



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



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

N° d'ordre :

Série :

THÈSE

Présentée pour obtenir le Diplôme de Doctorat en science en physique

OPTION

Physique des matériaux

SPECIALITE

Cristallographie

THÈME

**Etude spectroscopique et structurale des produits
halogéno-méthyles des produits benzéniques
présentant un intérêt biologique.**

PAR

Assia BENOUEATAS

Soutenu le :26/05/2022 devant le jury

Président :	BOUBAKER BOUDINE	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1
Directeur de Thèse	ALI BOUDJADA	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1
Examineur	ABDELALI BOUKAOUD	MCA. Université de Yahia Fares -Médéa
Examineur	NASSIM TOUKA	MCA. Université de Akli Mohand Oulhadj -Bouira

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

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

N° d'ordre :.....

Série :

THÈSE

Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences Filière Physique

OPTION

Physique des matériaux

SPECIALITE

Cristallographie

THÈME

**Etude spectroscopique et structurale des produits
halogéno-méthyles des produits benzéniques
présentant un intérêt biologique.**

PAR

Assia BENOUEATAS

Soutenue le : / /2022 devant le jury

Président :	BOUBAKER BOUDINE	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1
Directeur de Thèse	ALI BOUDJADA	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1
Examineur	ABDELALI BOUKAOUD	MCA. Université de Yahia Fares -Médéa
Examineur	NASSIM TOUKA	MCA. Université de Akli Mohand Oulhadj -Bouira

*“Someday, when things are okay, you will look back and feel
proud that you did not give up”*

Nabil Books– March 18, 2021

Remerciement

Les travaux présentés dans cette thèse ont été effectués au département de physique de la faculté des sciences exactes au laboratoire de cristallographie, université des frères Mentouri Constantine 1. Cette thèse a été réalisée sous la direction de Monsieur Ali Boudjada, professeur à la faculté des sciences exactes Constantine dans le cadre de l'étude spectroscopique et structurale des produits halogéno-méthylés des produits benzéniques présentant un intérêt biologique.

Je remercie avant tout DIEU ﷻ le tout puissant de sa gratitude infinie pour moi, pour la volonté, la santé et la puissance, qu'il m'a donné le courage et la volonté pour mener à bien ce travail de recherche.

Mes plus respectueux remerciements s'adressent à mon directeur de thèse Monsieur A. Boudjada, qu'il trouve ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance pour sa disponibilité, son soutien constant, sa rigueur ainsi que la liberté intellectuelle et la confiance qu'il m'a accordées pour mener ces travaux.

J'exprime mes vifs remerciements à Monsieur B. Boudine Professeur à l'Université des Frères Mentouri – Constantine d'avoir accepté de présider le jury. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Boukaoud Abdelali maître de conférences à l'Université Yahia Fares -Médéa, et à Touka Nassim maître de conférences à l'Université Akli Mohand Oulhadj -Bouira, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver, mes remerciements distingués.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans le soutien et la disponibilité de mes amis et collègues de laboratoire, N.Hamdouni, W.Zemamouche, M.Medjani, et O.Brihi.

Enfin, je remercie ma famille pour leur soutien affectif et moral en particulier mes chers parents, merci infiniment à toute personne qui m'a aidée de près ou de loin à réaliser ce modeste travail.

Liste des figures

Figure I.1 :	Schéma de principe de la diffraction des rayons X	7
Figure I.2 :	Méthode de Laue	8
Figure I.3 :	Méthode des poudres	9
Figure I.4:	Schéma illustrant la diffusion des rayons X par un électron	10
Figure I.5:	Schéma d'illustration du principe de la diffraction des rayons X par un cristal.	12
Figure I.6 :	Diagramme résumant les principales étapes de détermination de la structure d'un composé à partir d'une analyse de DRX sur monocristal.	15
Figure I.7 :	Comment Choisir et manipuler le monocristal.	16
Figure I.8 :	Vue générale du diffractomètre BRUKER-AXS D8 Venture .1- Goniomètre, 2- Détecteur CMOS (Photon 100), 3-Soufflette de gaz sur l'échantillon, 4- Source Mo de Rayon X, 5- Source Ag de Rayon X	16
Figure I.9 :	La diffusion Raman et l'absorption IR	24
Figure I.10 :	Le domaine de l'Infrarouge	26
Figure I.11 :	Spectrophotomètre Infrarouge (Faculté des sciences exactes, laboratoire de cristallographie université des frères Mentouri Constantine	27
Figure I.12 :	Schéma simplifié des modes d'acquisition spectrales en spectroscopie IR	27
Figure I.13 :	Les différents modes de vibration en spectroscopie infrarouge	28
Figure II.1:	<i>Couleurs adaptées à d_{norm} dans la surface de Hirshfeld</i>	44
Figure II.2:	les étapes de docking moléculaire	46
Figure III.1 :	Géométrie du noyau benzénique	52
Figure III.2 :	Géométrie du noyau isoxazole	53
Figure III.3 :	dérivés de la structure isoxazole	53
Figure III.4 :	Analogues anti-cancer de la Combrestatine A-4	54
Figure III.5 :	la structure de 4-(2-Hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol- 5(4H)-one	55
Figure III.6:	la structure de (Z)-4-Benzylidene-3-methylisoxazol-5(4H)-one	56
Figure III.7:	La structure de 4-[(3-Methoxyanilino) methylidene]-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H) one	57
Figure IV.1 :	Schéma du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -	60

	one	
Figure IV.2 :	La structure moléculaire du $C_{17}H_{13}NO_3$ à 293K, avec l'étiquetage des atomes et les ellipsoïdes de déplacement au niveau de probabilité de 50%.	66
Figure IV.3 :	<i>Illustration des interactions intramoléculaires dans la structure du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one.</i>	72
Figure IV.4 :	<i>Illustration des distances inter-centroïdes Cg1 et Cg2 : 3.7049 (9) Å d'une chaîne et 3.9200 (9) Å de la chaîne suivante.</i>	72
Figure IV.5 :	<i>Projection de la maille élémentaire du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one suivant les trois axes cristallographiques a, b et c.</i>	73
Figure IV.6 :	<i>Vue de l'empilement moléculaire du (Z) – 4 - (2methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one suivant les trois axe cristallographiques a, b et c.</i>	74
Figure IV.7 :	<i>La surface d'Hirshfeld du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one tracée sur dnorm</i>	77
Figure IV.8 :	La surface d'Hirshfeld de la molécule du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one tracé en mode shape-index.	78
Figure IV.9 :	<i>La surface d'Hirshfeld de la molécule (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one en interaction avec les plus proches voisins.</i>	78
Figure IV.10:	Les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de $C_{17}H_{13}NO_3$	80
Figure IV.11:	<i>Illustration du spectre expérimental IR de $C_{17}H_{13}NO_3$ à 293K</i>	81
Figure IV.12:	Schéma du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one	83
Figure IV.13:	La structure moléculaire du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k. avec l'étiquetage des atomes et les ellipsoïdes de déplacement au niveau de probabilité de 50%.	88
Figure IV.14:	<i>Les interactions intramoléculaires existant dans la structure du ((Z)-3-methyl-4-(thiophen-2ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one</i>	95
Figure IV.15:	<i>L'unité asymétrique du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one suivant les axes cristallographiques a, b et c.</i>	96
Figure IV.16:	L'empilement du cristal du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one suivant les trois axes cristallographiques a, b et c.	97
Figure IV.17:	<i>Illustration des distances inter-centroïdes Cg1, Cg2, Cg3, Cg4 : 3.701 (2) Å et 3.766 (2) Å</i>	97

Figure IV.18:	Surface d'Hirshfeld du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one tracée sur d_{norm} .	100
Figure IV.19:	<i>la surface d'Hirshfeld de la molécule (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one tracé en mode shape-index.</i>	101
Figure IV.20:	<i>La surface de Hirshfeld du $C_9H_7NO_2S$ mappée sur d_{norm} montrant les interactions avec les proches voisines représentées par des lignes en pointillées vertes.</i>	101
Figure IV.21:	<i>Les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure $C_9H_7NO_2S$</i>	103
Figure IV.22:	<i>Illustration du spectre expérimental IR de $C_9H_7NO_2S$ à 293K</i>	104
Figure V.1:	<i>Conformation moléculaire de la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$ (symétrie C_1) obtenue à partir de la combinaison B3lyp/ DGDZVP du DFT.</i>	109
Figure V.2 :	<i>Histogramme des valeurs absolues des erreurs relatives entre les résultats expérimentaux et théoriques pour les longueurs de liaison et les angles de liaisons</i>	117
Figure V.3 :	<i>Courbe de corrélation R^2 des longueurs de liaisons du $C_{17}H_{13}NO_3$</i>	118
Figure V.4 :	<i>Courbe de corrélation R^2 des angles de liaisons du $C_{17}H_{13}NO_3$</i>	119
Figure V.5 :	<i>Comparaison du spectre IR expérimental du $C_{17}H_{13}NO_3$ avec le spectre calculé à partir de la DFT : (en rouge) spectre observé à 293 K, (vert) spectre calculé avec B3LYP/DGDZVP.</i>	120
Figure V.6 :	<i>Conformation moléculaire de la molécule $C_9H_7NO_2S$ (symétrie C_1) obtenue à partir de la combinaison B3lyp/DGDZVP du DFT</i>	128
Figure V.7 :	<i>Histogramme des valeurs absolues des erreurs relatives entre les résultats expérimentaux et théoriques pour les longueurs de liaisons et les angles de liaison du $C_9H_7NO_2S$</i>	131
Figure V.8 :	<i>Courbe de corrélation R^2 des longueurs de liaisons du $C_9H_7NO_2S$.</i>	132
Figure V.9 :	<i>Courbe de corrélation R^2 des angles de liaisons du $C_9H_7NO_2S$</i>	132
Figure V.10 :	<i>Comparaison du spectre IR expérimental du $C_9H_7NO_2S$ avec le spectre calculé à partir de la DFT : (en rouge) spectre observé à 293 K, (noir) spectre calculé avec B3LYP/DGDZVP.</i>	136
Figure VI.1 :	<i>Structure de la Protéine ID : 6m30</i>	140
Figure VI.2 :	<i>Illustration des interactions entre la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$ et les acides aminés du site actif de l'oxydant PDB : 6m30</i>	142
Figure VI.3 :	<i>La position du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ dans le site actif de l'oxydant PDB : 6m30</i>	142
Figure VI.4 :	<i>Structure de la Protéine ID : 5TSW. Protéin Data Bank</i>	143
Figure VI.5 :	<i>Les interactions d'hydrogène du site actif et le ligand</i>	145

Figure VI.6 :	Les distances séparant les acides aminés du site actif et le ligand.	146
Figure VI.7 :	<i>La position du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ dans le site actif de l'enzyme PDB : 5TSW</i>	146
Figure VI.8 :	Structure de la Protéine ID : 6onz	148
Figure VI.9 :	Illustration des interactions du complexe $C_9H_7NO_2S$ /6onz dans le site actif	149
Figure VI.10 :	La position du ligand $C_9H_7NO_2S$ dans le site actif de l'enzyme PDB : 6onz	150
Figure VI.11 :	Structure de la Protéine ID : 4lk5	151
Figure VI.12 :	Illustration des interactions du complexe $C_9H_7NO_2S$ /4lk5 dans le site actif	152
Figure VI.13 :	Position du ligand $C_9H_7NO_2S$ dans le site actif de l'enzyme PDB : 4lk5	153

Liste des tableaux

Tableau III.1 :	Paramètres de la maille (Å), longueurs de liaisons (Å) et angles de liaisons (°) du benzène différentes températures	52
Tableau IV.1 :	<i>Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinement du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one a 293 k.</i>	62
Tableau IV.2:	<i>Les longueurs de liaison du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à la température 293 k.</i>	66
Tableau IV.3 :	<i>Les angles de liaison du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à la température 293 k.</i>	67
Tableau IV.4 :	<i>Les angles de torsion du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à la température 293 k.</i>	68
Tableau IV.5:	Les coordonnées atomiques fractionnaires et les paramètres de déplacement isotrope en Å ² du(Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à la température 293 k	68
Tableau IV.6:	<i>Les paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å² du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à la température 293 k.</i>	69
Tableau IV.7.a:	<i>La géométrie des interactions intra et intermoléculaire de type hydrogène (Å) du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one.</i>	71
Tableau IV.7.b:	Géométrie des interactions inter et intramoléculaire de type courtes du(Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one	71
Tableau IV.8 :	Pourcentage de contribution de différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one.	77
Tableau IV.9 :	Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinement du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.	84
Tableau IV.10:	Les longueurs de liaison du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.	88
Tableau IV.11:	Les Angles de liaison du(Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.	89
Tableau IV.12:	Les Angles de torsion du(Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.	90
Tableau IV.13 :	Les coordonnées atomiques fractionnaires et les paramètres de déplacement isotrope en Å ² du(Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-	91

	ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.	
Tableau IV.14:	Les paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å ² du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.	92
Tableau IV.15.a :	<i>La géométrie des interactions intra et intermoléculaire de type hydrogène (Å) du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one</i>	94
Tableau IV.15.b :	<i>La géométrie des courtes distances intra et intermoléculaire et leurs symétries (Å) du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one</i>	94
Tableau IV.16 :	Pourcentage de contribution des différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld de (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one	100
Tableau V.1 :	Energies minimales de formations obtenues à partir des différentes fonctionnelles et jeux de base utilisés du (Z)-4-(2-méthoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol-5(4H) -one.	108
Tableau V.2 :	<i>Les paramètres de la structure C₁₇H₁₃NO₃ : longueurs de liaison calculées par la B3lyp/ DGDZVP.</i>	109
Tableau V.3:	Les paramètres de la structure C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ : angles de liaison calculés par la B3lyp/ DGDZVP	110
Tableau V.4:	Les paramètres de la structure C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ : angles de torsion calculés par la B3lyp/ DGDZVP	112
Tableau V.5:	Accord des longueurs de liaison calculées à partir de la DFT B3lyp/ DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 293K	114
Tableau V.6 :	Accord entre les angles de liaison calculées à partir de la DFT B3lyp/ DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 293K	115
Tableau V.7:	Comparaison entre les fréquences calculées à partir de la DFT et les résultats expérimentaux observés en IR de C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ avec les attributions des modes normaux de la molécule.	121
Tableau V.8:	Energies minimales de formations obtenues à partir des différentes fonctionnelles et jeux de base utilisés du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one	125
Tableau V.9:	Les paramètres de la structure C ₉ H ₇ NO ₂ S : longueurs de liaisons calculées par la B3lyp/ DGDZVP.	125
Tableau V.10:	Les paramètres de la structure C ₉ H ₇ NO ₂ S : les angles de liaisons calculées par la B3lyp/ DGDZVP.	126
Tableau V.11:	Les paramètres de la structure C ₉ H ₇ NO ₂ S : les angles de torsions calculées par la B3lyp/ DGDZVP	127
Tableau V.12:	Accord des longueurs de liaison calculées à partir de la DFT	139

	B3lyp/ DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 301K de la molécule $C_9H_7NO_2S$.	
Tableau V.13:	Accord des angles de liaison calculées à partir de la DFT B3lyp/ DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 301K de la molécule $C_9H_7NO_2S$.	130
Tableau V.14:	Comparaison entre les fréquences calculées à partir de la DFT et les résultats expérimentaux observés en IR de $C_9H_7NO_2S$ avec les attributions des modes normaux de la molécule	133
Tableau VI.1 :	Donnée cristallographique de la protéine ID : 6m30	140
Tableau VI.2 :	Résultats du docking moléculaire du complexe $C_{17}H_{13}NO_3/6m30$.	142
Tableau VI.3 :	Données cristallographiques de la protéine ID : 5TSW	144
Tableau VI.4 :	Résultats du docking moléculaire du complexe $C_{17}H_{13}NO_3/5TSW$	144
Tableau VI.5 :	Donnée cristallographique de la protéine ID : 6onz	148
Tableau VI.6 :	Résultats du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S /6onz$	149
Tableau VI.7 :	Données cristallographiques de la protéine ID : 4lk5	151
Tableau VI.8 :	Résultats du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S/4lk5$	151

Table des matières

Titre	i
Remerciements	ii
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	viii
Table des matières	xii
Introduction générale	1

Partie I

Aperçu sur les techniques expérimentales et les concepts théoriques

Chapitre I

Aperçu sur les techniques expérimentales : diffraction des RX, spectroscopie infrarouge

I.1.Introduction	6
I.2.Diffraction des rayons X sur monocristal	6
I.2.1.Techniques de diffraction des rayons X	7
I.2.2.Diffusion cohérente des rayons X	9
I.2.2.1.Diffusion par un électron	9
I.2.2.2.Diffusion par un atome	10
I.2.2.3.Diffraction par un monocristal parfait	11
I.3.Traitement des données de diffraction	14
I.3.1.Cas de la diffraction des rayons X	14
I.3.2.Choix du monocristal	15
I.3.3.Collecte des images de diffraction	16
I.3.4.Traitement des images	17
I.3.5.Résolution de la structure	19
I.3.6.Affinement cristallographique.	22
I.4.Spectroscopie vibrationnelle	24
I.4.1.Spectroscopie IR	25
I.4.1.1.Principe	26
I.4.1.2.modes de vibration moléculaire	28
I.4.1.3.avantages et inconvénients	29
Références	29

Chapitre II

Les Concepts théoriques : la théorie de la densité de la fonctionnelle (DFT), la surface de Hirshfield et docking moléculaires

II.1.Introduction	32
II.2.Résolution de l'équation de Schrödinger	32
II.2.1.Présentation de l'équation de Schrödinger	32
II.2.2.Découplage électron-nucléon	34
II.3.Méthode fondue sur la fonction d'onde	36

II.4.Théorie de la fonctionnelle de densité DFT	37
II.4.1.Fondement de la DFT	37
II.4.2.Théorèmes de Hohenberg-Kohn	38
II.4.3.Théorèmes de Kohn-Sham	39
II. 5. Choix d'une Fonctionnelles d'échange-corrélation	40
II.5.1. Approximation de la Densité locale (LDA)	41
II.5.2.Approximation du gradient généralisé (GGA)	42
II.5.3.Les Fonctionnelles hybrides	42
II.6.Code de DFT	42
II.7. La surface d'Hirshfeld	43
II.7.1.Propriétés des surfaces de et di	43
II.7.2.Empreintes 2d des Surfaces Hirshfeld	44
II.8. Le docking moléculaire	45
II.8.1.Logiciel AutoDock.	45
II.8.2.Définition	46
II.8.3.Principe	46
Référence	48

Chapitre III

Rappel bibliographique sur quelques produits moléculaires organiques

III.1.Introduction	51
III.2.Structure cristalline des produits aromatiques	51
III.3.Résultats de quelques structures cristallines organiques	54
Références	57

Partie II

Résultats expérimentaux et théoriques

Chapitre IV

Etude cristallographique, analyse de la surface Hirshfeld et la spectroscopie IR

IV.1. Introduction	59
IV.2. Etude cristallographique et spectroscopique du(Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) –one	59
IV.2.1. Etude cristallographique	59
IV.2.1.1. Synthèse de du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) –one	59
IV.2.1.2. Préparation des monocristaux	60
IV.2.1.3. Enregistrement des intensités	61
IV.2.1.4. Détermination et affinement de la structure	61
IV.2.1.5. discussion de la structure cristalline	63
IV.2.1.6. Empilement	70
IV.2.2. Surface Hirshfeld	74
IV.2.3. Spectroscopie IR du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) –one	80

IV.3. Etude cristallographique et spectroscopique du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one	82
IV.3.1. Etude cristallographique	82
IV.3.1.1. Synthèse de du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one	82
IV.3.1.2. Préparation des monocristaux	83
IV.3.1.3. Enregistrement des intensités	83
IV.3.1.4. Détermination et affinement de la structure	83
IV.3.1.5. Discussion de la structure cristalline	85
IV.3.1.6. Description de l'empilement	93
IV.3.2. Analyse de la Surface Hirshfeld	98
IV.3.3. La spectroscopie optique infrarouge du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one	104
Références	105

Chapitre v

Conformation moléculaire et spectroscopie IR

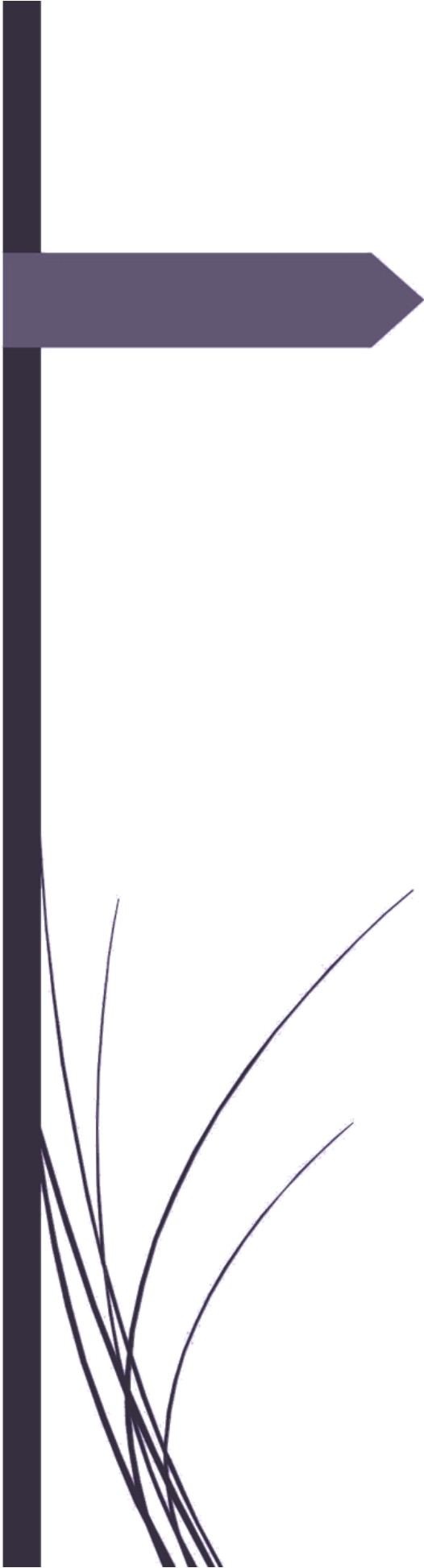
V.1. Introduction	107
V.2. Conformation moléculaire, spectroscopie infrarouge et activités biologique du (Z)-4-(2-méthoxybenzylidène) -3-phénylisoxazol-5(4H)-one (C ₁₇ H ₁₃ NO ₃)	107
V.2.1. Optimisation par le code Gaussian 09 du (Z)-4-(2-méthoxybenzylidène) -3-phénylisoxazol (4H)-one	107
V.2.2. Comparaison des résultats calculés à partir de la DFT de la conformation moléculaire avec les résultats expérimentaux de la diffraction des rayons X du (Z)-4-(2-méthoxybenzylidène) -3-phénylisoxazol-5(4H)-one	114
V.2.3. Détermination des modes internes de la spectroscopie infrarouge	119
V.3. Conformation moléculaire, spectroscopie infrarouge et activités biologique du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one	123
V.3.1. Optimisation par le Gaussian 09 du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one	124
V.3.2. Comparaison des résultats calculés à partir de la DFT avec les résultats expérimentaux de la diffraction des rayons X de la molécule C ₉ H ₇ NO ₂ S	128
V.3.3. Détermination des modes internes de la spectroscopie infrarouge	133
Références	137

