rôle et le comportement des halogènes et des méthyles dans les composés N - ((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide et du (Z) -4 - (4-Hydroxybenzylidene) -3-Methylisoxazol-5 (4h) -One.

La caractérisation par diffraction des rayons X à température ambiante a montré que ces deux composés N - ((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide et (Z) -4 - (4-Hydroxybenzylidene) -3-Methylisoxazol-5 (4h) -One cristallisent respectivement dans le système monoclinique avec les groupes d'espace P21/n et C2/c

L'analyse de la surface de Hirshfeld a fourni des informations sur les interactions existantes dans la structure des deux produits, et aidé à visionner et à comprendre son empilement cristallin. Elle est générée par le programme Crystal Explorer 3.1.

Parallèlement à l'étude expérimentale, nous avons menés des calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) en utilisant les codes Gaussian et VASP pour trouver la conformation moléculaire de chaque composé et les fréquences de vibration que nous avons comparé avec les résultats expérimentaux.

Les accords des longueurs et angles de liaison, trouvés par le code VASP sont plus proches de celles obtenues par l'expérience. Les calculs théoriques de spectroscopie Raman et Infrarouge ont permis d'identifier les différents modes de vibration.

Les investigations réalisées sur les capacités thérapeutiques de nos produits ont été faites à partir des expériences in-vitro que nous avons comparé avec le calcul de la dynamique moléculaire dans notre cas le docking moléculaire. Les valeurs de IC50 et Ki montrent que le N - ((4-Chlorophényl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide et le (Z) -4- (4-Hydroxybenzylidene) -3-Methylisoxazol-5 (4h) -One ont une propriété antioxydante d'un point de vue biologique.

Mots clés : Diffraction des rayons X, DFT, spectroscopie IR et Raman, VASP, In-Vitro, amarrage moléculaire.

Abstract

Elaboration and characterization of organic products of biological interest substituted by methyls and halogens.

Our envisaged purpose in this thesis is to understand the role and the behavior of halogens and methyls in the study of N - ((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide and (Z) -4 - (4-Hydroxybenzylidene) -3-Methylisoxazol-5 (4h) -One.

The X-ray diffraction characterization at asbestos temperature has proved that this two composed this thesis is to understand the role and the behavior of halogens and methyls in the study of N - ((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide and (Z) -4 - (4-Hydroxybenzylidene) -3-Methylisoxazol-5 (4h) -One cristalise respectively in the monoclinic system with space groups $P2_1/n$ and $C2/c$.

The Hirshfeld surface Analysis has provided information on the interactions existing in the structure of the two products, and helps to visualize and understand its crystalline stacking. It is generated by the Crystal Explorer 3.1 program.

In parallel with the experimental study, we started theoretical calculations of the molecular conformation and the frequencies, of the two crystals, based on the density functional theory (DFT) method using the Gaussian and the VASP theoretical codes. The bond and angle chords R^2 provided by the VASP code are closer to the experience.

Theoretical calculations of Raman and Infrared spectroscopy allowed the identification of the different vibration modes of the studied molecules.

The investigations carried out on the therapeutic capacities of our crystals has been established by in-vitro experiments, and the calculation of the molecular dynamics that it is about the molecular docking. The values of IC_{50} and K_i show that N - ((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide and (Z) -4- (4-Hydroxybenzylidene) -3-Methylisoxazol-5 (4h) -One have a biological antioxidant capacity.

Key words: X-ray diffraction, DFT, IR and Raman spectroscopy, VASP, in-vitro, molecular docking.

ملخص

إنشاء وتوصيف المنتجات العضوية ذات الأهمية البيولوجية التي يتم إعدادها إنطلاقاً من الميثيل والهالوجينات

هدفنا المتوقع في هذه الأطروحة هو فهم دور وسلوك الهالوجينات والميثيل في دراسة N-((4-Chlorophenyl)(2-Hydroxynaphtalen-1-YL)Methyl)Acetamide و ((Z)-4-(4-Hydroxybenzylidene)-3-Methylisoxazol-5(4h)-One انطلاقاً من نتائج حيود الأشعة السينية للبلوريتين عند درجة حرارة الغرفة، تم العثور على مجموعتي الفضاء $P2_1/n$ و $C2/c$ للمركبين على التوالي. قدم تحليل سطح هيرشفيلد Hirshfeld معلومات عن التفاعلات الموجودة في بنية المنتجين، كما ساعد على تصور وفهم بنيته الثلاثية البلورية. وقد تم إنشاؤه بواسطة برنامج Crystal Explorer 3.1

بالتوازي مع الدراسة التجريبية، بدأنا الحسابات النظرية لتشكيل الجزيء والترددات بناءً على طرق نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) باستخدام كود Gaussian و VASP. إن معامل التوافق R^2 الذي يخص الروابط والزوايا التي تم حسابها بكود VASP هي الأقرب إلى التجربة.

سمحت الحسابات النظرية لمطياف رامان والأشعة تحت الحمراء التي قمنا بها بتحديد الأنماط المختلفة لاهتزاز الجزيء لكل من البلوريتين. تم إجراء تحقيقات على القدرات العلاجية لبلوراتنا من خلال التجارب في المختبر، وحساب الديناميات الجزيئية المتعلقة بالالتحام الجزيئي. توضح قيم IC_{50} و K_i التي حصلنا عليها أن

N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide و ((Z)-4-(4-Hydroxybenzylidene)-3-Methylisoxazol-5(4h)-One) لديهما القدرة البيولوجية المضادة للأكسدة.

الكلمات المفتاحية: حيود الأشعة السينية، DFT، طيف رامان، طيف الأشعة تحت الحمراء، VASp، التجارب المخبرية و الإلتحام الجزيئي.