Chapitre VI

Les activités biologiques

VI.1. Introduction	138
VI.2. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante et anti-tumorale du (Z)-4-(2-méthoxybenzylidène) -3-phénylisoxazol-5(4H)-one. (C ₁₇ H ₁₃ NO ₃)	138
VI.2.1. Méthode	138
VI.2.2. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante du (Z)-4-(2-méthoxybenzylidène) -3-phénylisoxazol-5(4H)-one	139
VI.2.2.1. Préparation du complexe protéine / ligand	139
VI.2.2.2. Résultats et discussion	141

VI.2.3.Docking moléculaire pour l'activité anti-tumorale du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) 3-phenylisoxazol-5(4H)-one	143
VI.2.3.1. Préparation des molécules protéine/ligand	143
VI.2.3.2. Résultats et discussion	144
VI.3. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante et anti-bactérienne (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H)-one (C ₉ H ₇ NO ₂ S)	147
VI.3.1.Concept	147
VI.3.2. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H)-one (C ₉ H ₇ NO ₂ S)	147
VI.3.2.1. Préparation du complexe protéine / ligand	147
VI.3.2.2. Résultats et discussion	148
VI.3.3. Docking moléculaire pour l'activité antibactérienne du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H)-one (C ₉ H ₇ NO ₂ S).	150
VI.3.3.1. Préparation du complexe protéine / ligand	150
VI.3.3.2. Résultats et discussion	151
Références	154
Conclusion générale et perspectives	156
Résumé	163
Abstract	164
ملخص	165



Introduction Générale

Introduction générale

La cristallographie est la partie de la science qui permet d'accéder aux parties les plus intimes de la matière. Au sens large, elle étudie la formation, la croissance, la forme extérieure, la structure interne, et les propriétés physiques de la matière cristallisée. Elle s'appuie sur le phénomène physique de diffraction des ondes électromagnétiques (rayons X), des neutrons ou des électrons. Dans ce travail il sera présenté une étude cristallographique, spectroscopique et des résultats des activités biologiques de produits de la famille des isoxazoles. Ces produits organiques sont à la base des molécules biologiquement actives de nature naturelle ou synthétique. Les activités biologiques de ces produits sont avérées depuis longtemps, le plus ancien dérivé est la quinine qui est utilisée depuis 1638 comme remède traditionnel anti-malarique [1]. La chloroquine possède également une activité anti-malarique intense avec une bonne efficacité et une faible toxicité [2]. D'autres activités ont également été révélées dans la littérature parmi lesquelles on peut citer les activités anti-tumorale [3], anti-inflammatoire [4] et anti - virale [5]. Chacune de ces familles des produits bioactifs est à la base de toute une série de composés.

Les travaux de recherche de cette thèse sont basés sur la synthèse et l'analyse structurale des produits organiques de la famille des dérivés qui comportent deux cycles benzéniques et isoxazole qui d'un point de vue biologique ; ces molécules présentent des activités biologiques intéressantes. Il a été démontré que les dérivés de l'isoxazole possèdent essentiellement un antioxydant [6], un anticonvulsivant [7], un antifongique [8], un inhibiteur d'HDAC [9], un analgésique [10], un antimicrobien [11], un antituberculeux [12] et de nombreuses autres propriétés biologiques. Ils sont également utilisés pour le traitement des patients atteints d'arthrite active. Les deux produits de cette famille qui sont présentés dans ce travail sont le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol-5(4H) -one et le (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one.

Au cours de ces dernières décennies un intérêt croissant avec un engouement certes grandissant dans ce domaine de la recherche des activités biologiques a attiré l'attention de la communauté scientifique (la chimie, la physique, la biologie...) ceci est traduit par la profusion d'un grand nombre d'articles publiés et apparus dans divers revues scientifiques. La diversité des activités biologiques et l'importance industrielle de ces composés ont stimulé leurs recherches avec l'analyse expérimentale et théorique, tels que les composés bioactifs de

type hydantoïniques dérivés de la phénytoïne (5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione) [13] destinés pour le traitement de diverses pathologies.

Le travail présenté dans cette thèse est réalisé dans le laboratoire de cristallographie en collaboration avec le laboratoire de chimie à Constantine. L'étude porte sur des molécules organiques contenant des méthyles, des halogènes et la liaison C-H. Dans ce manuscrit il est présenté une étude expérimentale à partir de la diffraction des rayons X qui consiste à faire une analyse structurale ainsi qu'à déterminer la structure cristalline de nos composés

En parallèle une étude théorique a été entreprise en employant les méthodes de la théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) pour déterminer la conformation moléculaire et puis faire une étude spectroscopique des composés le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol-5(4H) -one et le (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one. 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 en fonction de la densité électronique. Le calcul théorique est réalisé en utilisant un code de calcul théorique très connu dans notre cas le Gaussian09.

La spectroscopie optique est une technique qui a pour objet l'analyse des modifications spectrales de la lumière incidente après son interaction avec la matière. La spectroscopie utilisée est l'infrarouge qui consiste à déterminer la composition de la molécule ainsi qu'à étudier la dynamique moléculaire en mesurant les fréquences de vibration qui sont caractéristiques du mouvement de la molécule. Dans cette partie, l'objectif recherché est d'accéder aux divers types de mouvement de la molécule. A chacun de ces 3n-6 modes normaux correspond un mouvement et une fréquence de vibration. Les calculs théoriques de ces modes de vibration ont été faits après optimisation de la molécule à partir de la mécanique quantique en s'aidant de la DFT.

Une des techniques complémentaire à l'analyse structurale est l'analyse de la surface d'Hirshfeld, qui consiste à montrer de façon détaillée les interactions intra et intermoléculaires au sein des cristaux pour avoir un aperçu sur la présence des liaisons hydrogène et des interactions intermoléculaires dans la structure cristalline du composé. Nous avons utilisé la surface Hirshfeld (Spackman & McKinnon, 2002; Spackman & Jayatilaka, 2009) et ses empreintes digitales bidimensionnelles qui sont calculés à l'aide du programme Crystal Explorer (Wolff et al., 2017).

En biologie, l'activité biologique des molécules est mesurée habituellement au moyen d'essais afin d'établir le niveau d'inhibition d'une transduction de signal ou d'une voie métabolique particulière. Les produits chimiques peuvent être biologiquement actifs par leur toxicité. Se familiariser avec des synthèses de classes importantes de molécules synthétiques et naturelles qui présentent une activité biologique, chaque molécule douée d'une activité biologique prend une structure spécifique de cette action et dont la détermination permet d'obtenir un modèle qu'on trouve chez toutes les molécules aux propriétés analogues. L'un des objectifs de nos recherches est de faire une analyse expérimentale in-vitro pour s'assurer que la molécule étudiée porte une activité biologique contre une maladie ou pas et si elle est capable de jouer le rôle de modèles pour la conception de nouveaux médicaments.

Dans ce manuscrit il est présenté la synthèse et l'analyse structurale par la diffraction des rayons X de (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one en utilisant des techniques d'investigation différentes et récentes telle que la chaîne de programme WINGX (SHELX, SIR92,.....). Grâce au programme Crystal Explorer, nous avons analysé la surface de Hirsfeld afin de comprendre l'empilement cristallin et identifié les interactions intermoléculaires à l'origine de la cohésion cristalline de nos composés. Puis nous avons calculé les conformations moléculaires des deux produits en utilisant les méthodes de chimie quantique. Ces calculs sont élaborés avec des programmes basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les résultats de calcul de l'optimisation géométrique et des fréquences théoriques obtenues à partir de la chimie quantique (DFT) sont comparés aux résultats expérimentaux cristallographiques et spectroscopiques infrarouges. Les investigations sur les applications du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one, sont réalisés à partir des calculs de l'amarrage moléculaire (molecular docking).

A par l'introduction et la conclusion générale, ce travail se divise en deux parties: La première partie est consacrée à une mise au point sur les techniques expérimentales et les concepts théoriques. Dans la deuxième partie, nous développerons une étude cristallographique expérimentale et théorique grâce aux techniques citées dans la première partie, ainsi qu'une comparaison suivie d'une discussion entre les résultats expérimentaux et théoriques.

Introduction générale

Dans le premier chapitre il est rappelé les méthodes théoriques utilisées relatives à la résolution de la structure à partir de la diffraction des rayons X. Nous citons en parallèle les techniques de la spectroscopie IR et Raman, ainsi qu'un bref rappel relatif à la surface de Hirsfeld.

Un aperçu théorique général constitue le deuxième chapitre où est présenté les méthodes de chimie quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour une molécule isolée et les méthodes de la corrélation linéaire.

Dans le troisième chapitre il est présenté un bref rappel bibliographique sur les composés organiques bioactifs relatifs à quelques produits isotypes à (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one.

Dans la dernière partie de notre manuscrit qui concerne le chapitre IV, V et VI, nous présentons respectivement les résultats :

- expérimentaux de la diffraction des rayons X relatifs à la résolution de la structure des deux produits (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one
- de calcul de mécanique quantique pour trouver les conformations moléculaires possibles que nous comparons aux résultats cristallographiques.
- la spectroscopie expérimentale IR que nous comparons aux fréquences calculées avec leurs attributions aux différents mouvements de la molécule.
- Des activités biologiques obtenues à partir de l'amarrage moléculaire (molecular docking).

. Références

- [1] A. F. A. Shalaby, M. A. Abdel Aziz, M. A. Abd Allah. Reactions with 5-Arylazo- and 5-Arylidene-4-thiohydantoin derivatives. *Croat. Chem. Acta* 52, 353–360, 1979.
- [2] Akrad, R. Mague, J. T, Guerrab, W, Taoufik, J., Ansar, M. & Ramli, Y. *IUCrData*, 2, x170033, 2017.
- [3] MS .Adama, D. Aboubacar, K. Abdoulaye, K. Mamady, D. Lancinet, Z. Dongsheng.. Synthèses caractérisation et mesure de l'activité anti-tumorale d'un complexe organo-étain. *J. Soc. Ouest-Afr. Chim*, (040): 54-60, 2015.
- [4] K. Shrivankumar, G. Prasad, T. Srinivas. Regioselective synthesis of isoxazole–mercaptobenzimidazole hybrids and their in vivo analgesic and anti-inflammatory activity studies. *J Biol Chem*, 276 (18), 14867-74, 2001.
- [5] M.S. Chishty, M. Qaiser, M.Z. Palmer, A.M. Drug metabolism and pharmacokinetics, the blood-brain barrier, and central nervous system drug discovery. *NeuroRx* 2, 554–571, 2005.
- [6] Meziti, A., Activité antioxydante des extraits des graines de *Nigella sativa* L Étude in vitro et in vivo. Mémoire de magistère. Université el-haj lakhdar batna. Département des Sciences BiologiquesP, 41-49, 2009.
- [7] A.D Patil, N.V. Kumar, W.C. Kokke, M.F. Bean, A.J. Freyer, *J. Org. Chem*, 60, 1182 1995.
- [8] O. Badary, A. Taha, R.A. Gamal El-Din, A.M. Abdel-Wahab, H. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug and chem. Toxicol.* 26 87-98, 2003.
- [9] X.H. Chen ,X.Y. Xu ,H. Liu, L.F. Cun, L.Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc*, 128, 14802, 2006.
- [10] A. Ashnagar, G. Naseri, N. Amini, M. Synthesis of 5, 5-diphenyl-2, 4-imidazolidinedione (Phenytoin) from Almond. *Int. J. ChemTech Res.* 1, 47–52, 2009.
- [11] L. Majhenic, M.S. kergel, Z. Knez, Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemist.* 104, 1258–1268, 2007.
- [12] Bailey.C.J. Metformin: Effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 22, 215–224, 2008.
- [13] W. Guerrab, T. Mague, R. Akrad, M. Ansar, J. Taoufik. 3-Butyl-5,5 diphenylimidazolidine-2,4-dione. *IUCrData*. 2414-3146, 2018.



PARTIE I

***APERÇU SUR LES TECHNIQUES
EXPERIMENTALES ET LES
CONCEPTS THÉORIQUES***



A thick vertical dark purple bar is on the left side of the page. A horizontal dark purple arrow points to the right, overlapping the vertical bar.

CHAPITRE I

***APERÇU SUR LES TECHNIQUES
EXPERIMENTALES : DIFFRACTION DES RX,
SPECTROSCOPIE IR***

A series of thin, dark purple, curved lines originate from the bottom of the vertical bar and sweep upwards and to the right, resembling a stylized plant or abstract graphic element.

I.1.Introduction

Lors d'une expérience de diffraction des rayons X, l'interaction entre photons incidents et électrons du matériau qui crée la diffusion des rayons X via des interférences destructives et constructives s'appelle le phénomène de diffraction [1].

Dans ce chapitre, nous rappellerons les bases de ces interactions. Cette présentation sera limitée au cadre de la théorie cinématique de la diffraction.

Nous commençons par le problème fondamental de la phase du facteur de structure en diffraction. Ensuite, nous présenterons les différentes méthodes utilisées pour remédier à ce défaut d'information. Hormis, la possibilité d'affiner directement les intensités observées par la méthode des moindres carrés, nous rappellerons le principe des méthodes directes qui permettent dans une certaine mesure de s'affranchir de l'information sur la phase des réflexions.

I.2. Diffraction des rayons X sur monocristal

La cristallographie est la science la plus puissante pour étudier la structure de la matière cristalline à l'échelle atomique. Elle s'appuie sur le phénomène physique de diffraction des ondes électromagnétiques (rayons X), des neutrons et/ou des électrons... Grâce aux informations qu'elle apporte, la cristallographie est indispensable à de nombreuses disciplines [2], de la physique à la chimie, en passant par la biologie, et permet la conception de matériaux aux propriétés maîtrisées.

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 (100Å) [3]. Lors de leur traversée dans la matière, ils interagissent avec les particules chargées. Avec les électrons, trois types d'interactions se produisent :

- L'effet photoélectrique [4] lié à l'absorption des rayons X et à l'émission des électrons par le matériau irradié.
- L'effet Compton [5] 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.

I.2.1. Technique de diffraction des rayons X

La technique de diffraction des rayons X s'appuie sur le fait qu'un réseau cristallin est constitué d'un empilement de familles de plans réticulaires parallèles et équidistants. Le faisceau de rayons X incident est réfléchi partiellement par le premier plan. Le faisceau non réfléchi tombe sur le deuxième plan pour être à nouveau partiellement réfléchi. Et ainsi de suite. Pour que les ondes diffusées par les différents plans soient en phase et que l'intensité totale de l'onde diffusée soit importante, il faut que :

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad \text{relation de Bragg [6]}$$

Où d est la distance des plans réticulaires, λ la longueur d'onde et n l'ordre de la réflexion. Cette relation, montre qu'il suffit de mesurer les angles de Bragg (θ) (Figure I.1) pour déterminer les dimensions et la forme de la maille élémentaire du cristal. Les amplitudes des ondes réfléchies permettent de déterminer la structure atomique du motif.

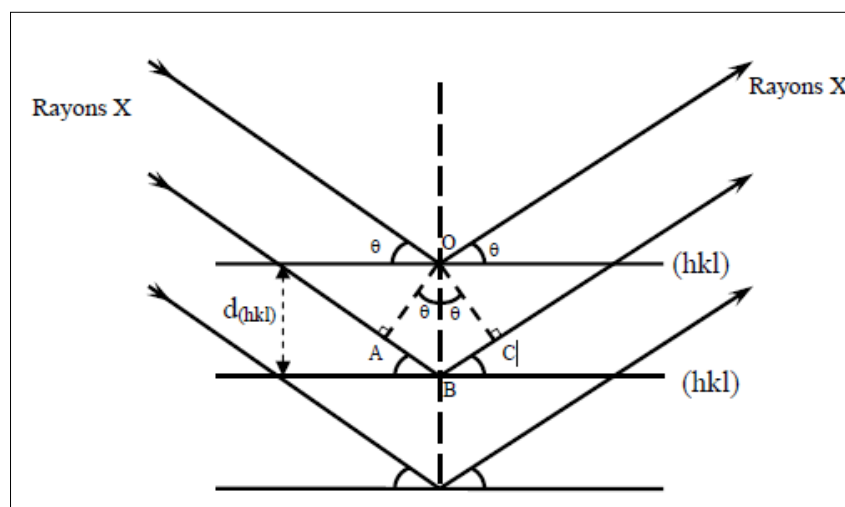


Figure I.1 : Schéma de principe de la diffraction des rayons X

L'équation de Bragg comporte deux paramètres expérimentalement variables, θ et λ . Pour réaliser les conditions de diffraction sur une famille de plans (**hkl**), un seul des deux paramètres peut être arbitrairement fixé. Le choix du paramètre variable détermine deux groupes de méthodes de diffraction des rayons X :

- θ fixe, λ variable : méthode de Laue.
- λ fixe, θ variable : méthode du cristal tournant ou méthode de poudres.

-Méthode de Laue

Elle s'applique aux monocristaux (ou gros grains). L'échantillon est fixe et les plans cristallins ont donc une orientation fixe par rapport au faisceau de rayons X incident. Le faisceau étant polychromatique, chaque plan cristallin (hkl) pouvant donner lieu à diffraction donnera un faisceau diffracté (Figure I.2). Cette méthode sert principalement à l'orientation cristallographique des monocristaux. [7]

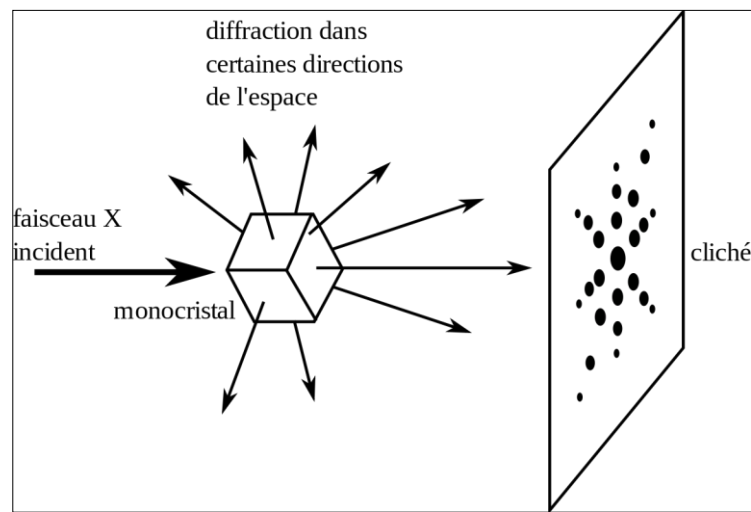


Figure I.2 : Méthode de Laue

-Méthode des poudres [8]

Elle tire son nom du fait que l'échantillon examiné est réduit en une fine poudre constituée de particules orientées au hasard. Le faisceau des rayons X est monochromatique et il n'y aura diffraction que lorsque ce faisceau fait un angle θ (solution de la loi de Bragg) avec une famille de plans cristallins pouvant donner lieu à diffraction.

Les particules étant orientées au hasard, il y aura toujours une famille de plans $\{hkl\}$ donnant lieu à diffraction, de telle sorte que l'on obtiendra simultanément tous les faisceaux susceptibles de diffracter : ces faisceaux forment des cônes de demi-angle au sommet 2θ (Figure I.3). Cette méthode pourra s'appliquer également à un échantillon massif polycristallin formé de petits grains qui sont équivalents aux particules de la poudre.

Les avantages de cette technique sont : la simplicité de préparation de l'expérience, la rapidité de la mesure, la capacité d'analyser des phases mixtes, la détermination de la structure.

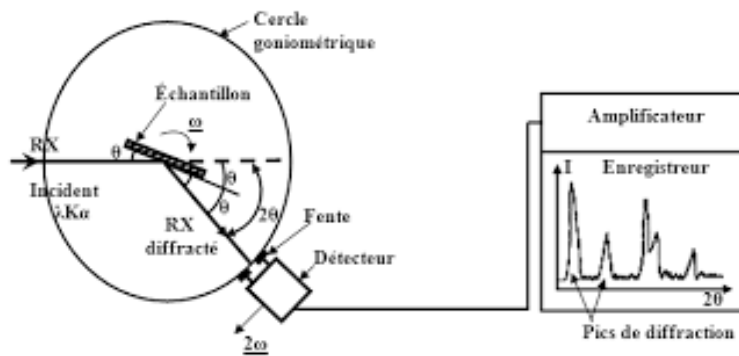


Figure I.3 : Méthode des poudres

I.2.2. Diffusion cohérente des rayons X

La diffraction des rayons X est la méthode reine pour obtenir des informations sur la structure atomique de la matière. Parce que les rayons X ont des longueurs d'onde λ de l'ordre de grandeur des distances interatomiques, des interférences sont possibles entre les faisceaux diffusés par les atomes. Ces interférences donnent naissance à des diagrammes de diffraction composés de taches, les taches de Bragg, dont la position et l'intensité sont reliées à la position relative des atomes dans le cristal.

I.2.2.1. Diffusion par un électron [9]

Un électron qui reçoit une onde électromagnétique \mathbf{E}_0 de vecteur d'onde \mathbf{k}_0 (Figure I.4) est soumis à une force et se met donc à osciller. Cet électron est équivalent à un dipôle et émet une onde sphérique de vecteur d'onde \mathbf{k} dont le champ (\mathbf{E}_e) et l'intensité (\mathbf{I}_e) en un point de l'espace distant de R sont données par les équations (I.1) et (I.2) dans le cas d'un champ polarisé :

$$\mathbf{E}_e = E_0 \frac{r_e}{R} \sin \alpha e^{i(\omega t - \mathbf{k} \cdot \mathbf{r})} \quad (\text{I.1})$$

$$I_e = I_0 \frac{r_e^2}{D^2} \sin^2 \alpha \quad (\text{I.2})$$

avec $r_e = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 mc^2}$ Le rayon classique de l'électron

$$\text{et } \frac{2\pi}{\lambda} \vec{S}_0 \text{ et } \vec{K} = \frac{2\pi}{\lambda} \vec{S} \quad , \quad \|\vec{S}\| = \|\vec{S}_0\|$$

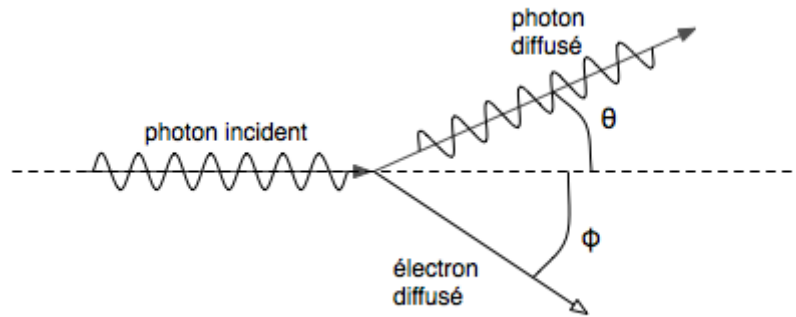


Figure I.4 : Schéma illustrant la diffusion des rayons X par un électron

Si le champ n'est pas polarisé, le rayonnement diffusé est dans la direction 2θ , alors le champ et l'intensité en ce point de l'espace ont les expressions données par les équations (I.3) et (I.4) [10]:

$$\mathbf{E}_e = \mathbf{E}_0 \frac{r_e}{R} \left(\frac{1 + \cos^2 2\theta}{2} \right)^{1/2} e^{i(\omega t - \vec{K}\vec{R})} \quad (\text{I.3})$$

$$I_e = I_0 \frac{r_e^2}{R^2} \left[\frac{1 + \cos^2 2\theta}{2} \right] \quad (\text{I.4})$$

Avec $\mathbf{P} = \frac{1 + \cos^2 2\theta}{2}$ est Le facteur de polarisation du rayonnement

I.2.2.2. Diffusion par un atome : facteur de diffusion atomique

Dans un atome dont la distribution de charge est supposée sphérique, il existe un déphasage entre les ondes issues de différents électrons de cet atome. Le champ du rayonnement diffusé est alors proportionnel à un facteur f appelé facteur de forme ou facteur de diffusion atomique et au champ diffusé par un électron. Son l'intensité est :

$$I_{\text{rayonnement}} = I_e \times f^2$$

Ce facteur f est la transformée de Fourier [11] de la densité électronique de l'atome et son expression est donnée par l'équation (I.5) dans le cas d'un atome libre:

$$f(\vec{H}) = \int 4\pi r^2 \rho(r) \frac{\sin 2\pi H r}{2\pi H r} dr \quad (I.5)$$

$f(\mathbf{0}) = Z$ est le numéro atomique de l'atome considéré, r est la distance de l'origine à la densité électronique diffusante et H est le vecteur de diffusion. La norme de ce dernier est donnée par l'équation (I.6).

$$\|\vec{H}\| = \frac{2 \sin \theta}{\lambda} \quad (I.6)$$

Ce facteur de diffusion augmente avec le nombre Z d'électrons de l'atome considéré et son expression peut être calculée par combinaison linéaire des fonctions d'ondes analytiques de type « Slater » tabulées par Clémenti et Raimondi [12]. Leurs expressions atome par atome en fonction de $(\sin\theta/\lambda)$ figurent dans les tables internationales de cristallographie volume C [13].

I.2.2.3. Diffraction par un monocristal parfait

Dans une maille donnée contenant plusieurs atomes supposés statiques, (pas d'agitation thermique), l'atome j diffuse les photons X (qui s'amortissent en $(1/R)$ et l'amplitude du champ diffusé est donnée par l'équation (I.7) dans la théorie cinématique. Cette dernière suppose que le faisceau diffracté n'a aucune interaction avec le faisceau incident et n'est diffracté qu'une seule fois lors de la traversée de l'échantillon.

$$E(\vec{H}) = E_e \sum_{j=1}^{N_j} f_j(H) \exp(2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}_j) \quad (I.7)$$

Où - E_e est l'amplitude diffusée par un électron libre.

- N_j le nombre total d'atomes.

- $f_j(H)$ le facteur de diffusion atomique

$\exp(2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}_j)$ est le terme de phase fonction de la position r_j de l'atome j dans la maille. La quantité fondamentale pour cette maille de référence est donc :

$$F(\vec{H}) = \sum_{j=1}^{N_j} f_j \exp(2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}_j) \quad (I.8)$$

Où, N_j est le nombre d'atomes dans la maille.

Ce terme est appelé facteur de structure [14]. C'est un nombre complexe qui présente en général une amplitude et une phase (qui dépend de l'origine de la maille). Ce facteur de structure représente la transformée de Fourier de la densité électronique totale de la maille considérée et cette dernière contient des informations sur la nature et la position des atomes dans le composé. L'équation (I.9) donne l'expression de calcul de cette densité électronique à partir du facteur de structure.

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \int F(\vec{H}) \exp(-2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}_j) d^3 \vec{H} \quad (I.9)$$

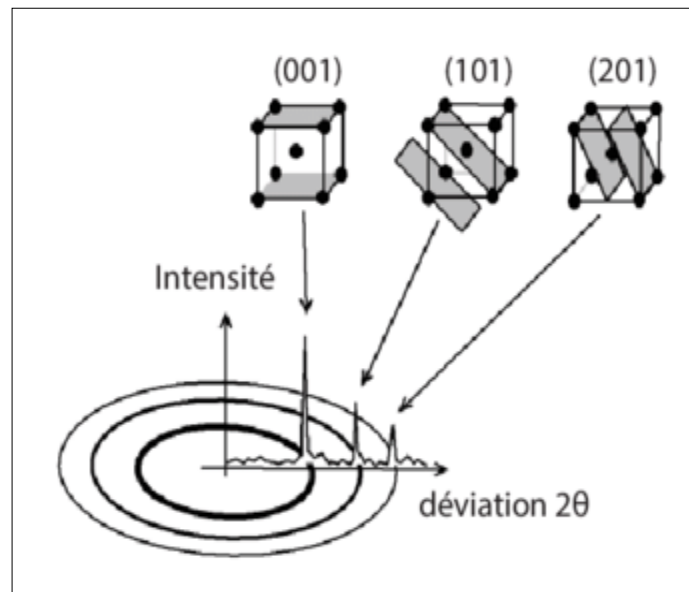


Figure I.5 : Schéma d'illustration du principe de la diffraction des rayons X par un cristal.

L'amplitude de vibration des atomes d'un cristal augmente avec la température et crée un déphasage entre les amplitudes des ondes diffusées par des atomes équivalents. Le phénomène est d'autant plus important que la résolution ($\sin\theta/\lambda$) est grande. Ce déphasage affaiblit l'interférence des rayons X diffractés. Cette atténuation est prise en compte en effectuant le produit du facteur de structure de l'équation (I.8) par un terme qui représente la transformée de Fourier du nuage de probabilité de présence de l'atome autour de sa position centrale.

Dans le modèle harmonique simple, ce mouvement thermique est représenté pour le cas d'un mouvement isotrope, par une fonction gaussienne en forme exponentielle décroissante dont l'expression est donnée par l'équation (I. 10).

$$T(\vec{H}) = e^{-B_j \left(\frac{H}{2}\right)^2} \quad (I.10)$$

En dehors de l'agitation thermique et de la polarisation du rayonnement diffracté, d'autres paramètres tels que l'extinction, le facteur de Lorentz [15] et l'absorption du rayonnement peuvent créer une différence entre les valeurs mesurées et calculées des intensités des réflexions d'un composé, d'où la nécessité d'effectuer les corrections de ces facteurs.

Correction du facteur de l'extinction [16]

La théorie cinématique n'est pas toujours respectée au cours de la diffraction des rayons X et le phénomène d'extinction doit être pris en compte dans le calcul des intensités des rayons X diffractés. Les cristaux étudiés dans ce travail ne nécessitaient pas cette correction.

Correction du facteur de Lorentz

Chaque nœud du réseau réciproque traverse la sphère d'Ewald [17] avec une vitesse dépendant de l'angle de Bragg. Ceux traversant avec la vitesse la plus faible sont associés à une intensité diffractée plus importante. La correction de ce facteur se fait sur les intensités mesurées et tient compte de la géométrie du diffractomètre.

Correction d'absorption

Celle-ci est également faite sur les intensités mesurées via la loi de Beer –Lambert [18] donnée par l'équation (I.11).

$$I_{\text{corrigé}} = \frac{I_{\text{mesurée}}}{A} \quad (\text{I. 11})$$

Avec A la transmission de l'échantillon dont l'expression pour un cristal de forme quelconque est donnée par l'expression :

$$A = \frac{1}{V} \int \exp\left(-\mu((x_i + x_d))\right) dV \quad (\text{I. 12})$$

- μ : le coefficient d'absorption linéaire du cristal (en cm^{-1})
- x_i et x_d : les trajets des rayons X incidents et diffractés pour un point interne de ce cristal.

Les Tables Internationales de Cristallographie en donne quelques exemples. Le coefficient d'absorption linéaire [19] peut être obtenu expérimentalement ou théoriquement.

Théoriquement, il se calcule par un processus additif indépendant de l'arrangement des atomes dans la maille à l'aide de l'équation (I.10) :

$$\mu = \frac{1}{V_{maille}} \sum \sigma_i \quad (I.13)$$

Avec σ_i la section efficace d'absorption atomique dont l'expression est :

$$\sigma_i = \frac{1}{N_{AV}} \sum W_i \mu_\phi M$$

Tels que : N_{AV} est le nombre d'Avogadro [20], W_i la fraction molaire massique de l'élément i dans le composé, μ_ϕ est le coefficient d'absorption massique (en $\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) et M la masse molaire du composé (en $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Les Tables Internationales de Cristallographie, donnent les valeurs théoriques du coefficient d'absorption massique de tous les éléments du tableau périodique pour un certain nombre de longueurs d'onde du rayonnement.

I.3. Traitement des données de diffraction

Le choix des conditions expérimentales de diffraction des rayons X résulte d'un compromis entre l'objectif de la mesure et les contraintes imposées par le matériau à analyser. Une analyse de diffraction des rayons X peut en effet servir à déterminer la structure d'un composé (diffraction de poudre ou diffraction sur monocristal à basse résolution) mais également servir à déterminer la déformation de la densité électronique des molécule(s) de ce composé (diffraction sur monocristal à haute résolution).

I.3.1. Cas de la diffraction sur monocristal

La figure I.6 résume les différentes étapes mises en œuvre dans une analyse de diffraction des rayons X sur monocristal. L'étude de la structure cristalline fait intervenir [21] :

- Choix du monocristal
- Enregistrement des données
- Traitement des données
- Résolution de structure puis analyse structurale

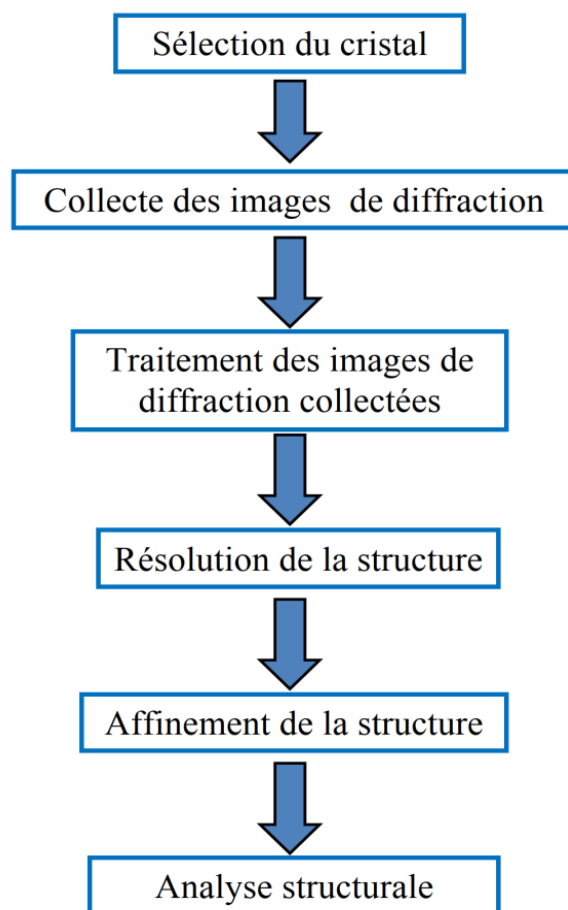


Figure I.6: Diagramme résumant les principales étapes de détermination de la structure d'un composé à partir d'une analyse de DRX sur monocristal.

I.3.2.Choix du monocristal

Après la genèse des cristaux, 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, doit être le plus possible isotrope et sa taille doit légèrement être inférieure à la largeur du faisceau de rayon X utilisé (figure I.7). En effet, les cristaux de très petites tailles produisent des intensités de diffraction très faibles alors que les cristaux de grande taille peuvent entraîner des sérieux problèmes de facteur d'échelle ou des problèmes liés à une grande absorption, spécialement les cristaux contenant des atomes lourds. Une fois le bon cristal sélectionné, ce dernier est monté sur la tête goniométrique dans un diffractomètre pour la collecte des données.

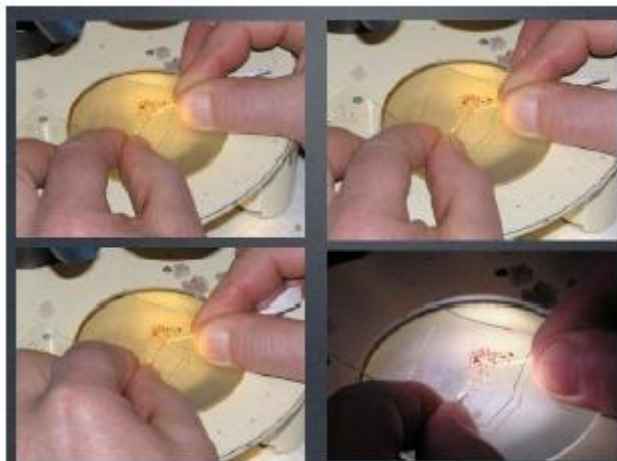


Figure I.7 : Comment Choisir et manipuler le monocristal.

I.3.3. Collecte des images de diffraction

Pour déterminer convenablement la structure d'un composé, il faut effectuer une collecte suffisante d'intensité de rayons X diffractés à une résolution adéquate de manière à ce que le maximum de plans réticulaires du composé soit enregistré. Les mesures sur monocristal faites dans ce travail ont été réalisées au laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisations (CRM2) sur deux diffractomètres qui possèdent tous quatre degrés de liberté. Il s'agit des diffractomètres BRUKER-AXS D8 Venture et BRUKER-Nonius Kappa APEX [22] (figure I.8).

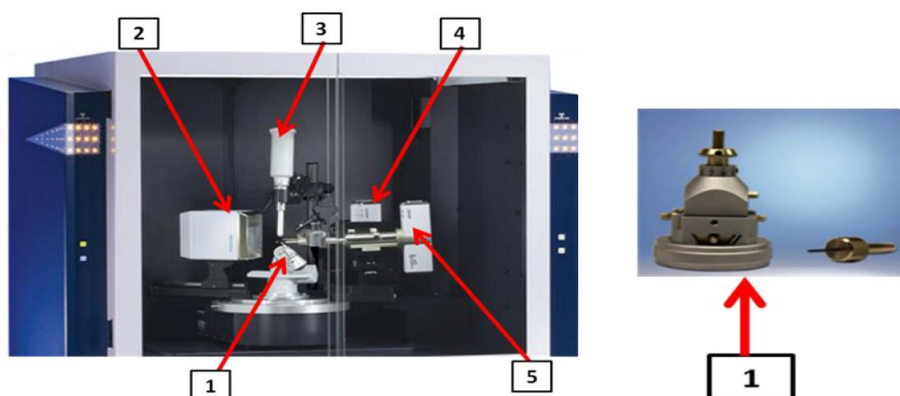


Figure I.8: Vue générale du diffractomètre BRUKER-AXS D8 Venture .1-Goniomètre, 2-Détecteur CMOS (Photon 100), 3-Soufflette de gaz sur l'échantillon, 4- Source Mo de Rayon X, 5- Source Ag de Rayon X.

En général, cette 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). Cette détermination approximative des paramètres de maille du composé analysé se fait à partir des pics de diffraction obtenus sur une vingtaine d'images collectées. En effet, de la liste de ces pics, ceux correspondant aux nœuds du réseau réciproque sont repérés par des vecteurs $H = ha^* + kb^* + lc^*$ avec h , k et l entiers. Une première indexation est ainsi effectuée et trois vecteurs non-coplanaires de plus petits modules a^* , b^* et c^* sont donc déterminées. Les paramètres de maille et le système cristallin sont ensuite déduits.

I.3.4. Traitement des images de diffraction

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. Ce traitement se fait en plusieurs étapes : l'indexation des pics de diffraction, leur intégration, la correction des intensités enregistrées et le moyennement des données.

a-Indexation des pics de diffraction

Tous les pics de diffraction enregistrés sont indexés par les indices de Miller [23] (h , k et 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 etc. A l'issue de cette indexation, les valeurs précises des paramètres de maille sont déterminées et le groupe d'espace du composé analysé est obtenu en repérant les conditions d'extinction systématiques. Ces dernières sont de deux types : celles liées au mode de réseau et celles liées aux opérations de symétrie (miroirs translatatoires et axes hélicoïdaux) présents dans le cristal étudié. Le volume A des tables internationales de cristallographie présente chaque groupe d'espace et les conditions d'extinction (et de présence) qui lui sont associées. Par exemple pour le groupe d'espace $C2/c$ dans lequel trois des composés étudiés dans ce travail cristallisent, seront absentes les réflexions hkl dont $h+k+l = 2n+1$ liées à la présence du mode de réseau C et au miroir translatatoire c perpendiculaire à l'axe 2 dirigé suivant b . Du fait de l'existence du mode de réseau C et de l'axe 2, il se crée donc automatiquement un axe 2 hélicoïdal (axe 2_1) suivant

l'axe b aux positions ($\pm \frac{1}{4}$, y, $\pm \frac{1}{4}$) de la maille ; d'où la condition additionnelle suivante pour ce groupe d'espace : les réflexions (0k0) avec $k = 2n+1$ sont absentes.

b-Intégration des pics de diffraction

L'intensité de chaque pic de diffraction est estimée pendant l'étape d'indexation en appliquant un masque autour du pic. La couronne interne délimite la surface à intégrer et la couronne externe permet d'estimer le bruit de fond à retrancher de l'intensité intégrée. Chaque pic est donc corrigé du bruit de fond et l'ajustement des masques pour les pics doit être optimal afin de maximiser le rapport signal/bruit

c- Correction des intensités mesurées

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. [24].

La correction du phénomène d'absorption, se fait soit par :

- Indexation des faces du cristal et la mesure de leur extension spatiale. Cette voie est laborieuse mais meilleure car le calcul de la transmission du cristal se fait réflexion par réflexion.
- Estimation d'un grand nombre de réflexions équivalentes mesurées avec des orientations différentes du cristal. Ceci permet de déterminer une surface de transmission du cristal analysé: C'est la correction semi - empirique. Elle est généralement faite via la méthode multi-scan. Le logiciel SORTAV18, et les trois logiciels cités pour la méthode numérique peuvent être utilisés pour effectuer cette correction.

Toutes ces étapes depuis la collecte des intensités des rayons X diffractés jusqu'à leur correction ont été réalisées dans ce travail à l'aide des logiciels APEX II, Crysalis et SORTAV. [25]

d-La réduction des données enregistrées

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 pour :

- Vérifier la qualité de la mesure faite (équivalence des réflexions par des opérations de symétrie du groupe d'espace).
- Mettre à la même échelle les intensités collectées avec des conditions expérimentales différentes (temps d'exposition différents, utilisation de plusieurs cristaux,).
- Obtenir un fichier « nettoyé » contenant chaque réflexion mesurée associée à son intensité moyenne et à sa variance. Ceci se fait en appliquant des schémas de pondération qui donnent par exemple des poids très faibles aux intensités se démarquant de la moyenne.

Plusieurs logiciels et programmes peuvent être utilisés à cet effet : APEX II, Crystalis, SORTAV.

I.3.5.Résolution de la structure

La mesure des intensités des rayons X diffractées permet de déterminer le module du facteur de structure du composé analysé mais sa phase φ (h,k,l) est perdue lors de l'expérience. Ainsi, l'analyse DRX sur monocristal ne peut permettre de déterminer directement la densité électronique du composé analysé pourtant elle contient toutes les informations recherchées sur la structure du composé. Ceci est généralement connu sous l'expression « problème de phase » en cristallographie. De nombreuses méthodes ont été développées depuis 1929 [26] jusqu'à très récemment en 2012 [27] pour résoudre ce problème.

Les méthodes de Patterson et les méthodes directes [28,29] utilisées, ne donnent qu'une valeur approchée de la phase du cristal qui sera ensuite utilisée pour la détermination de sa valeur exacte (pendant l'affinement).

a-La méthode de Patterson ou méthode de l'atome lourd

C'est la première méthode qui a été mise en œuvre pour résoudre le problème de phase introduite par Arthur Lindo Patterson en 1935, elle dépend de l'interprétation de la fonction $P(u,v,w)$ dite de Patterson, transformée de Fourier du produit d'auto convolution de la densité électronique $\rho(r)$ [30] dont l'expression est donnée par l'équation (I.11).

$$P(u, v, w) = \frac{1}{V} \sum \sum \sum \{|F(hkl)|^2 \cos[2\pi(hu + kv + lw)]\} \quad (\text{I. 14})$$

L'information donnée par les maxima de cette fonction correspond à la carte des positions relatives des vecteurs entre chaque paire d'atomes dans la structure. La valeur de la fonction à ces maxima est proportionnelle au produit du numéro atomique de l'atome impliqué. Ainsi cette méthode donne un avantage pour la détection des vecteurs entre les atomes lourds, c'est-à-dire les atomes possédant les grands nombre d'électrons. La fonction de Patterson permet donc de localiser les atomes lourds dans la structure analysée.

b- Les méthodes directes

Dans ces méthodes, une phase approchée peut directement être dérivée de l'amplitude du facteur de structure. Elles sont basées sur la relation de Sayre [31] et ont été développées par Wilson Hauptman et Karle [32,33] ces deux derniers ont eu le Prix Nobel de chimie en 1985.

Les méthodes directes font le plus souvent usage des grandeurs U et E liées directement aux facteurs de structures par :

$$U(h, k, l) = \frac{F_{hkl}}{\sum_{j=1}^n f_j} \quad (\text{I. 15})$$

$$|E(hkl)|^2 = \frac{F_{hkl}}{\sum_{j=1}^n f_j^2}$$

- ❖ U : appelé le facteur de structure unitaire.
- ❖ E : appelé le facteur de structure normalisé.
- ❖ N : Nombre d'atomes par maille.
- ❖ f_j : Facteur de diffusion de l'atome j.

Les deux méthodes de résolution (méthode de Patterson et les méthodes directes) permettent de localiser les atomes lourds ou relativement lourds.

La synthèse de Fourier donne les positions des atomes restants et elle est calculée par la relation suivante : [34]

$$\rho_{obs} - \rho_{cal} = \frac{1}{v} \sum_h \sum_k \sum_l [|F_{ods}| - |F_{cal}| \exp - 2\pi i(hx + ky + lz)] \quad (I.16)$$

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

c- Méthode des moindres carrés.

Cette méthode est très largement utilisée, notamment pour les structures de matériaux inorganiques ou de petites molécules organiques. Les structures plus complexes font appel à des méthodes plus sophistiquées.

Les méthodes d'affinement consistent à faire varier les paramètres (coordonnées atomiques, facteurs d'agitation thermique) de chaque atome pour minimiser la fonction de reliabilité :

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

ω_S : Le poids attribué à la tache de diffraction du vecteur réciproque S et k un facteur d'échelle entre les facteurs calculés et observés.

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

$$\sum_S \omega_S \Delta F \frac{\delta \Delta F}{\delta X_i} = 0 \Rightarrow \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\delta |K \cdot F_S^{cal}|}{\delta X_i} = 0 \quad (I.18)$$

Au premier ordre, on peut écrire:

$$\Delta \left(\frac{\delta R}{\delta X_i} \right) = \sum_i \left[\frac{\delta}{\delta x_i} \left(- \sum_S \omega_S \cdot \Delta F_S \cdot \frac{\delta |k \cdot F_S^{cal}|}{\delta x_j} \right) \right] \Delta x_i \quad (I.19)$$

En posant :

$$\alpha_{ij} = \sum_S \omega_S \cdot \frac{\delta |k \cdot F_S^{cal}|}{\delta \mu_i} \cdot \frac{\delta |k \cdot F_S^{cal}|}{\delta \mu_j}$$

$$y_j = \sum_S \omega_S \cdot \frac{\delta |k \cdot F_S^{cal}|}{\delta \mu_j}$$

Le système des équations normales s'écrit :

$$y_j = \Delta x_j \alpha_{ij} \Delta x_i = (\alpha_{ij})^{-1} \cdot y_j \quad (\text{I. 20})$$

La résolution de ce système suppose l'inversion de la matrice qui est symétrique : Pour simplifier le problème, on peut remarquer que chaque élément de la matrice α_{ij} est une somme d'un produit de dérivées partielles dont les signes sont aléatoires.

I.3.6. Affinement cristallographique

Les valeurs de la phase et du module du facteur de structure obtenu au cours de la résolution structurale n'étant que des estimations des valeurs réelles qui sont progressivement optimisées au cours de l'étape d'affinement.

Toutes les méthodes signalées précédemment conduisent à des hypothèses de structure plus ou moins proches de la réalité, que l'on désire modifier pour rendre optimum l'accord entre les intensités mesurées et les intensités calculées.

L'affinement consiste à améliorer de proche en proche par la méthode des moindres carrés la position atomique trouvée grossièrement par l'hypothèse de départ. Son évolution est vérifiée par les facteurs de reliabilité R_1 , ωR_2 ainsi que l'estimation du facteur de goodness (GooF) [35]

a-Facteurs de reliabilité

On peut suivre l'avancement de la résolution et surtout sa validité à l'aide des facteurs de reliabilité R (facteur non pondéré) et ωR (facteur pondéré) définis par :

$$R = \frac{\sum |F_{obs}| - |F_{cal}|}{\sum |F_{obs}|} \quad (\text{I. 21})$$

$$R\omega_R = \left[\frac{\sum [\omega (F_{obs}^2 - F_{cal}^2)^2]}{\sum \omega (F_{obs}^2)^2} \right]^{1/2}$$

Avec :

- ❖ F_{obs} : Facteur de structure observé.
- ❖ F_{cal} : Facteur de structure calculé.
- ❖ ω : Le facteur de pondération attaché à la mesure F_{obs} du facteur de structure donné par :

$$\omega = \frac{1}{[\sigma^2(F_{obs}^2) + (a\rho)^2 + b\rho]} \text{ Où } a \text{ et } b \text{ sont des constantes}$$

Plus la concordance entre les F_{obs} et F_{cal} est meilleure, plus les valeurs de R et $R\omega_R$ tendent vers zéro.

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

Afin de déterminer si l'affinement est significatif et de tester la pondération utilisée, le programme LSFM (least-Squares-Full-Matrix)[36] on se sert d'un autre moyen dans le même ordre d'idée que le facteur R, pour renseigner sur l'écart existant entre le modèle calculé et la structure réelle, qui est le facteur GooF (Goodness of fit) défini par:

$$GooF = S = \left[\frac{\sum \omega (F_{obs}^2 - F_{cal}^2)^2}{n - p} \right]^{1/2} \quad (I.22)$$

Où :

- **n** : Nombre de réflexions considérées.
- **p** : Nombre de paramètres affinés.

c-Synthèse de Fourier

Les coordonnées des atomes d'hydrogène sont déterminées théoriquement dans le cas des rayons X ou par une série de Fourier. L'avantage spécifique de cette synthèse différence de Fourier provient du fait que, même lorsque les phases sont légèrement erronées, une carte de différence de Fourier est capable de montrer les écarts entre le modèle structural proposé et la réalité comme les atomes manquant par exemple.

L'utilisation des phases des F_C obtenues à partir des affinements et appliqué à la fois à F_O et F_C , les coefficients de Fourier sont alors définis comme :

$$\Delta F = (|F_O| - |F_C|) e^{i\varphi_c} \quad (I.23)$$

I.3.7. Les programmes de détermination des structures.

Aujourd'hui, il existe des systèmes complets de détermination des structures. Ces logiciels modulaires permettent la recherche de la structure brute et son affinement, et parmi ce lot de programmes, nous avons utilisé dans notre travail les logiciels de la chaîne de programme WINGX: SIR97 SHELX et CRYSTALS [37,38]

I.3.8. Vérification de la résolution structurale et présentation des résultats

A la fin de l'affinement fait avec succès d'une structure, on obtient un modèle contenant les positions atomiques de la molécule, ce qui permet de générer des vues de cette molécule mais aussi de calculer les différentes valeurs qui caractérisent le composé étudié. Mais avant de présenter et d'interpréter les résultats, il convient ensuite de vérifier la cohérence chimique de la structure proposée, notamment en termes d'électro neutralité (en s'appuyant sur les calculs de valence) et des distances interatomiques. Enfin, un soin particulier doit être accordé à l'observation des paramètres de déplacement atomique. En effet, une valeur d'agitation isotrope équivalente négative (ou avec des valeurs d'agitation anisotrope physiquement impossibles) ou au contraire trop élevées, peuvent indiquer des erreurs dans le modèle structural ou un cristal de qualité insuffisante : mauvaise attribution d'atome, mauvaise maille, mauvais groupe d'espace, déplacement d'origine, phénomène de désordre.

Il existe de nombreux critères pour juger la validité d'une structure :

- ❖ Valeurs des facteurs d'accords R et $R\omega_R$.
- ❖ Examen des facteurs de température anisotropes.
- ❖ Vérifier la bonne convergence de l'affinement, la valeur du déplacement moyen des atomes sur l'écart type doit être la plus petite possible
- ❖ Le **Goof** (goodness of fit) doit être voisin de 1.

I.4. La spectroscopie vibrationnelle

La spectroscopie vibrationnelle est l'étude expérimentale du spectre d'un phénomène physique, c'est-à-dire de sa décomposition sur une échelle d'énergie, ou toute autre grandeur se ramenant à une énergie (fréquence, longueur d'onde, etc.).

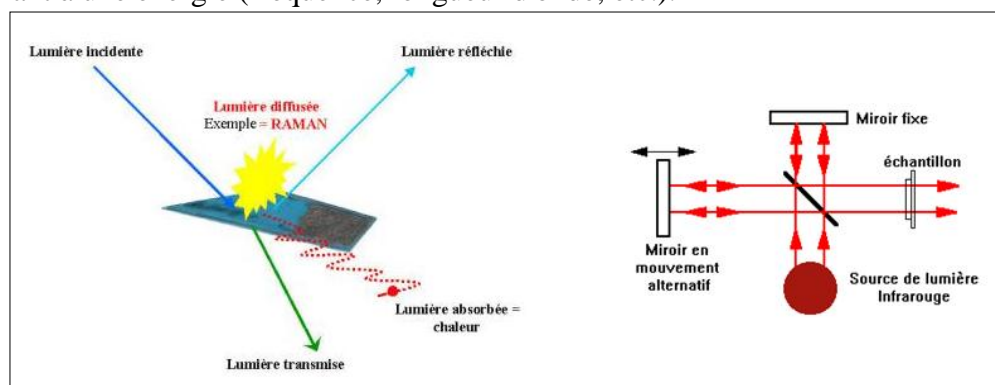


Figure I.9: Diffusion Raman et absorption IR

Ces techniques fournissent aussi des informations structurales et dynamiques inaccessibles par d'autres moyens, ainsi permet l'étude de milieux non cristallisés tels que le verre, les liquides, les gaz ou toute autre matière organique. Ces méthodes sont non destructives. Elles conservent l'objet ou l'œuvre étudié.

I.4.1. Spectroscopie infrarouge

Le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) [39] repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge du spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule.

Avec un spectromètre, cette absorption du rayonnement infrarouge par le matériau de l'échantillon est mesurée en fonction de la longueur d'onde (sous la forme de nombres d'onde, typiquement de $(4000 \text{ à } 600 \text{ cm}^{-1})$). Le résultat est un spectre qui donne une "empreinte chimique" distinctive qui peut être utilisée pour visualiser et identifier des échantillons organiques et inorganiques.

La partie infrarouge du spectre électromagnétique est divisée en trois régions : le proche, le moyen et le lointain infrarouge, nommées en relation avec le spectre visible. L'infrarouge lointain, allant approximativement de $(400 \text{ à } 10 \text{ cm}^{-1})$ ($1000 - 30 \text{ }\mu\text{m}$), mitoyen de la région micro-onde, a une énergie faible et peut être utilisé pour la spectroscopie rotationnelle. L'infrarouge moyen, allant approximativement de $4000 \text{ à } 400 \text{ cm}^{-1}$ ($30 - 1.4 \text{ }\mu\text{m}$) peut être utilisé pour étudier les vibrations fondamentales et la structure vibrationnelle associée.

Le proche infrarouge, plus énergétique, allant approximativement de $(14000 \text{ à } 4000 \text{ cm}^{-1})$ ($1,4 - 0,8 \text{ }\mu\text{m}$) peut exciter les vibrations harmoniques. Les dénominations et classifications de ces sous-régions sont essentiellement des conventions. Elles ne sont pas basées sur des divisions strictes ou sur des propriétés moléculaires ou électromagnétiques exactes.

Les fréquences d'absorption correspondent donc aux fréquences des vibrations moléculaires et l'intensité d'absorption est proportionnelle au carré de la variation du moment dipolaire. On obtient ainsi des spectres de fréquences caractéristiques pour chaque composé :

$$\bar{\mu}_k = \bar{\mu}_{k0} + \left(\frac{\partial \bar{\mu}_k}{\partial Q_k} \right) Q_k + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 \bar{\mu}_k}{\partial Q_k^2} \right) Q_k^2 + \dots \quad (\text{I.24})$$

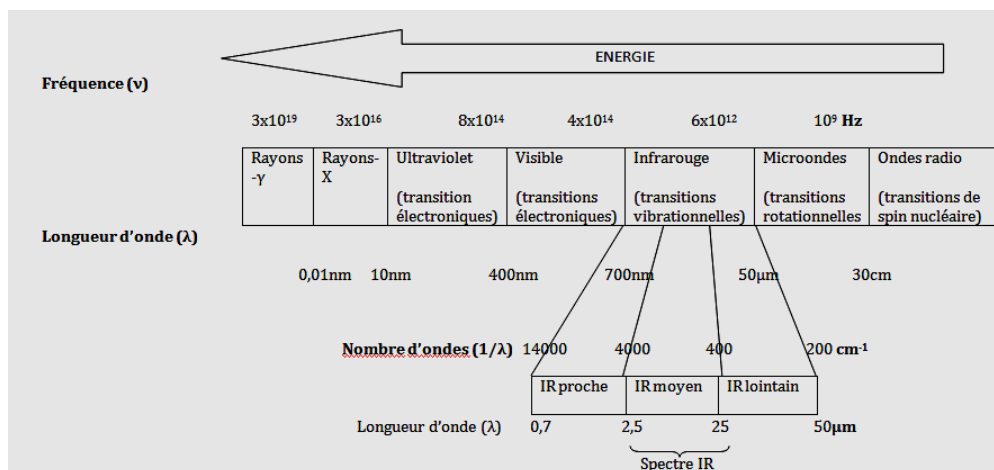


Figure I.10 : Domaine de l'Infrarouge

I.4.1.1. Principe

Une source émet un faisceau de lumière infrarouge qui est divisée en deux parties grâce à une lame séparatrice comportant une face semi-réfléchissante (figure I.12). 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 par exemple (He ; Ne) y est superposé et sert de référence pour le fonctionnement de l'appareil. 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) [40], d'où la dénomination « Infrarouge à transformée de Fourier ».

L'interféromètre est un instrument formé d'une lame séparatrice semi-transparente O qui divise le faisceau issu de la source en deux faisceaux, l'un réfléchi vers un miroir fixe F , l'autre transmis vers un miroir mobile M (Figure I.11). Le miroir mobile, perpendiculaire au miroir fixe, se déplace à une vitesse constante le long de son axe. Le mouvement du miroir mobile introduit une différence de trajet optique entre les deux faisceaux. Cette différence de trajet, dite différence de marche optique, provoque un déphasage entre les deux faisceaux.



Figure I.11 : Spectrophotomètre Infrarouge (Faculté des sciences exactes, laboratoire de cristallographie université des frères Mentouri Constantine.

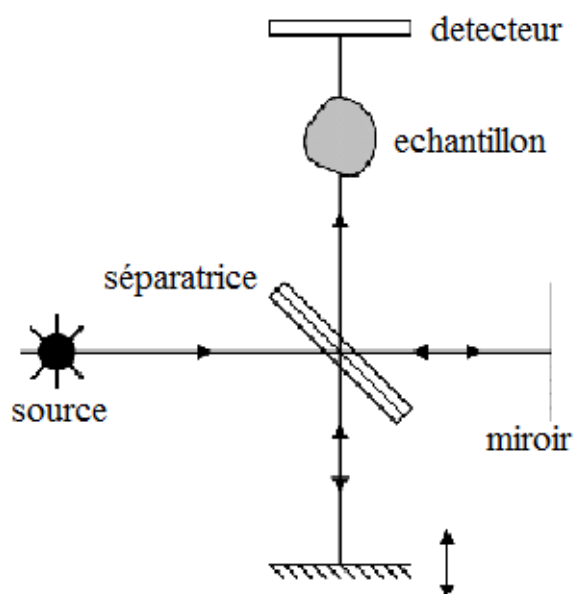


Figure I.12: Schéma simplifié des modes d'acquisition spectrales en spectroscopie IR.

I.4.1.2. Modes de vibration moléculaire

Lorsqu'une molécule absorbe de l'énergie sous la forme d'un rayonnement IR, l'amplitude des vibrations des liaisons moléculaires augmente, le retour à l'état normal libère de la chaleur. Plusieurs modes de vibrations sont possibles pour un groupe d'atomes donné. A chacun correspond une fréquence caractéristique. Ces modes fondamentaux sont responsables des principales bandes d'absorption.

L'absorption du rayonnement IR par les composés organiques correspond à deux types principaux de vibrations : vibration de valence ou d'élongation et vibration de déformation angulaire.

- **Une vibration de valence (d'allongement ou d'élongation) :** est un mouvement des atomes le long de l'axe de la liaison. Ce mouvement implique une variation de la distance interatomique. Les vibrations de valence sont représentées par ν . Ces vibrations se situent dans la région du spectre allant de 4000 à 1000 cm^{-1} .
- **Une vibration de déformation :** est un mouvement des atomes en dehors de l'axe de la liaison. Lors de ce mouvement, la distance interatomique reste constante. Elles peuvent se réaliser dans le plan ou perpendiculairement au plan. Les vibrations de déformation sont représentées par δ . Ces vibrations constituent la région du spectre dite «empreinte digitale» (1000 à 600 cm^{-1}). Elles sont souvent difficiles à attribuer.

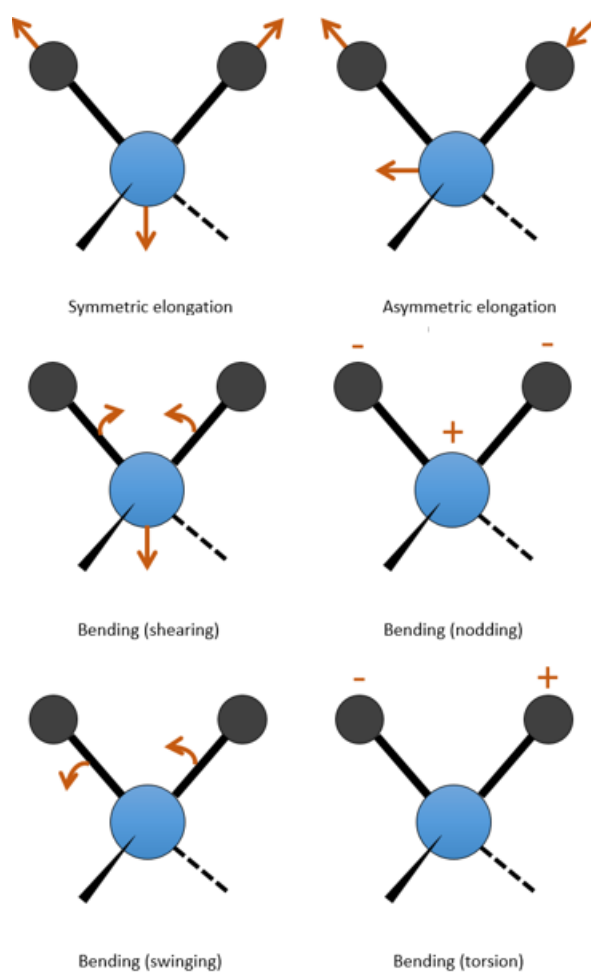


Figure I.13: les différents modes de vibrations en spectroscopie infrarouge

I.4.1.3. Avantages et inconvénients

Bien que l'utilisation de ce procédé présente un certain nombre d'avantages, il présente également certains inconvénients.

-Non destructif : L'un des principaux avantages est que la spectroscopie infrarouge ne cause aucun dommage. Cependant, le rayonnement infrarouge est inoffensif et n'endommagera pas l'environnement ou la zone observée.

-Sensibilité : L'un des inconvénients de la spectroscopie infrarouge est qu'elle nécessite des instruments très sensibles et bien accordés.

-Préparation : Un avantage majeur de la spectroscopie infrarouge est que les échantillons visualisés ne nécessitent aucune préparation spéciale.

-Calibration interne : ces spectromètres sont auto-calibrés et ne nécessitent jamais de calibration par l'utilisateur. Un laser He-Ne [41] permet de repérer avec précision la position du miroir mobile.

Références

[1] J. Protas, Diffraction des rayonnements : concepts et méthodes. Université Henri Poincaré-Nancy ,1999.

[2]Y. Jeannin, Résolution d'une structure cristalline par rayons X, technique d'ingénieur p1075, V2, 1998.

[3]A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla G. Polidori & M. Camalli, J. Appl. Cryst., 27, p 435. 1994

[4] H. Hertz, Annalen der Physik, 33, p. 983, 1887.

[5]Arthur H. Compton.A Quantum Theory of the Scattering of X-Rays by Light Elements. Physical Review, 1923.

[6] G. M. Sheldrick, ActaCryst. A64, 112–122, 2008.

[7]Z. Ren, D. Bourgeois, J. R. Helliwell, K. Moffat, V. Srajer, B. L. Stoddard, Laue crystallography: coming of age, J. Synchrotron Rad., vol. 6, p. 691-917, 1999.

[8] J. Lemaitre, J.L. Chaboche, Mécanique des Matériaux Solides, Dunod, Paris, 2^e édition, 1996.

[9]J.J. Rousseau, Cristallographie géométrique et radiocristallographie, 2000.

- [10] A. Akkerman, E. Akkerman. Characteristics of electron inelastic interactions in organic compounds and water over the energy range 20–10 000 eV. *J. Appl. Phys.* 86 ,5809-16, 1999.
- [11] D. Harker et J.S. Kasper, Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data , *Acta Cryst.*, vol 1, n° 2, p. 70-75 ,1948.
- [12] Clementi, E. Raimondi. Atomic Screening Constants from SCF Functions. *J. Chem. Phys.* **38** (11): 2686–2689, 1963.
- [13] International tables for X-Ray crystallography, vol. I. Symmetry groups, 1952.
- [14] A.G. Fox, M.A. O’Keefe, M.A. Tabernor, Relativistic X-ray and electron atomic scattering factors at high angles, *Acta Cryst A*, vol. 45, n° 11, p. 786-793, 1989.
- [15] R. Taillet, L. Villain, P. Febvre, Dictionnaire de physique s.v.facteur de Lorentz. 1^{re} éd. Vol 1, p 899, 2008.
- [16] Nardelli, M. *J. Appl. Crystallogr*, 32, 563-571. 1999.
- [17] Gareth Thomas, Michael J. Goringe. *Transmission Electron Microscopy of Materials*. New York, p388, 1979.
- [18] Jean-Henri Lambert, *Photometria, sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae*, Sumptibus Vidae Eberhardi Klett, 1760.
- [19] Timothy G. Feeman. *The Mathematics of Medical Imaging: A Beginner's Guide*, Springer, coll. Springer Undergraduate Texts in Mathematics and Technology, p141, 2010.
- [20] Jean-Paul Mathieu, *Histoire de la constante d'Avogadro*, Paris, Centre de documentation sciences humaines, coll. Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences (n° 9), p 109, 1984.
- [21] A. Santoro ,A. D. Mighell. Determination of Reduced Cells, *Acta Crystallogr. A*26, 124-127, 1970.
- [22] Malgrange Cécile, *Symétrie et propriétés physiques des cristaux*. EDP Sciences, CNRS, 2011.
- [23] W. Choi, I. Lahiri, R. Seelaboyina, Y. S. Kang. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, 35(1), 52–71, 2010.
- [24] Yu. G. Andreev, P. Lightfoot , P.G. Bruce. A General Monte Carlo Approach to Structure Solution from Powder Diffraction Data. *J. Appl. Cryst.*, vol30, n° 3, p 294-305, 1997.
- [25] G.Martin, D.H. Yan, A. Yakimansky. Structure determination by electron crystallography and simulation approaches. *Acta Cryst A*, vol 51, n° 6, p. 849-868, 1995.
- [26] G. Landsberg, L. Mandelstam, A new appearance in the light diffusion in crystals, *Naturwissenschaften* 16, pp 772, 1929.
- [27] R. Didier, *Introduction à la cristallographie : solide cristallisé et empilements compacts*. Paris: Ellipses, 2012.

- [28] Q. Shen. Direct measurements of Bragg-reflection phases in x-ray crystallography, *Physical Review B*, vol. 59, n° 17, p 11109-11112, 1999.
- [29] A.L. Patterson. A Fourier series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals. *Physical Review*, vol. 46, n° 5, p 372-376, 1934.
- [30] A. D. Becke. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev A*, vol. 38, n° 6, p 3098, 1988.
- [31] D. Sayre. The squaring method: A new method for phase determination. *Acta Crystallographica*. 60–65, 1952.
- [32] W. Hauptman, L. Karle. X-ray structure determination, A practical guide, Wiley, New York, 1989
- [33] W. Hauptman. Free objects for crystallography: a modular approach to ab initio structure determination from powder diffraction, *J Appl Cryst.*, 35, 734-743, 2002.
- [34] P. Haymann. Théorie dynamique de la microscopie et diffraction électronique. PUF, Paris, 1974.
- [35] C. Giacovazzo. Fundamentals of Crystallography. International Union of Crystallography. Oxford University Press, New-York 1992.
- [36] J. W. Jeffery. Methods in X-Ray cristallography, Academic Press, Londres, 1971.
- [37] J.D. Dunitz, V. Schomaker, N. Keneth, K. N. Trueblood; *J. Phys. Chem*, 92, 856, 1988.
- [38] SHELXA, G.M. Sheldrick. Suite of Programs for Crystal Structure Analysis (release 97-2). University of Göttingn, Germany, 1997.
- [39] M. J. Hollas, Spectroscopie, Sciences Sup, Edition Dunod, Paris, 2003.
- [40] P. Hamm, M. H. Lim, R. M. Hochstrasser. Structure of the amide I band of peptides measured by femtosecond nonlinear-infrared spectroscopy. *J. Phys. Chem. B*, vol 102, p 6123, 1998.
- [41] N. Hamdouni, Mémoire de Magister, Univ. Mentouri Constantine, 2008.



CHAPITRE II

***LES CONCEPTS THEORIQUES : LA THEORIE DE LA
DENSITE DE LA FONCTIONNELLE (DFT)
LA SURAFCE DE HIRSHFELD ET DOCKING
MOLECULAIRE***

II.1.Introduction

L'étude détaillée des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de corrélation électronique. C'est pourquoi, au cours de ces trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT de l'anglais Density Functionnal Theory a été considérablement développée pour l'étude des systèmes chimiques.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est une méthode basée sur la physique quantique et l'électromagnétisme qui permet d'étudier les structures des systèmes composés de plusieurs atomes et d'en déduire leurs propriétés physico-chimiques.

La chimie a tout d'abord été une science expérimentale. Ainsi, historiquement, tous les processus chimiques étudiés et les théories développées l'ont été au travers de l'expérience. Cependant, avec le développement de concepts théoriques sur la structure de la matière et grâce aux développements récents dans le domaine de la technologie informatique, s'est développée une nouvelle tendance dans la recherche chimique : la chimie théorique. De nos jours, la modélisation des propriétés physico-chimiques et l'étude de la réactivité des espèces chimiques prennent une part importante dans la recherche en science de la matière, et le rôle de ces études devient de plus en plus fondamental.

Dans ce chapitre, nous allons donner une brève description des fondements théoriques des méthodes et des approches qui ont été utilisées au cours de ce travail.

II.2. Résolution de l'équation de SCHRÖDINGER

II.2.1. Présentation de l'équation SCHRÖDINGER

Le comportement d'un système moléculaire peut être décrit par l'équation de Schrödinger. La chimie quantique [1] consiste en l'utilisation des méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [2] indépendante du temps. En résolvant l'équation à valeurs propres et vecteurs propres est :

$$H\Psi = E\Psi$$

- **H** : l'hamiltonien non relativiste,
- **E** : l'énergie totale.
- **Ψ** : la fonction d'onde du système.

Il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié. Pour un système d'atomes à n électrons l'hamiltonien [3] dans le repère de centre de masse du système s'écrit :

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(t, \mathbf{R}, \mathbf{r})}{\partial t} = H\Psi(t, \mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad (\text{II. 1})$$

Cette équation décrit l'évolution dans l'espace et le temps de la fonction d'onde notée $\Psi(t, \mathbf{R}, \mathbf{r})$, où \mathbf{R} désigne les coordonnées des noyaux et \mathbf{r} désigne les coordonnées des électrons. H est l'opérateur de Hamilton correspondant à l'énergie totale du système. Si l'hamiltonien est indépendant du temps, il est alors possible de séparer les variables spatiales et temporelles, on obtient alors l'équation de Schrödinger indépendante du temps :

$$\hbar \Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad (\text{II. 2})$$

Où E est l'énergie totale du système. Dans cette équation, la fonction $\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r})$ dépend à la fois des degrés de liberté nucléaires \mathbf{R} et électroniques \mathbf{r} .

Soit :

$$H = T_e + T_n + V_{n-e} + V_{e-e} + V_{n-n} \quad (\text{II. 3})$$

En notant R_j la position du j^{eme} nucléon et r_k celle du k^{eme} électron :

$$T_e = - \sum_k \frac{1}{2m_e} \nabla_{r_k}^2 : \text{terme cinétique électronique}$$

$$T_n = - \sum_j \frac{1}{2M_j} \nabla_{R_j}^2 : \text{terme cinétique nucléaire}$$

$$V_{e-e} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{k>k'} \frac{e^2}{|r_k - r_{k'}|} : \text{interaction coulombienne entre électrons}$$

$$V_{e-n} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{j,k} \frac{Z_j e^2}{|r_k - R_j|} : \text{interaction coulombienne entre électrons - nucléons}$$

$$V_{n-n} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{j>j'} \frac{Z_j Z_{j'} e^2}{|R_j - R_{j'}|} : \text{interaction coulombienne entre nucléons}$$

La recherche des états stationnaires conduit alors à l'équation aux valeurs propres:

$$H\Psi = (T_e + T_n + V_{n-e} + V_{e-e} + V_{n-n})\Psi = E\Psi \quad (\text{II. 4})$$

Pour simplifier l'écriture de cette équation, il est commode d'utiliser le système d'unités atomiques, dans lequel :

- $e = 1,602 \cdot 10^{-19}$ C est l'unité atomique de charge (charge d'un proton),
- $m = 9,109 \cdot 10^{-31}$ kg est l'unité atomique de masse (masse d'un électron),
- $\hbar = 1,055 \cdot 10^{-34}$ J·S est l'unité atomique d'action quantique appelée "constante de Plank réduite".

La fonction d'onde dépend des degrés de liberté des nucléons: $\{R\} = \{R_1, \dots, R_N\}$, et ceux des électrons $\{r\} = \{r_1, \dots, r_n\}$. En supposant qu'on la connaisse exactement, on peut, en principe, déterminer toutes les propriétés du système, en particulier son énergie :

$$E = \frac{\langle \Psi | H | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \quad (\text{II. 5})$$

Dans le cas d'une résolution numérique, pour une fonction à $3N + 3n$ degrés de liberté, le temps de calcul de $\langle \Psi | H | \Psi \rangle$ sur une grille donnée augmente avec la finesse (N_{grille}) selon une loi de puissance $\tau_{cal} \propto N_{grille}^{3N+3n}$. Pour un système n'ayant que 10 électrons et une grille de 10 points, cela nécessite 10^{30} opérations, ce qui nécessite des machines extra puissantes. Dès lors, il faut envisager différentes approximations pour contourner ce problème et réduire le nombre de degrés de liberté.

Pour cela, plusieurs approches peuvent être utilisées, soit en faisant une approximation du type champ moyen sur le Hamiltonien, permettant de considérer le problème d'un électron dans le champ moyen des $(N-1)$ autres électrons, soit en restreignant la forme fonctionnelle de la fonction d'onde à N corps, comme dans l'approche de Hartree-Fock [4] présentée dans la section suivante.

II.2.2 Découplage électron-nucléon

La première étape pour contourner le problème est de découpler les effets électroniques de ceux nucléaires. Dans un premier temps, on ne considère que les termes du Hamiltonien contenant des variables électroniques. La fonction d'onde électronique est solution de l'équation aux valeurs propres :

$$(T_e + V_{e-e} + V_{e-n})\Psi_e(\{r\}, \{R\}) = E_e(\{R\})\Psi_e(\{r\}, \{R\}) \quad (\text{II. 6})$$

Pour une position $\{R\} = \{R_1, \dots, R_N\}$ des nucléons à l'instant t , on développe la fonction d'onde, en notant α les états électroniques et β les états nucléaires sous la forme :

$$\Psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) = \sum_{\alpha} \Psi_{n,\alpha}(\{\mathbf{R}\}) \Psi_{e,\alpha}(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) \quad (\text{II. 7})$$

En multipliant à gauche l'équation (II.3) par $\Psi_{e,\alpha}^*$ et en intégrant sur les degrés de liberté électronique, on obtient l'équation de Schrödinger pour les états nucléaires:

$$(T_n + V_{n-n} + E_e) \Psi_{n,\alpha} + (\Delta H_1 + \Delta H_2) \Psi_{n,\alpha} = E_{tot} \Psi_{n,\alpha} \quad (\text{II. 8})$$

avec

$$\begin{aligned} \Delta H_1 &= - \sum_j \frac{\hbar^2}{2M_j} \int \Psi_{e,\alpha}^* (\nabla_{R_j}^2 \Psi_{e,\alpha}) d\tau \\ \Delta H_2 &= - \sum_j \frac{\hbar^2}{M_j} \left(\int \Psi_{e,\alpha}^* \nabla_{R_j} \Psi_{e,\alpha} d\tau \right) \nabla_{R_j} \end{aligned} \quad (\text{II. 9})$$

Le terme $\Delta H = \Delta H_1 + \Delta H_2$ couple les états électroniques aux états vibrationnels. L'approximation de Born-Oppenheimer [5] consiste à le négliger dans l'équation (II.7). On peut, en effet, montrer qu'il se comporte en $\frac{m}{M_j} \ll 1$ par rapport aux autres termes du Hamiltonien: les électrons sont en effet beaucoup plus légers que les nucléons. Cette approximation est utilisée pour déterminer les structures électroniques et vibrationnelles des matériaux solides.

Ainsi, électrons et nucléons sont découplés et l'énergie totale du système est décomposée en une partie purement nucléaire et une partie électronique. On l'écrit sous la forme :

$$E_{tot} = E(\{\mathbf{R}\}) = E_{noy}(\{\mathbf{R}\}) + E_e(\{\mathbf{R}\}) \quad (\text{II. 10})$$

On parle pour le terme potentiel de l'énergie totale de surface d'énergie potentielle de Born-Oppenheimer . On peut noter que :

- Le terme V_{n-n} ne dépend que de la position des nucléons et n'agit pas sur les niveaux électroniques: pour une position fixe des nucléons, il est donc constant.
- Le terme V_{n-n} est vu par les électrons comme un potentiel fixe que l'on peut considérer comme extérieur.

- Pour simplifier les notations, toutes les équations dans la suite de ce chapitre sont écrites en unités atomiques (u.a)¹, c'est-à-dire avec $\hbar = m_e = e = 1/4\pi\epsilon_0 = 1$.

II.3. Méthodes fondée sur la fonction d'onde

Nous étudions ici le modèle Hartree-Fock qui est une théorie non linéaire permettant le calcul approche de l'état fondamental d'un opérateur de Schrödinger à N corps.

La méthode de Hartree-Fock est une méthode de résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à plusieurs corps utilisant le principe variationnel pour approximer la fonction d'onde et l'énergie du niveau fondamental stationnaire. La méthode suppose habituellement que la fonction d'onde du système à plusieurs corps peut être approximativement écrite sous la forme d'un déterminant de Slater[6] lorsque les particules sont des fermions, ou bien par un permanent pour le cas de bosons.

Dans cette approche, appliquée pour la première fois aux atomes en 1930[7], on ne fait aucune approximation sur le Hamiltonien. En revanche, on suppose que la fonction d'onde peut s'écrire sous la forme d'un déterminant de Slater :

$$\psi_e(\{\mathbf{r}\}) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi_1(\mathbf{r}_1) & \psi_1(\mathbf{r}_2) & \cdots & \psi_1(\mathbf{r}_n) \\ \psi_2(\mathbf{r}_1) & \psi_2(\mathbf{r}_2) & \cdots & \psi_2(\mathbf{r}_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_{N_e}(\mathbf{r}_1) & \psi_{N_e}(\mathbf{r}_2) & \cdots & \psi_{N_e}(\mathbf{r}_n) \end{vmatrix} \quad (\text{II. 11})$$

L'énergie moyenne du système s'obtient facilement après quelques manipulations mathématiques sur l'expression générale, en utilisant une fonction d'onde de la forme Slater. L'énergie s'écrit avec le terme J_{ij} est l'intégrale de Coulomb [8]:

$$E_{HF} = \langle \Psi_e(\{\mathbf{r}\}) | H | \Psi_e(\{\mathbf{r}\}) \rangle = \sum_i H_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j} (J_{ij} - K_{ij}) \quad (\text{II. 12})$$

Avec:

$$\begin{aligned} H_i &= \int d\mathbf{r} \psi_i^*(\mathbf{r}) \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{e,noy}(\mathbf{r}) + V_{ext}(\mathbf{r}) \right] \psi_i(\mathbf{r}) \\ J_{ij} &= \frac{1}{2} \iint d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \psi_i(\mathbf{r}) \psi_i^*(\mathbf{r}) \frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \psi_j^*(\mathbf{r}') \psi_j(\mathbf{r}') \\ K_{ij} &= \frac{1}{2} \iint d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_j(\mathbf{r}) \frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \psi_i(\mathbf{r}') \psi_j^*(\mathbf{r}') \delta(\sigma_i - \sigma_j) \end{aligned} \quad (\text{II. 13})$$

La fonction d'onde totale est le produit de fonctions mono-électronique et chaque fonction mono-électronique est-elle même le produit d'une fonction de spin-orbital. Une solution numérique des équations de haute fréquence 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).

II.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

II. 4.1. Fondements de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) [9] est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique, en principe de manière exacte. Au début du XXI^e siècle, il s'agit de l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique en raison de son application possible à des systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines.

La DFT a été à l'origine principalement développée dans le cadre de la théorie quantique non-relativiste (équation de Schrödinger indépendante du temps) et dans l'approximation de Born-Oppenheimer. La théorie fut par la suite étendue au domaine de la mécanique quantique dépendante du temps

La DFT repose sur les deux théorèmes :

- ❖ Le théorème de **Hohenberg et Kohn** [10] qui stipule qu'à une densité électronique donnée correspond une fonction d'onde unique.
- ❖ Le second théorème **Kohn-Sham** [11] postule que l'énergie fonctionnelle de la densité électronique, obéit au principe variationnel. Ainsi, selon les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn, on peut connaître totalement l'état d'un système électronique en déterminant sa densité électronique et on peut obtenir la densité électronique de l'état fondamental en minimisant l'énergie du système.

En d'autres termes, le but de la DFT n'est pas d'obtenir une bonne approximation sur la fonction d'onde de l'état fondamental du système, mais plutôt d'exprimer l'énergie du système comme une fonctionnelle de la densité

II. 4. 2. Théorèmes de Hohenberg-Kohn

a. La densité comme variable naturelle

La densité électronique, définie pour un système à N électrons par :

$$\rho(\mathbf{r}) = 2N \int d\mathbf{r}_1 \dots \int d\mathbf{r}_{n-1} \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_{n-1}, \mathbf{r}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_{n-1}, \mathbf{r}) \quad (\text{II. 14})$$

Ne dépend que des trois paramètres de position $\mathbf{r} = (x, y, z)$. Si on considère un gaz d'électrons, le potentiel externe agissant sur ces particules détermine l'état fondamental de ce système et la densité de charge correspondante. Ainsi, toutes les quantités physiques concernant cet état (comme par exemple l'énergie totale du système) sont des fonctionnelles du potentiel externe. Comme cela a été démontré initialement par Hohenberg et Kohn.

b. Premier théorème

Théorème 1:

La densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ associée au niveau fondamental d'un système d'électrons et L'énergie totale du système à l'état fondamental est également une fonctionnelle unique et universelle de la densité électronique, soit : $E[\rho(\mathbf{r})]$ [10]

Le premier théorème peut se démontrer comme suit : en utilisant un raisonnement par l'absurde Supposons qu'il puisse exister deux potentiels externes différents $V_{ext}^1(\mathbf{r})$ et $V_{ext}^2(\mathbf{r})$ associé a la densité de l'état fondamental $\rho(\mathbf{r})$. Ces deux potentiel vont conduire a deux hamiltonien différents H^1 et H^2 dont les fonctions d'ondes ψ_1 et ψ_2 .

On peut écrire donc que :

$$E_1 = \langle \psi_1 | H_1 | \psi_1 \rangle = \int V_1(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \langle \psi_1 | T_e + V_{e,e} | \psi_1 \rangle \quad (\text{II. 15})$$

Et

$$E_2 = \langle \psi_2 | H_2 | \psi_2 \rangle = \int V_2(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \langle \psi_2 | T_e + V_{e,e} | \psi_2 \rangle \quad (\text{II. 16})$$

Il va également de soi que le même raisonnement peut être réalisé en considérant E_2 a la place de E_1

$$E_2 < E_1 + \int (V_2(\mathbf{r}) - V_1(\mathbf{r})) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{II. 17})$$

On additionne membre à membre ces deux dernières équations, on obtient l'égalité contradictoire suivante :

$$E_1 + E_2 < E_1 + E_2$$

L'hypothèse de départ est fautive il ne peut exister deux potentiels externes différant par plus d'une constante conduisant à la même densité de l'état fondamental non dégénéré. Ceci achève la démonstration.

c. Deuxième théorème

Théorème 2:

Il existe une fonctionnelle universelle $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$, valide pour tout potentiel externe. Pour un potentiel et un nombre d'électrons donnés, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle, et la densité qui lui est associée correspond à la densité exacte $\rho_0(\mathbf{r})$ de l'état fondamental. [11]

Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn est un principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde ($\frac{\delta E \psi}{\delta \psi} = 0$) mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (\text{II. 18})$$

Où $\rho(\mathbf{r})$ est la densité électronique exacte de l'état fondamental du système.

II. 4. 3. Théorèmes de Kohn-Sham

L'énergie cinétique d'un gaz d'électrons en interaction étant inconnue, Walter Kohn et Lu Sham ont proposé en 1965[12] une équation qui consiste à remplacer le système d'électrons en interaction, impossible à résoudre analytiquement, par un problème d'électrons indépendants évoluant dans un potentiel externe.

Mathématiquement, cela revient à exprimer la fonctionnelle énergie totale de Hohenberg et Kohn décrite comme :

$$E_n = F_{n+} \int \rho(\mathbf{r}) n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{II. 19})$$

Par l'expression suivante :

$$E_S = T_S + V_S \quad (\text{II. 20})$$

où T_S est l'énergie cinétique des électrons sans interaction et V_S le potentiel dans lequel les électrons se déplacent.

La fonctionnelle définie par Hohenberg et Kohn si le potentiel externe V_S est défini comme :

$$V_S = U + V + (T - T_S) \quad (\text{II. 21})$$

Où V est le potentiel externe ressenti par les électrons, U est le potentiel d'interaction électron-électron et $(T - T_S)$ est la correction à l'énergie cinétique à la suite du processus de Kohn - Sham.

L'intérêt de la reformulation introduite par Kohn et Sham est que l'on peut maintenant définir un hamiltonien mono électronique et écrire les équations de Kohn-Sham mono électroniques qui, contrairement à l'équation de Schrödinger définie plus haut, peuvent être résolues analytiquement. Le potentiel effectif mono électronique apparaissant dans l'équation peut être exprimé de manière plus détaillée comme :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_0[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + V_{xc}[\rho] \quad (\text{II. 22})$$

Le premier terme est le potentiel externe créé par les noyaux, le deuxième exprime l'interaction coulombienne classique entre paire d'électrons (et est également appelé potentiel Hartree). Le dernier terme est le potentiel d'échange-corrélation. [13]

II.5. Choix d'une fonctionnelle de d'échange-corrélation

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). Le défaut majeur de ce schéma réside dans le fait qu'on ne connaît pas la fonctionnelle d'échange-corrélation. Il est donc nécessaire d'en faire une approximation.

II.5.1.Approximation de la Densité locale (LDA)

L'approche de la densité locale est fondée sur le modèle du gaz uniforme d'électrons et constitue l'approche la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation. Celle-ci est décrite comme :

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_{xc}([\rho(\mathbf{r})]) d\mathbf{r} \quad (\text{II. 23})$$

L'approximation de la densité locale (Local Density theory, LDA) [14] consiste à choisir pour l'énergie d'échange-corrélation celle d'un gaz homogène d'électrons de densité $\rho(\mathbf{r})$:

$$\varepsilon_{xc}^{LDA}([\rho]) = \varepsilon_{xc}^{LDA}(\rho(\mathbf{r})) = \varepsilon_{xc}^{gaz}(\rho(\mathbf{r})) \quad (\text{II. 24})$$

La contribution provenant de l'échange électronique dans l'approximation de la densité locale est connue et provient de la fonctionnelle d'énergie d'échange formulée par Dirac [15]:

$$\varepsilon_x^{hom}(\rho(\mathbf{r})) = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \rho(\mathbf{r})^{\frac{1}{3}}$$

La fonctionnelle d'échange-corrélation peut être divisée en une contribution d'échange et une de corrélation :

$$\varepsilon_{xc}^{LDA}(\rho(\mathbf{r})) = \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r})) + \varepsilon_c(\rho(\mathbf{r})) \quad (\text{II. 25})$$

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

II.5.2.Approximation du gradient généralisé (GGA)

Les méthodes dites GGA (*Generalized gradient approximation*) développée par Beckeen 1988 [16], ont été développées de manière à prendre en compte cette variation de la densité en exprimant les énergies d'échanges et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient (c'est-à-dire sa dérivée première). De manière générale, l'énergie d'échange-corrélation est définie dans l'approximation GGA comme :

$$E_{xc}^{GGA}([\rho]) = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), |\nabla\rho(\mathbf{r})|) \mathbf{d}\mathbf{r} \quad (\text{II. 26})$$

Globalement, les fonctionnelles GGA sont construites selon deux types de procédures différentes. L'un est de nature empirique et consiste en une interpolation numérique des résultats expérimentaux obtenus sur un grand nombre de molécules. La deuxième procédure consiste à construire les fonctionnelles sur la base des principes de la mécanique quantique (et est en ce sens plus rationnelle). La fonctionnelle GGA sert la base de nombreuses autres fonctionnelles, y compris la fonctionnelle FT97 proposée par Filatov et Thiel [17], l'échange de la PW91 de Perdew [18], et les fonctionnelles CAM(A) et la CAM(B) développées par Handy et ses collaborateurs [19]

II.5.3. 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.

La B3LYP [20] est actuellement la fonctionnelle la plus employée en théorie DFT. Il s'agit d'une fonctionnelle hybride obtenue par combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. B3LYP signifie Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr et est décrite comme [21] :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} - a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (\text{II.27})$$

II.6. Codes de DFT

Il existe un grand nombre de bases de gaussiens possibles. Le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs.

On distingue plusieurs types de bases d'orbitales atomiques, les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople & al [22]. La plus simple est la base STO-3G [23], aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant développé par Pople comprend aux bases split-valence telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G [24], où le premier chiffre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur. Les orbitales de valence y sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussiennes indiqué dans la seconde partie de la dénomination de la base. Ainsi la base 6-31G du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et une gaussienne pour représenter les orbitales 2p.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G (d). La base 6-31G* ou 6-31G (d) [25] signifie ainsi qu'un jeu de

fonctions d a été ajouté à tous les atomes (Sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G (p,d) [26] signifie qu'un jeu de fonctions **p** a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes.

Succès et limites de la DFT

Plusieurs travaux ont été effectués ces dernières années, en utilisant des calculs DFT et en donnant de bons résultats sur des systèmes chimiques de grande taille, avec la prise en compte des effets de corrélation électronique. De nombreuses propriétés (structures moléculaires, fréquences de vibration, ...) sont bien reproduites. Toutefois, la méthode DFT souffre encore de plusieurs défauts, et il n'existe aucun véritable critère pour choisir une fonctionnelle plutôt qu'une autre, dont le manque de véritables critères qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires.

II.7. La surface d'Hirshfeld

Parmi les méthodes d'analyse structurale qu'on peut adapter pour une meilleure étude des produits organiques et inorganiques est la surface d'Hirshfeld. Cette méthode de la surface d'Hirshfeld [27], est consacrée pour l'étude des interactions intermoléculaires dans les structures cristallographiques des composés à travers des calculs de surfaces moléculaires à partir de la partition de Hirshfeld. 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.

La surface de Hirshfeld d'une molécule dans un cristal est construite en divisant l'espace dans le cristal en régions où la distribution électronique d'une somme d'atomes sphériques pour la molécule domine la somme correspondante sur le cristal.

II.7.1. Propriétés des surfaces d_e , d_i et d_{norm}

On définit trois propriétés indispensables qui caractérisent la surface de Hirshfeld : d_e , d_i et d_{norm} . [28]. La gamme de d_e et de d_i à travers la surface de Hirshfeld varie considérablement en fonction des atomes dans la molécule (dépendance de la taille) et du type particulier d'interaction intermoléculaire.

d_e : est la propriété la plus simple et la plus immédiatement utile pour cartographier la surface et la distance entre la surface et le noyau le plus proche externe à la surface. Cette propriété fournit une image immédiate de la nature des contacts intermoléculaires dans le cristal.

d_i : est la distance de la surface au noyau le plus proche interne à la surface, ce qui est utile lorsqu'il est utilisé conjointement avec d_e .

d_{norm} : 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 [29] des atomes impliqués dans l'expression. C'est 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.

L'image 3D de la surface de Hirshfeld est représentée par la valeur de d_{norm} avec les nuances de couleurs [30]:

- **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

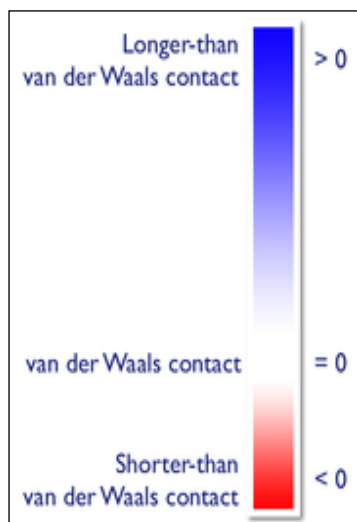


Figure II.1: Couleurs adaptées à d_{norm} dans la surface de Hirshfeld

II.7.2. 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. 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.

Shape Index (L'indice de forme) [31]: 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).

II.8. Le docking moléculaire

Énoncé

Les interactions entre molécules sont à la base de la plupart des mécanismes biologiques. Les détails de ces interactions, au niveau moléculaire, sont donc d'un très grand intérêt et peuvent être étudiés par cristallographie aux rayons X ou résonance magnétique nucléaire (RMN). Malheureusement, ces techniques ne permettent pas de détailler la totalité de ces interactions étant donné le nombre incalculable de molécules différentes au sein d'une seule cellule.

Le docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales.

II.8. 1. Logiciel AutoDock

Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée.

Plus de 30 logiciels de docking sont actuellement disponibles [32], les cinq plus fréquemment cités pèsent 65 % du total de citations trouvées dans la littérature : AutoDock (27 %) [33], GOLD (15 %) [34], FlexX (11 %) [35], DOCK (6 %) [36] et ICM (6 %) [37]

II.8. 2. Définition

AutoDock est une suite d'outils d'amarrage automatisés. Il est conçu pour prédire comment de petites molécules, telles que des substrats ou des médicaments, se lient à un récepteur de structure 3D connue. Au fil des ans, il a été modifié et amélioré pour ajouter de nouvelles fonctionnalités, et plusieurs moteurs ont été développés. [38,39]

L'AutoDock a des applications dans :

- La cristallographie aux rayons X
- conception de médicaments basée sur la structure
- optimisation des prospects
- dépistage virtuel (HTS)
- conception de bibliothèque combinatoire
- amarrage protéine-protéine
- études des mécanismes chimiques

II.8. 3. Principe

Le programme AutoDock a été développé dans le but de fournir une procédure automatique pour la prédiction des interactions de ligands avec des biomacromolécules cibles. Le principe d'utilisation de ce programme repose sur les étapes suivantes [40] :

--Avant l'amarrage, nous devons ajouter l'hydrogène au ligand et à la protéine.

Ligand : Allez dans Fichier --> Lire la molécule et ouvrez ligandfile.pdb, ensuite assurez-vous que tous les hydrogènes non polaires sont ajoutés, puis enregistrez ce fichier pour un travail futur au format pdb.

Protéine : Télécharger la protéine que nous voulons étudier à partir du site Data Bank Protein au format pdb.

-- Autodock calcule les points d'interaction possibles dans le site de liaison de la protéine avant d'explorer les conformations. La deuxième étape consiste donc à mettre en place la grille.

-- Lancer ensuite le docking : Run -> Run Autodock

-- Analyse : Une fois le calcul terminé, nous pouvons analyser les conformations obtenues et leur énergie. Nous le ferons directement dans l'outil adt. Accéder à Analyse et rechercher, regarder également le fichier de sortie pour voir si vous pouvez suivre le processus effectué par Autodock.

Le schéma ci-dessous présente clairement les étapes à suivre pour la procédure de docking :

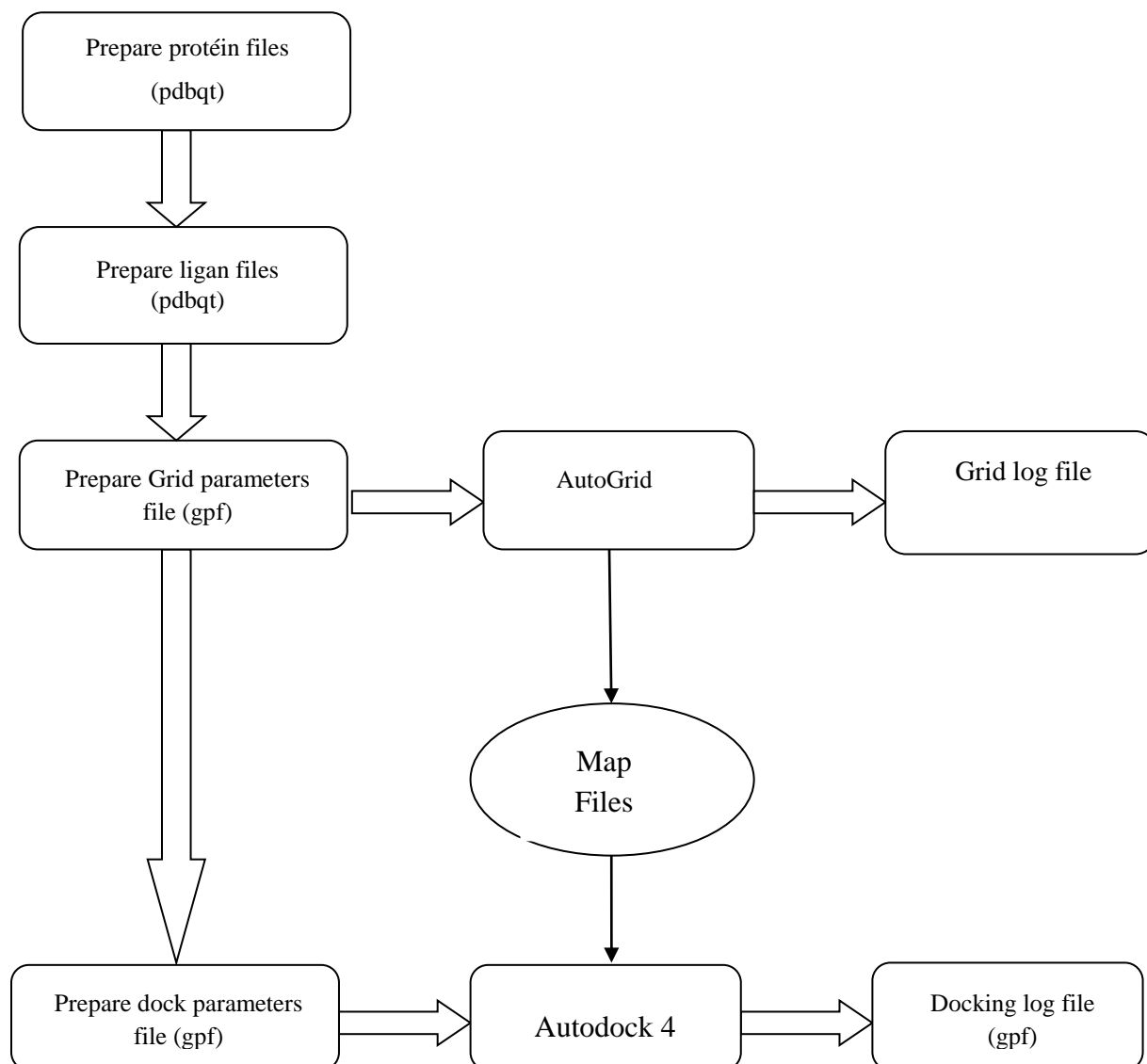


Figure II.2: les étapes de docking moléculaire

Références

- [1] J.L. Rivail. *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Deuxième édition, Savoirs Actuels, Inter-Editions / CNRS Editions, 1994.
- [2] E. Schrödinger, *An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules*, *Phys. Rev.*, vol. 28, n° 6, p. 1049-1070, 1926.
- [3] D.M. Hirst. *A computational Approach to Chemistry*, Blackwell Scientific Publications, John P. Simons Ed. 1990.
- [4] V. Bach, E.H. Lieb, M. Loss and J.P. Solovej. There are no unfilled shells in unrestricted Hartree-Fock theory. *Phys. Rev. Lett.* 72, p. 2981–2983, 1994.
- [5] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84 457, 1927.
- [6] Slater, J.C. *Phys. Rev.* **36**, 57, 1930.
- [7] L.H. Thomas, The calculation of atomic field, *Proc. Cambridge Phil. Roy. Soc.*, vol. 23, p. 542-548, 1927.
- [8] P. Lions. Solutions of Hartree-Fock equations for Coulomb systems. *Comm. Math. Phys.* 109, p. 33–97, 1987.
- [9] R. Parr, G. Yan, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, University Press, Oxford, 1989.
- [10] Hohenberg, P. Kohn, W. *Phys. Rev.* 136, 864, 1964.
- [11] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.* vol. 140, n° 4A, 1965.
- [12] W. Kohn. Density functional exchange energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* 38, 3098-3100. 1965.
- [13] D. M. Ceperley, B. J. Alder, Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 45, p. 566-569, 1980.
- [14] A. Dal Corso, A. Pasquarello, A. Baldereschi, and R. Car, *Physical Review B*, 53, 1180, 1996.
- [15] P. A. M. Dirac, Note on exchange phenomena in the Thomas-Fermi atom, *Proc. Cambridge Phil. Roy.* vol. 26, p. 376-385, 1930.
- [16] A.D. Becke, *Phys. Rev. A* 38, 3098. 1988.
- [17] M. Filatov and W. Thiel, *Mol. Phys.* 91, 847, 1997.
- [18] J.P. Perdew, *Electronic Structure of Solids*, P. Ziesche et H. Eschrig (éd.), Akademie Verlag, Berlin, 1991.
- [19] F.A. Hamprecht, A.J. Cohen, D.J. Tozer, N.C. Handy. *J. Chem. Phys.* 109, 6264, 1998

- [20]H. L. Schnider, A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 108, 9624, 1998.
- [21]C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 108, 664, 1998.
- [22]J.Pople, S. F. Sousa, P. A. Fernandes et M. J. Ramos, General Performance of Density Functionals, *J. Phys. Chem. A*, vol. 111, p. 10439-10452, 2007.
- [23]A.D.Becke, Density functional thermochemistry. *J. Chem. Phys.*, vol. 104, p. 1040, 1996.
- [24]R. Hehre, W.J. Pople. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* 54 (2): 724–728, 1971.
- [25]G. Lewars. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics* (1st ed). Springer. ISBN 978-1402072857, 2003.
- [26]H .Thomas. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. *J. Chem. Phys.* 90 (2): 1007–1023, 1989.
- [27]J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta Cryst. B*, 60, 627-668, 2004.
- [28]M.A. Spackman, P.G. Byrom, A novel definition of a molecule in a crystal tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Chem. Phys.* 267, 215-220, 1997.
- [29]P. W. Atkins, *Chimie Générale*, Inter Editions, 1992.
- [30]M. A. Spackman & McKinnon, *J. J. Cryst. Eng. Comm.* 4, 378-392, 2002.
- [31]M. A. Spackman, & Wilson, C. C. *Cryst. Eng. Comm.* 9, 648-652, 2007.
- [32]S. F. Sousa, E. P .Fernandes, A. Ramos, Protein-ligand docking: current status and Future challenges *Proteins*, 65: 15-26, 2006.
- [33] AutoDock Version 4.2, User guide, 2009.
- [34]G. M. Morris, D. S .Goodsell, R. S. Halliday et al, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function, *J. Comput. Chem.*, 19: 1639-1662, 1998.
- [35]G. Jones, P. Willett, R. C .Glen, A. R. Leach. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking, *J. Mol. Boil*, 267: 727-48, 1997.
- [36]M .Nayal, B .Honig. On the nature of cavities on protein surfaces: Application to the identification of drug-binding sites. 63: 892-906, 2006.
- [37]T. Ewing, J. Makino, S. Skillman, A. G. Kuntz, I. D. Dock 4.0.search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J. Comput. Aided. Mol.*15: 411-428, 2001.
- [38]R .Abagyan, M. Tortov. Biased probability Monte Carlo conformational searches and electrostatic calculations for peptides and proteins. *J Mol Biol*, 235 : 983-1002, 1994.


[39]S.Sousa, F. Fernandes, P. A. Ramos. Protein-ligand docking: current status and future challenges, *Proteins*, 65: 15-26, 2006.

[40]G. Warren., C .Andrews, A.M .Capelli et al, A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions., *J Med Chem*, 49 : 5912-5931, 2006.

A thick, dark purple vertical bar runs down the left side of the page. A horizontal arrow of the same color points to the right from the bar, positioned above the chapter title.

CHAPITRE III

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR QUELQUES PRODUITS MOLECULAIRES ORGANIQUES

A series of thin, dark purple, curved lines resembling wavy hair or a stylized plant stem, extending from the bottom left corner towards the center of the page.

III.1. Introduction

Dans cette partie du travail, nous rappelons quelques résultats relatifs aux structures cristallines de cristaux moléculaires aromatiques déterminées à partir de la diffraction des rayons et leur domaine d'application.

Les composés benzéniques sont des composés insaturés. Selon la structure de Kekulé le benzène possède six liaisons de carbone – carbone avec une distance de 1.39Å et six liaisons de carbone-hydrogène avec 1.09Å et six électrons π délocalisés sur l'ensemble du cycle [1]. Les benzènes substitués par des halogènes et des méthyles présentent un intérêt considérable pour leurs propriétés structurales, dynamique et thermodynamiques.

Notre travail porte sur des composés hétérocycliques à base du benzène substitués par des méthyles, des halogènes et dans notre cas aussi par le cycle isoxazole.

III.2. Structures cristallines de quelques produits aromatiques

- **La structure de Benzène**

Le benzène est un composé organique de formule C_6H_6 [2], il appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques, car le cycle formé par six atomes de carbones est plan et comporte six électrons délocalisés. Dans les conditions normales, le benzène est un liquide incolore, volatil, inflammable et cancérigène. Il cristallise dans le groupe d'espace P_{bca} . La détermination de la structure cristalline du benzène a été faite en 1958 par Cox [3] aux rayons X. La conformation moléculaire obtenue du benzène était conforme avec la symétrie D_{6h} pour le cycle aromatique malgré la forte agitation thermique isotrope observée. La conformation moléculaire du benzène retrouvée en 1964 par Bacon [4] à partir de la diffraction des neutrons à 218 K et 138 K, confirme la forte agitation thermique avec la localisation des atomes d'hydrogène. En 1953 [5], à partir de la RMN, Andrew a montré que le benzène exécute des sauts de $2\pi/6$ dans son plan moyen moléculaire.

Tableau III.1 : Paramètres de la maille, longueurs de liaisons (Å) et angles de liaisons (°) du benzène à différentes températures [6].

Paramètre de maille	RX/270k	Neutrons/218k	Neutrons/138k
<i>a</i>	7.460	7.44	7.39
<i>b</i>	9.666	9.55	9.42
<i>c</i>	7.034	6.92	6.81
C-C _{moy}	1.37	1.39	1.393
C-H _{moy}	-	1.072	1.086
C-C-C	120	120	120
C-C-H	120	120	120

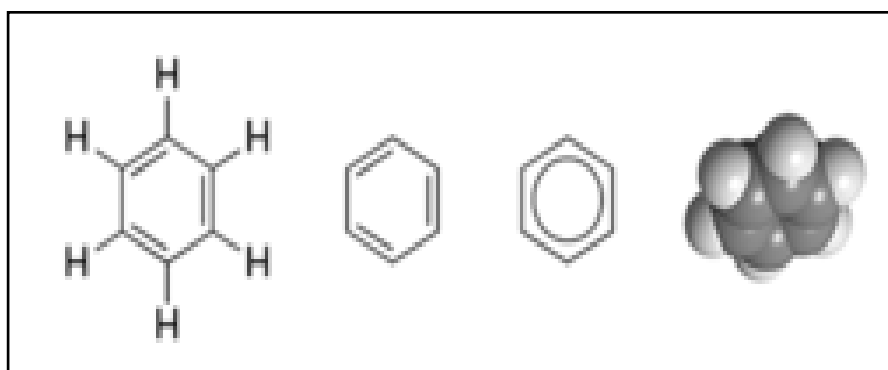


Figure III.1 : Géométrie du noyau benzénique

- **La structure d'isoxazole**

L'isoxazole est un azole avec un atome d'oxygène à côté de l'azote [7]. C'est aussi le composé parent du groupe des isoxazoles qui contient au moins un hétérocycle. Les isoxazoles sont trouvés dans certains produits naturels, comme l'acide iboténique. Les isoxazoles forment aussi la base de nombreux médicaments comme le valdécoxib (Bextra) [8,9], un anti-inflammatoire non stéroïdien ou la cloxacilline et l'oxacilline, deux antibiotiques

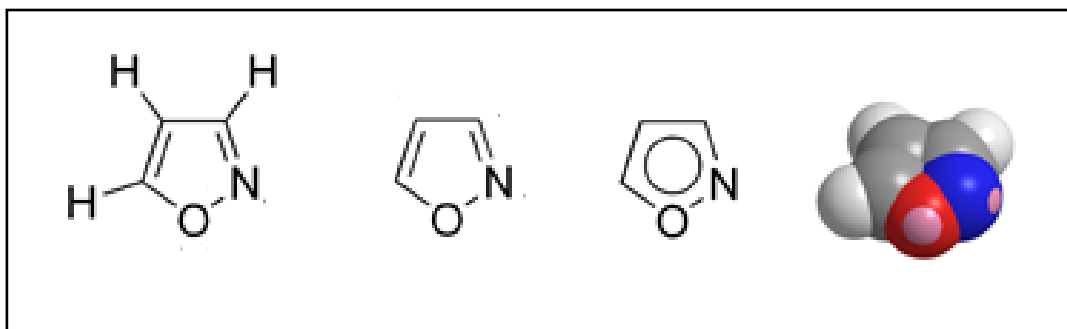


Figure III .2 : Géométrie du noyau isoxazole

- Quelques dérivés de la structure isoxazole

Les composés hétérocycliques à 5 membres peuvent être classés selon les hétéroatomes qu'ils comportent, l'emplacement de ces hétéroatomes ainsi que le nombre d'insaturations qu'ils contiennent. [10]

- Un premier type de ces hétérocycles est l'isoxazole, celui-ci comporte un atome d'oxygène, un atome d'azote et deux insaturations à l'intérieur du cycle, ce qui lui confère un caractère aromatique.
- Un deuxième type d'hétérocycle est l'isoxazolidine, qui consiste en un dérivé saturé de l'isoxazole.
- Le troisième type d'hétérocycle est la 2-isoxazoline. Ce composé comporte un atome d'oxygène et un atome d'azote situés en positions 1 et 2 respectivement, ainsi qu'une double liaison entre les atomes 2 et 3.
- Dans ce dernier type de composé, il existe trois isomères de position: la 2-, la 3- et la 4-isoxazoline.

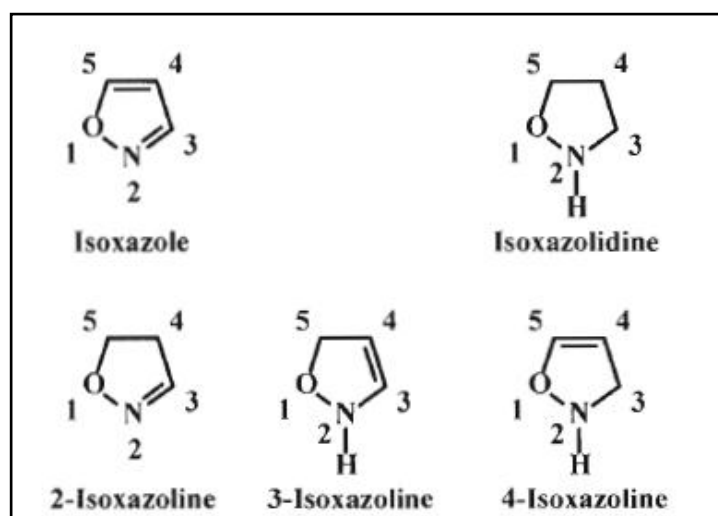


Figure III .3: Dérivés de la structure isoxazole

La 2-isoxazoline [11] est la plus commune, la plus stable et son coût de fabrication demeure relativement faible, ce qui lui donne un net avantage comparativement aux deux autres isomères de position. De plus, la 2-isoxazoline possède différentes propriétés biologiques et représente un précurseur de synthèse polyvalent en synthèse organique.

Deux facteurs influencent l'activité biologique des anneaux 2-isoxazolines : la nature ainsi que la stéréochimie des substituants en position C-3, C-4 et C-5 [11]. Au cours des dernières années, plusieurs composés possédant un noyau 2-isoxazoline ont démontré des propriétés biologiques intéressantes.

En 2005 [12], l'équipe de Simoni a synthétisé une série d'analogues de la Combrestatine A-4 (CA-4), un agent anti-mitotique. En introduisant un cycle 2-isoxazoline pour bloquer la libre rotation du double liaison, différents composés actifs ont été construits (1 à 3). Ceux-ci possèdent une activité apoptotique contre les cellules normales et multi résistantes aux médicaments (MDR). L'apoptose est la mort programmée d'une cellule par un mécanisme d'auto-suicide qui contrôle le nombre de cellules dans les tissus métazoaires. L'utilisation de médicaments induisant l'apoptose est la voie la plus efficace pour le traitement du cancer et demeure très prometteuse.

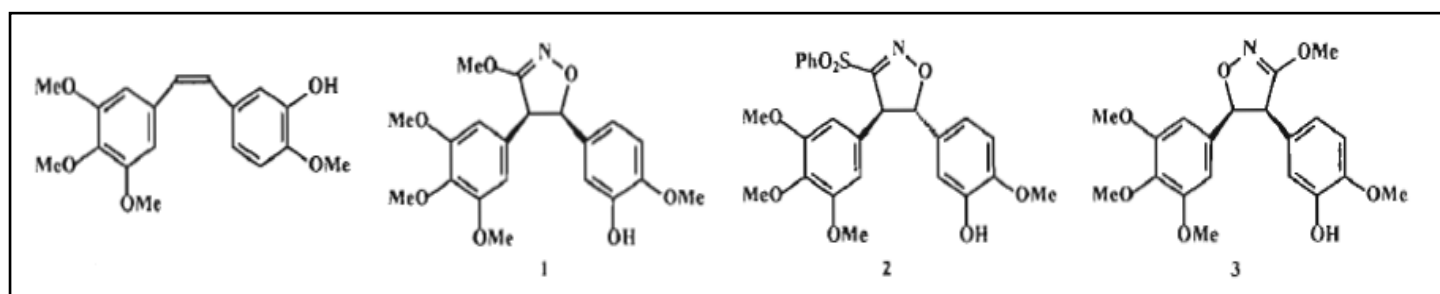


Figure III.4 : Analogues anti-cancer de la Combrestatine A-4.

III.3. Rappels de quelques résultats de structures cristallines de la famille des lildenes et xazoles.

1- Structure de 4 - (2 - Hydroxybenzylidene) - 3- methylisoxazol - 5(4H) - one

La structure cristalline du C₁₁H₉NO₃ a été étudiée en 2009 par Q. Cheng, X. Xu, L. Liu and L. Zhang [13]. Ils ont montré que 4 - (2-Hydroxybenzylidene) - 3-methylisoxazol - 5(4H) - one cristallise dans le système cristallin monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/c$. Les paramètres de la maille :

$$a = 8.0172 (12) \text{ \AA} \quad b = 6.8620 (9) \text{ \AA} \quad c = 17.535 (2) \text{ \AA},$$

$$\beta = 99.962 (2)^\circ \quad Z = 4.$$

A partir des résultats de la diffraction des rayons X, ils ont déduit que la molécule est approximativement plane avec une déviation de 0.0056 \AA° par rapport au plan moyen, et que les longueurs de liaisons et des angles sont en accord avec ceux rapportés pour les composés apparentés par Zhang *et al.*, 2008 [14].

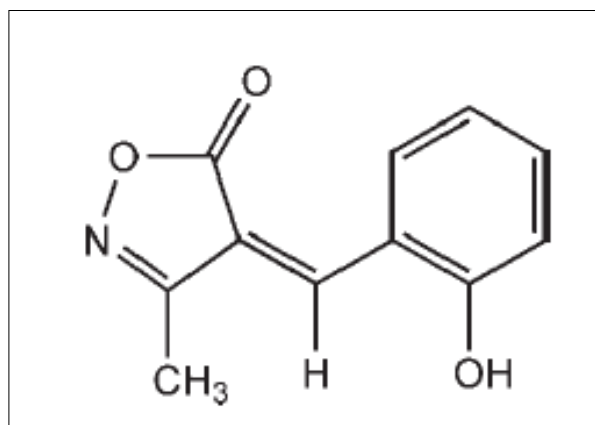


Figure III .5 : Structure de 4 - (2 - Hydroxybenzylidene) - 3-methylisoxazol - 5(4H) - one

2-Structure de (Z) – 4 – Benzylidene – 3 – methylisoxazol - 5(4H)-one

D'après l'article publié en 2015 dans la revue Acta E Cryst, Preetika Sharma et al. [15] ont montré à partir des résultats obtenus par la diffraction des rayons X de la molécule $C_9H_7NO_2S$, que la structure cristallise dans le système monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/n$ avec les paramètres de la maille suivants :

$$a = 12.2264 (11) \text{ \AA} \quad b = 9.8581 (7) \text{ \AA} \quad c = 15.8735 \text{ \AA},$$

$$\beta = 112.129 (10)^\circ \quad Z = 8.$$

La structure de (Z) - 4 - Benzylidene - 3 - methylisoxazol - 5(4H) - one contient deux molécules **A** et **B** dans l'unité asymétrique, la molécule étant plane avec une déviation pour l'atome **S** estimée par $0.047 (1)$ et $0.090 (1) \text{ \AA}^\circ$ pour l' molécule **A** et **B** respectivement. Les deux molécules **A** et **B** forment une chaîne de type **A–B–A–B** le long de la direction [101] enchainé par la liaison d'hydrogène C—H...O.

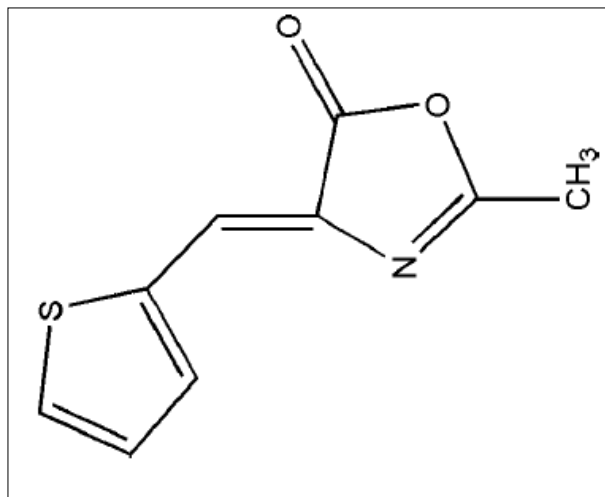


Figure III .6 : la structure de (Z) – 4 - Benzylidene-3-methylisoxazol-5(4H)-one

3- Structure de 4-[(3-Methoxyanilino)methylidene]-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)one

La structure de 4-[(3-Methoxyanilino) methylidene]-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H) one [16] a été établie par Wan-Yun Huang, Ye Zhang, Kun Hu, Qing-Mei Lin et Xian-Xian Liu en 1912.

D'après les résultats obtenus par la diffraction des rayons X de la molécule C₁₇H₁₄N₂O₃, on constate que la structure cristallise dans le système triclinique, avec le groupe d'espace P1 où les paramètres de maille sont :

$$a = 6.6085 (5) \text{ \AA} \quad b = 7.1887 (5) \text{ \AA} \quad c = 15.3659 (10) \text{ \AA}$$

$$\beta = 94.096^\circ \quad Z = 2.$$

Les oxazolones sont des composés hétérocycliques qui jouent un rôle très important dans la synthèse des acides aminés et produits naturels comme il a pu être démontré par Fisk en 2007, Mosey en 2008 et Hewlett en 2009. Parmi eux les dérivés de 4- (aminométhylène)-2- phenyl-4H-oxazol-5-one représentent une gamme de bioactivités intéressantes et pertinentes en médecine.

La molécule C₁₇H₁₄N₂O₃ est plane avec une déviation de 0.292 Å pour l'atome C4 et -0.237 Å pour l'atome C1. Les longueurs de liaison de C7-N1, N1-C9, C9-C10, C10-N2, et N2-C11 sont 1.2917 (19), 1.407 (2), 1.372 (2), 1.337 (2), et 1.4201 (19) Å ; respectivement proches. Ces séquences de liaisons indiquent une délocalisation substantielle de la densité d'électrons sur ces atomes. L'empilement moléculaire est dominé par les interactions π - π et N-H...O qui forment une chaîne bidimensionnelle suivant l'axe *a*.

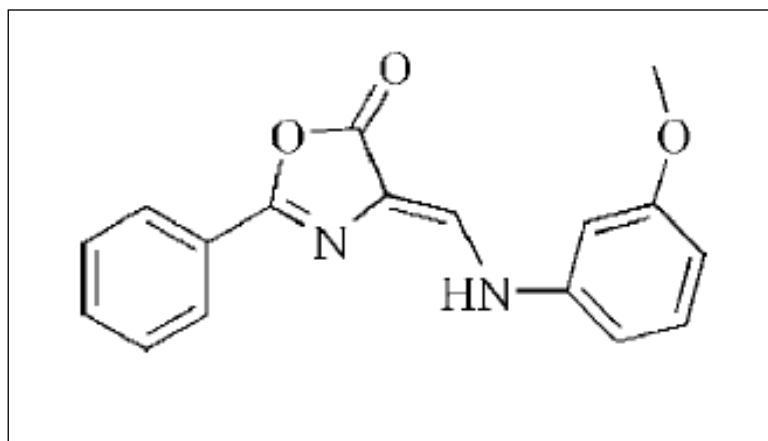


Figure III .7: La structure de 4 - [(3 - Methoxyanilino)methylidene] - 2-phenyl - 1, 3 -oxazol - 5(4H)one

Références

- [1]Fiche de sécurité du Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques, consultée(s) le 9 mai 2009.
- [2]J. E. Mark, Physical Properties of Polymer Handbook, Springer, 2eme edition 1076 p. p. 294, 2007.
- [3]R. H. Perry et D. W. Green, Perry's Chemical Engineers' Handbook, Eats-Unis, 7eme edition, 2400, p. 2-50, 1997.
- [4]D. R. Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics, Boca Raton, CRC, 83édition., 2664, p. 5-89, 2002.
- [5]S. S. & M.M. Szczesniak, Interaction between benzene and DNA bases: a model of intercalation , Prog. Clin. Biol. Res, vol. 172, B, p. 53-63, 1985.
- [6] E. R. Andrew & Eads, Proc. Roy. Soc., London, 218, 537, 1953.
- [7]W. Mc Dermott et D.E. Rogers, « Social ramifications of control of microbial disease », The Johns Hopkins Medical Journal, vol. 15, p. 302-312, 1982.
- [8]Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names. The Royal Society of Chemistry, p. 140, 2013.
- [9]Z., J. A, Deady, L. W. Quaternization of heteroaromatic compounds. Quantitative aspects. Adv. Heterocycl. Chem. 22, 71-121, 1978.

- [10] D. Simoni, G. Grisolia, G. Giarmini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F. P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. D. Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, *J. Med. Chem.*, 48, 723-736, 2005.
- [11] J. I. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, A. I. De Lucas, W. Drinkenburg, I. Fernandez, L. M. Font, L. Iturrino, X. Langlois, I. Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 3649-3660, 2007.
- [12] Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina, A. Pipemo, *Tetrahedron*, 60, 3643-3651, 2004
- [13] C. Q. Xu, X. Liu, L. & Zhang, L. *Acta Cryst. E* 65, o3012. Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* 45, 849-854, 2009.
- [14] X. Zhang., X. Jiang., Li, Y. Lin, Z. Zhang, G. & Wu, Y. *Cryst Eng Comm*, 17, 7316-7322, 2015..
- [15] P. Sharma, K. N. Subbulakshmi, B Narayana, K. Byrappa, & Kant, *Acta Cryst. E* 71, o123-o124, 2015.
- [16] H. Wan-Yun., Y. Zhang, H. Kun, L. Qing. et X. Xian. *Acta Cryst. E* 68, o1008, 2012.



PARTIE II.


***RESULTATS EXPERIMENTAUX ET
THEORIQUES***



A thick, dark purple vertical bar runs down the left side of the page. A horizontal arrow of the same color points to the right, overlapping the vertical bar.

CHAPITRE IV

*ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE, ANALYSE
DE LA SURFACE HIRSHFELD ET
SPECTROSCOPIE IR*

A series of thin, dark purple wavy lines originate from the bottom of the vertical bar and curve upwards and to the right, creating a decorative flourish.

IV.1.Introduction

Les matériaux hybrides à base d'isoxazole organiques substitués par des méthyles et des halogènes sont l'objet d'un intérêt sans cesse croissant permettant d'allier à la fois certaines propriétés chimique, physique et biologique.

Dans ce chapitre, on fera l'étude de deux produits cristallographique : le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one, où il sera question d'abord de la résolution structurale cristalline à la température ambiante à partir de la diffraction des rayons X de ces deux composés et leurs caractérisations entre autre par une analyse de la surface d' Hirshfeld à l'aide du programme Crystal Explorer, pour rechercher la cohésion du cristal à partir des interactions intermoléculaires et intramoléculaires..

En parallèle à ce travail cristallographique une étude spectroscopique est entreprise afin renseigner sur les modes de vibration de la molécule des produits étudiés

IV.2.Etude cristallographique et spectroscopique du(Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one.

IV.2.1. Etude cristallographique

IV.2.1.1. Synthèse du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) -3 - phenylisoxazol5 (4H) - one.

Le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3 - phenylisoxazol5 (4H) - one est un produit qui fait partie de la famille des ioxazoles et ses dérivés. L'isoxazole est un azole avec un atome d'oxygène à côté de l'azote, c'est aussi le composé parent du groupe des isoxazoles qui contiennent au moins un hétérocycle. Les isoxazoles sont présents dans certains produits naturels, comme l'acide iboténique [1]. Les isoxazoles forment aussi la base de nombreux médicaments comme le valdécoxib (Bextra) [2], un anti-inflammatoire non stéroïdien ou la cloxacilline [3] et l'oxacilline [4], deux antibiotiques [5]. L'un des buts recherché de l'étude cristallographique de ce produit est d'étudier le comportement des halogènes, l'apport de la liaison C-H dans les activités biologiques ainsi que le comportement des groupements méthyles et leurs interactions avec l'environnement.

La synthèse du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) - one est faite 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 de Méthoxybenzaldéhyde plus 1 mmol d’hydroxyamine et 1 mmol d’éthylbenzoylacétate et 5 mmol de carbonate de potassium K_2CO_3 , le tout est mélangé dans un ballon de 25 ml équipé d’un agitateur magnétique. Le mélange est chauffé au reflux dans 5 ml d’eau pendant deux heures et demie, cette réaction est suivie par la technique de chromatographie sur couche mince (CCM). A la fin de la réaction, le mélange est progressivement versé 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 blanche prêts pour la caractérisation.

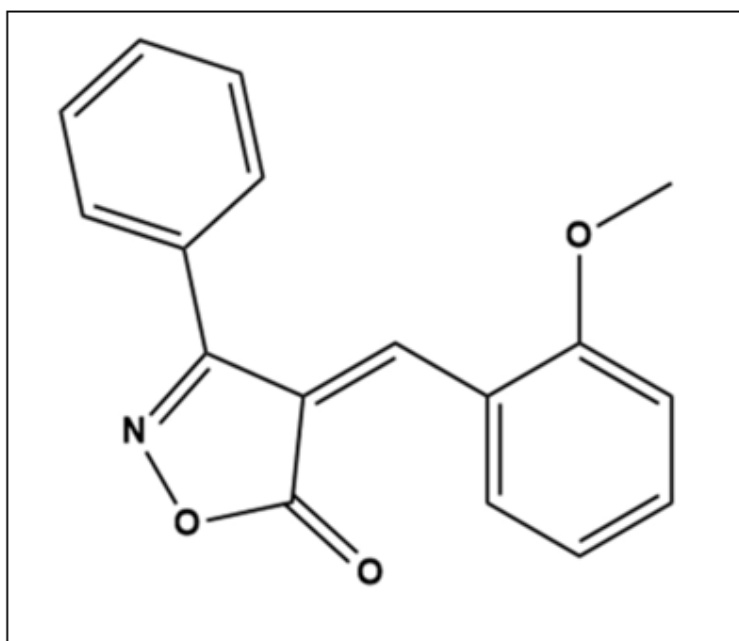


Figure IV.1 : Schéma du (Z) – 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) - one

IV.2.1.2. Préparation des monocristaux

Après la synthèse, les monocristaux obtenus sont d’une couleur blanche. Le choix d’un bon monocristal se fait à l’aide d’un microscope optique pour la diffraction des rayons x.

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 fer. On monte ensuite l’ensemble (monocristal-tige) sur une tête goniométrique d’un diffractomètre à quatre cercles.

IV.2.1.3. Enregistrement des intensités

Les intensités sont enregistrées après l'emplacement du monocristal choisi et collé sur la tête goniométrique du diffractomètre à température ambiante.

Le diffractomètre utilisé lors de l'enregistrement est Bruker APEXII CCD [6] situé au laboratoire de chimie à l'université de Sétif, avec un détecteur bidimensionnel CCD, muni d'une anticathode en molybdène ($\lambda_{K\alpha} = 0.71073\text{Å}$) et d'un monochromateur à lame de graphite selon le mode de balayage $\omega/2\theta$.

La collection des données a été menée sur un cristal de forme aiguille de couleur blanche de dimensions $(0.32 \times 0.23 \times 0.10) \text{ mm}^3$.

Une correction d'absorption de type semi empirique Multi-scan est faite à partir du programme SORTAV [7] [8]. 1548 réflexions vérifiant la condition $[I > 2.0\sigma(I)]$ sont retenues pour la détermination de la structure (Tableau IV. 1).

IV.2.1.4. Détermination et affinement de la structure.

La résolution structurale a été menée grâce aux programmes WINGX [9], SIR92 [10] à partir des méthodes directes. 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.

L'affinement des positions et des paramètres de déplacement de l'ensemble des atomes est fait d'une manière isotrope et anisotrope, en utilisant le programme SHELXL 2018[11], avec 190 paramètres. Ces derniers correspondent à 21 atomes (atomes de carbone, d'azote et d'oxygène), plus six (6) termes d'agitations thermiques, plus un facteur d'extinction secondaire et d'un facteur d'échelle.

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 [12] et leurs positions sont affinées en riding.

L'affinement du dernier cycle des 21 atomes avec 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 $R = 5.7\%$ et non pondéré $R_w = 10.1\%$ avec une variance (facteur de Goodness) estimée à $S = 1.00$.

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 ($\Delta\rho_{\max} = 0.09 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, $\Delta\rho_{\min} = -0.16 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$). Les coordonnées atomiques et les facteurs de déplacement sont consignés dans le Tableau IV.1. Les illustrations graphiques ont été réalisées à l'aide des programmes de dessin Mercury [13] [14].

Tableau IV.1 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinement du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one a 293 K.

Données cristallographiques	
Formule chimique	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃
Masse molaire	279.28g/mol
Système cristallin et Groupe d'espace	Monoclinique, C2/c
<i>a</i> (Å)	20.3883 (6)
<i>b</i> (Å)	7.5925 (2)
<i>c</i> (Å)	17.9858 (5)
β (°)	95.791 (1)
<i>V</i> (Å ³)	2769.96 (13)
Z	8
Nombre de réflexions pour la maille	2495
Forme du cristal	Aiguille
Taille du cristal (mm ³)	0.32 × 0.23 × 0.10
Couleur du cristal	Blanche
Densité calculée (Mg m ⁻³)	1.339
F (000)	1168
μ (mm ⁻¹)	0.09
Collecte des données	
Radiation utilisée	Mo K α
Longueur d'onde (Å)	$\lambda = 0.71073$
Monochromateur	Cristal de graphite
Diffractomètre	Bruker APEXII CCD
Méthode de collection des données	CCD
Correction d'absorption	Multi-scan (SADABS ;Bruker, 2009)
Nombre de réflexions mesurées	35544 réflexions
Nombre de réflexions indépendantes	2495 réflexions
Réduction des données	CrysAlis Pro
R _{int}	0.12
θ_{\min} (°)	2.3
θ_{\max} (°)	25.3
H	-24 → 24
K	-9 → 9
L	-21 → 20
Données de l'affinement	
Méthode de détermination de la structure	Méthodes directes

Affinement sur	F^2
Nombre de réflexions utilisées	2495
Nombre de paramètres affinés	190
Critères sur les réflexions utilisées	1548 réflexions vérifiant la condition $I > 2\sigma(I)$
L'emplacement du site d'hydrogène	Inférieur à partir de sites voisins $w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (0.0548P)^2]$ Avec $P = (F_0^2 + 2F_0^2)/3$
Facteur d'affinement R	0.057
Facteur d'affinement pondéré wR (F^2)	0.101
S	1.00
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.001
$\Delta\rho_{\max}$ ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.09
$\Delta\rho_{\min}$ ($e\text{\AA}^{-3}$)	-0.16

IV.2.1.5. Discussion de la structure cristalline.

A partir de la résolution structurale du composé ($C_{17}H_{13}NO_3$) (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one, on déduit qu'il cristallise dans le groupe d'espace C_2/c du système monoclinique avec huit (8) molécules par maille (Tableau IV.1).

La résolution de la molécule indique que le composé ($C_{17}H_{13}NO_3$) est ordonné et aucun désordre dynamique ou statique n'a été remarqué. La structure cristalline de (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one est représentée dans la Figure IV.1. Elle est composée de trois cycles: le premier cycle aromatique ($C_1-C_2-C_3-C_4-C_5-C_6$), le deuxième cycle aromatique ($C_{11}-C_{12}-C_{13}-C_{14}-C_{15}-C_{16}$) où un oxygène O_3 est lié au carbone C_{16} auquel est rattaché un radical méthyle CH_3 , et le cycle d'isoxazole ($C_7-C_8-C_9-O_1-N_1$) avec l'oxygène O_2 lié à l'atome C_9 ensuite.

Le cycle aromatique ($C_1-C_2-C_3-C_4-C_5-C_6$) est relié au cycle isoxazole ($C_7-C_8-C_9-O_1-N_1$) par la liaison C_6-C_7 , avec une longueur de liaison de 1.4754 (19) Å, une valeur qui correspond approximativement à la liaison simple C-C comme généralement indiquée dans la littérature. Tableau IV.2.

Le cycle isoxazole ($C_7-C_8-C_9-O_1-N_1$) est relié au deuxième cycle aromatique ($C_{11}-C_{12}-C_{13}-C_{14}-C_{15}-C_{16}$) par l'atome de carbone C_{10} , où l'angle de liaison entre les deux cycles $C_8-C_{10}-C_{11}$ est 133.82 (13)°; l'écartement de cet angle peut être dû à la forte interaction intramoléculaire entre l'atome d'hydrogène H_{12} lié au carbone C_{12} du cycle aromatique et l'oxygène O_2 lié au carbone C_9 de l'isoxazole. Cette interaction intramoléculaire représente

2.15 Å qui est significativement très proche de celle de van der Wall's 2.72Å [15]

Pour le cycle aromatique (C₁-C₂-C₃-C₄-C₅-C₆), la valeur moyenne des longueurs de liaison de C_{ar}-C_{ar} égale à 1.383(4) Å, ce qui est approximativement proche de la valeur indiquée dans la littérature C_{ar}-C_{ar}=1.40Å, où la plus longue et la plus courte longueur de liaison de type C_{ar}-C_{ar} représentent respectivement C₁-C₂=1.405(19) Å et C₁-C₆=1.368(2) Å. Ainsi pour le cycle aromatique (C₁₁-C₁₂-C₁₃-C₁₄-C₁₅-C₁₆), la valeur moyenne des longueurs de liaison de C_{ar}-C_{ar} égale à 1.383(8) Å, cette valeur est proche de celle citée dans la littérature C_{ar}-C_{ar}=1.40 Å où la plus longue et la plus courte longueur de liaison de type C_{ar}-C_{ar} représentent respectivement C₁₁-C₁₂=1.408(2) Å et C₁₃-C₁₄=1.369(2) Å. (Tableau IV.2).

Le calcul de la valeur moyenne des angles de liaison des deux cycles aromatiques (C₁-C₂-C₃-C₄-C₅-C₆) et (C₁₁-C₁₂-C₁₃-C₁₄-C₁₅-C₁₆); est C_{ar}-C_{ar}-C_{ar} égale à 120° et 120.18° respectivement, ce qui correspond aux valeurs prévues dans la littérature (C_{ar}-C_{ar}-C_{ar}=120°). Les angles endo - cycliques les plus remarquables sont C₅-C₆-C₁=119.18 (14) °, cet angle pointe du côté de la liaison C₆-C₇ avec le groupement isoxazole et C₁₂-C₁₁-C₁₆=117.50 (15) °; cet angle a son sommet attaché à la liaison C₁₁-C₁₀ où le groupement isoxazole est attaché avec le cycle aromatique avec l'atome carbone C₁₀. (Tableau IV.3.)

Dans la structure (Z) - 4 -(2-methoxybenzylidene) -3 - phenylisoxazol5 (4H) -one, on remarque que le groupe méthyle présente une liaison C-H éclipsée dans plan moyen de ce cycle avec un angle dièdre qui correspond à H₁₇-O₃-C₁₆-C₁₁= 8.88 (14) °.

L'angle O₃—C₁₆—C₁₅ est écarté de 123.35 (16) °, cet écartement peut être dû à la force d'interaction intramoléculaire de type H...O entre l'hydrogène H_{17A} du carbone méthyle et l'oxygène O₃ lié au carbone C₁₅ avec C₁₇-H_{17A}...O₃= 3.615 (2) Å.

Pour le cycle d'isoxazole (C₇-C₈-C₉-O₁-N₁) les valeurs des longueurs de liaison, et des angles de liaison sont proche de celles trouvées dans la littérature. L'unité asymétrique présente une configuration de type Z avec la double liaison C₈=C₁₀. Le cycle isoxazole et le cycle aromatique attaché au carbone C₁₀ sont situés du même côté de la liaison C₈=C₁₀. (Tableau IV.4).

L'angle entre les plans moyens des deux cycles d'isoxazole et de methoxybenzylidene est 9.63° ce qui signifie leur appartenance presque à un même plan. L'angle entre les deux cycles d'isoxazole et le phényle est de 64.22°.

Le produit (Z) - 4 - (4 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol - 5 (4H) -one [16] isotype à notre produit le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one, où le

méthyle CH₃ est attaché au radical methoxy par l'atome de carbone C₁₆ au lieu de C₄ ne présente pas de différence significative dans les angles et longueurs de liaison avec la conservation de la conformation Z observée dans les deux molécules.

Dans le Tableau IV. 6 il est présenté les paramètres de déplacement atomiques anisotropes. Il est à noter que selon la diagonale de l'ellipsoïde de U²² les atomes d'oxygène O₁, O₂ et O₃ sont les plus agités avec U²²(O₁) = 0.0810 (9) Å², U²²(O₂) = 0.0864 (9) Å² et U²²(O₃) = 0.0842 (9) Å².

Toujours selon la diagonale de l'ellipsoïde d'U²², les atomes de carbones aromatiques C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, présentent des paramètres de déplacement respectifs de 0.0357 (8) Å², 0.0553 (11) Å², 0.0754 (14) Å², 0.0725 (13) Å², 0.0619 (12) Å², 0.0462 (10) Å². Ainsi que pour le cycle (C₁- C₂- C₃-C₄- C₅- C₆) ; les paramètres de déplacement des atomes C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ sont respectivement 0.0558 (10) Å², 0.0653 (12) Å², 0.0657 (12) Å², 0.0622 (12) Å², 0.0503 (10) Å², 0.0402 (9) Å²

Parmi les atomes du cycle isoxazole (C₇-C₈-C₉-O₁-N₁) l'atome d'azote N₁ montre aussi une forte agitation thermique de l'ellipsoïde suivant la diagonale U²² avec un paramètre de déplacement de 0.0667 (9) Å² comme observé pour l'atome O₁ où U²²(O₁) = 0.0810 (9) Å² dans le même cycle. Le carbone méthyle C₁₇ s'agit beaucoup selon la direction de l'ellipsoïde U¹¹ = 0.0832 (14) 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 la diffraction des rayons X, la densité nucléaire dans la diffraction des neutrons....

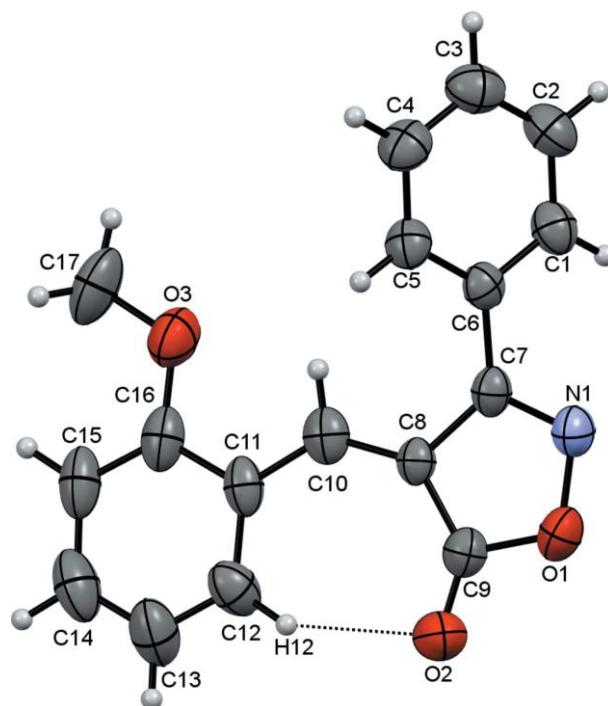


Figure IV. 2: Structure moléculaire du $C_{17}H_{13}NO_3$ à 293 K, avec l'étiquetage des atomes et les ellipsoïdes de déplacement avec une probabilité de présence de 50%.

Tableau IV.2 : Longueurs de liaison du (Z) – 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3 phenylisoxazol5 (4H) - one à la température 293 K.

Distances de liaison	Valeurs en (Å)	Distances de liaison	Valeurs en (Å)
C ₁ —C ₂	1.377(2)	C ₉ —O ₂	1.2085(17)
C ₂ —C ₃	1.378(2)	C ₁₆ —O ₃	1.3663(18)
C ₃ —C ₄	1.384(2)	O ₃ —C ₁₇	1.4341(18)
C ₄ —C ₅	1.3824(19)	C ₁₀ —H ₁₀	0.9300
C ₅ —C ₆	1.389(2)	C ₁ —H ₁	0.9300
C ₆ —C ₁	1.391(2)	C ₂ —H ₂	0.9300
C ₆ —C ₇	1.4754(19)	C ₃ —H ₃	0.9300
C ₇ —N ₁	1.2914(18)	C ₄ —H ₄	0.9300
N ₁ —O ₁	1.4379(15)	C ₅ —H ₅	0.9300
O ₁ —C ₉	1.3729(18)	C ₁₂ —H ₁₂	0.9300
C ₉ —C ₈	1.46545(18)	C ₁₃ —H ₁₃	0.9300
C ₈ —C ₁₀	1.3566(19)	C ₁₄ —H ₁₄	0.9300
C ₁₀ —C ₁₁	1.4394(19)	C ₁₅ —H ₁₅	0.9300
C ₁₁ —C ₁₂	1.403(2)	C ₁₇ —H _{17A}	0.9600
C ₁₂ —C ₁₃	1.371(2)	C ₁₇ —H _{17B}	0.9600
C ₁₃ —C ₁₄	1.369(2)	C ₁₇ —H _{17C}	0.9600
C ₁₄ —C ₁₅	1.379(2)	C ₁₅ —C ₁₆	1.392(2)

Tableau IV. 3 : Angles de liaison du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) -3 - phenylisoxazol5 (4H) - one à la température 293 K.

Angles de liaison	Valeurs en (°)	Angles de liaison	Valeurs en (°)
C9—O1—N1	110.05 (10)	C15—C16—C11	120.45 (16)
C16—O3—C17	118.75 (13)	C2—C3—C4	119.86 (15)
C7—N1—O1	106.87 (12)	C2—C3—H3	120.1
C12—C11—C16	117.50 (15)	C4—C3—H3	120.1
C16—C11—C10	118.61 (14)	O2—C9—C8	134.47 (15)
C12—C11—C10	123.89 (14)	O2—C9—O1	118.92 (13)
C8—C10—C11	133.82 (13)	O1—C9—C8	106.61 (12)
C8—C10—H10	113.1	C1—C2—C3	120.56 (16)
C11—C10—H10	113.1	C1—C2—H2	119.7
C5—C6—C1	119.18 (14)	C3—C2—H2	119.7
C5—C6—C7	120.26 (14)	C5—C4—C3	119.91 (16)
C1—C6—C7	120.52 (14)	C5—C4—H4	120.0
C4—C5—C6	120.39 (15)	C3—C4—H4	120.0
C4—C5—H5	119.8	C14—C15—C16	119.51 (17)
C6—C5—H5	119.8	C14—C15—H15	120.2
C10—C8—C7	123.95 (12)	C16—C15—H15	120.2
C7—C8—C9	103.27 (12)	C13—C14—C15	121.19 (17)
N1—C7—C8	113.07 (13)	C13—C14—H14	119.4
N1—C7—C6	118.35 (13)	C15—C14—H14	119.4
C8—C7—C6	128.56 (13)	C14—C13—C12	119.65 (17)
C13—C12—C11	121.68 (17)	C14—C13—H13	120.
C13—C12—H12	119.2	C12—C13—H13	120.2
C11—C12—H12	119.2	O3—C17—H17B	109.5
C2—C1—C6	120.10 (16)	H17A—C17—H17B	109.5
C2—C1—H1	119.9	O3—C17—H17C	109.5
C6—C1—H1	119.9	H17A—C17—H17C	109.5
O3—C16—C15	123.35 (16)	H17B—C17—H17C	109.5
O3—C16—C11	116.20 (14)		

Tableau IV. 4 : Angles de torsion du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one à la température 293 K.

Angles de torsion	Valeurs en (°)	Angles de torsion	Valeurs en (°)
C ₉ —O ₁ —N ₁ —C ₇	1.14 (16)	C ₁₇ —O ₃ —C ₁₆ —C ₁₅	4.0 (2)
C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₀ —C ₈	-4.4 (3)	C ₁₇ —O ₃ —C ₁₆ —C ₁₁	-175.92 (14)
C ₁₆ —C ₁₁ —C ₁₀ —C ₈	176.65 (15)	C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₆ —O ₃	178.84 (14)
C ₁ —C ₆ —C ₅ —C ₄	0.4 (2)	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₆ —O ₃	-2.2 (2)
C ₇ —C ₆ —C ₅ —C ₄	-177.39 (13)	C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₆ —C ₁₅	-1.1 (2)
C ₁₁ —C ₁₀ —C ₈ —C ₇	-177.90 (14)	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₆ —C ₁₅	177.91 (14)
C ₁₁ —C ₁₀ —C ₈ —C ₉	-5.5 (3)	N ₁ —O ₁ —C ₉ —O ₂	176.89 (13)
O ₁ —N ₁ —C ₇ —C ₈	1.18 (17)	N ₁ —O ₁ —C ₉ —C ₈	-2.88 (15)
O ₁ —N ₁ —C ₇ —C ₆	-177.58 (11)	C ₁₀ —C ₈ —C ₉ —O ₂	10.1 (3)
C ₁₀ —C ₈ —C ₇ —N ₁	171.42 (14)	C ₇ —C ₈ —C ₉ —O ₂	-176.37 (17)
C ₉ —C ₈ —C ₇ —N ₁	-2.85 (17)	C ₁₀ —C ₈ —C ₉ —O ₁	-170.22 (15)
C ₁₀ —C ₈ —C ₇ —C ₆	-10.0 (2)	C ₇ —C ₈ —C ₉ —O ₁	3.35 (15)
C ₉ —C ₈ —C ₇ —C ₆	175.75 (14)	C ₆ —C ₁ —C ₂ —C ₃	0.0 (2)
C ₅ —C ₆ —C ₇ —N ₁	132.05 (16)	C ₄ —C ₃ —C ₂ —C ₁	0.1 (2)
C ₁ —C ₆ —C ₇ —N ₁	-45.7 (2)	C ₆ —C ₅ —C ₄ —C ₃	-0.3 (2)
C ₅ —C ₆ —C ₇ —C ₈	-46.5 (2)	C ₂ —C ₃ —C ₄ —C ₅	0.1 (2)
C ₁ —C ₆ —C ₇ —C ₈	135.77 (16)	O ₃ —C ₁₆ —C ₁₅ —C ₁₄	-179.53 (15)
C ₁₆ —C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	0.3 (2)	C ₁₁ —C ₁₆ —C ₁₅ —C ₁₄	0.4 (2)
C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	-178.59 (15)	C ₁₆ —C ₁₅ —C ₁₄ —C ₁₃	1.1 (3)
C ₅ —C ₆ —C ₁ —C ₂	-0.2 (2)	C ₁₅ —C ₁₄ —C ₁₃ —C ₁₂	-1.9 (3)
C ₇ —C ₆ —C ₁ —C ₂	177.52 (14)	C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃ —C ₁₄	1.1 (3)

Tableau IV. 5 : Les coordonnées atomiques fractionnaires et les paramètres de déplacement isotrope en Å² du(Z)-4-(2-methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one à la température 293 K.

Atomes	x	y	z	U _{iso}	Occupation
O ₁	0.63879 (5)	0.40128 (15)	0.44786 (5)	0.0604 (3)	1.000
O ₂	0.53785 (6)	0.34750 (15)	0.39356 (6)	0.0641 (4)	1.000
O ₃	0.44474 (6)	0.07225 (16)	0.65984 (6)	0.0672 (4)	1.000
N ₁	0.67268 (6)	0.40557 (18)	0.52191 (7)	0.0559 (4)	1.000
C ₁₁	0.45217 (7)	0.17739 (18)	0.53778 (8)	0.0423 (4)	1.000

C₁₀	0.51760 (7)	0.23684 (17)	0.56343 (8)	0.0409 (4)	1.000
H₁₀	0.528401	0.219863	0.614403	0.049*	1.000
C₆	0.65205 (7)	0.35594 (18)	0.64799 (8)	0.0419 (4)	1.000
C₅	0.61267 (8)	0.43223 (19)	0.69787 (8)	0.0499 (4)	1.000
H₅	0.571966	0.479668	0.680373	0.060*	1.000
C₈	0.56690 (7)	0.31231 (18)	0.52928 (7)	0.0376 (4)	1.000
C₇	0.63081 (7)	0.35667 (18)	0.56711 (8)	0.0400 (4)	1.000
C₁₂	0.42284 (8)	0.1993 (2)	0.46438 (9)	0.0566 (5)	1.000
H₁₂	0.446785	0.253003	0.429297	0.068*	1.000
C₁	0.71264 (8)	0.2846 (2)	0.67501 (9)	0.0518 (4)	1.000
H₁	0.739346	0.232764	0.642170	0.062*	1.000
C₁₆	0.41449 (8)	0.0947 (2)	0.58918 (9)	0.0511 (4)	1.000
C₃	0.69408 (9)	0.3668 (2)	0.79957 (9)	0.0633 (5)	1.000
H₃	0.708286	0.370488	0.850331	0.076*	1.000
C₉	0.57442 (8)	0.3509 (2)	0.45076 (8)	0.0474 (4)	1.000
C₂	0.73315 (9)	0.2905 (2)	0.75030 (10)	0.0632 (5)	1.000
H₂	0.773723	0.242656	0.768033	0.076*	1.000
C₄	0.63365 (9)	0.4380 (2)	0.77336 (9)	0.0593 (5)	1.000
H₄	0.607189	0.489740	0.806480	0.071*	1.000
C₁₅	0.35023 (8)	0.0404 (2)	0.56730 (11)	0.0633 (5)	1.000
H₁₅	0.325381	-0.013537	0.601461	0.076*	1.000
C₁₄	0.32368 (9)	0.0672 (2)	0.49456 (12)	0.0717 (6)	1.000
H₁₄	0.280483	0.032695	0.480253	0.086*	1.000
C₁₃	0.35978 (9)	0.1436 (2)	0.44307 (11)	0.0710 (6)	1.000
H₁₃	0.341624	0.157705	0.393888	0.085*	1.000
C₁₇	0.41045 (9)	-0.0215 (3)	0.71332 (9)	0.0764 (6)	1.000
H_{17A}	0.437527	-0.026963	0.760129	0.115*	1.000
H_{17B}	0.370029	0.038399	0.720143	0.115*	1.000
H_{17C}	0.400829	-0.138807	0.695475	0.115*	1.000

Tableau IV. 6 : Les paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å² du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à la température 293 K.

Atomes	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
--------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

O₁	0.0531 (8)	0.0810 (9)	0.0494 (6)	-0.0098(6)	0.0165(5)	0.0092 (5)
O₂	0.0606 (8)	0.0864 (9)	0.0452 (6)	-0.0005(6)	0.0045 (5)	0.0073 (5)
O₃	0.0630 (8)	0.0842 (9)	0.0568 (7)	-0.0219(6)	0.0176 (6)	0.0039 (6)
N₁	0.0455 (9)	0.0667 (9)	0.0564 (8)	-0.0096(7)	0.0101 (7)	0.0045 (7)
C₁₁	0.0345 (9)	0.0357 (8)	0.0577 (9)	-0.0008(7)	0.0086 (7)	-0.0027 (7)
C₁₀	0.0416 (9)	0.0378 (9)	0.0437 (7)	0.0012 (7)	0.0055 (7)	-0.0010 (6)
C₆	0.0362 (9)	0.0402 (9)	0.0494 (8)	-0.0053(7)	0.0054 (7)	-0.0032 (7)
C₅	0.0447 (10)	0.0503 (10)	0.0545 (9)	-0.0012 (8)	0.0036 (8)	-0.0042 (7)
C₈	0.0354 (9)	0.0362 (8)	0.0421 (7)	-0.0012 (7)	0.0083 (6)	0.0011 (6)
C₇	0.0353 (9)	0.0371 (9)	0.0490 (8)	-0.0024 (7)	0.0103 (7)	0.0008 (6)
C₁₂	0.0477 (11)	0.0553 (11)	0.0653 (10)	-0.0036 (8)	-0.0009 (8)	0.0075 (8)
C₁	0.0401 (10)	0.0558 (10)	0.0593 (9)	-0.0014 (8)	0.0042 (8)	-0.0076 (8)
C₁₆	0.0454 (11)	0.0462 (10)	0.0639 (10)	-0.0059 (8)	0.0161 (8)	-0.0066 (8)
C₃	0.0719 (14)	0.0657 (12)	0.0499 (9)	-0.0098 (10)	-0.0056 (9)	-0.0071 (8)
C₉	0.0471 (11)	0.0485 (10)	0.0478 (8)	-0.0001 (8)	0.0109 (8)	0.0042 (7)
C₂	0.0525 (11)	0.0653 (12)	0.0680 (11)	-0.0018 (9)	-0.0123 (10)	-0.0009 (9)
C₄	0.0619 (13)	0.0622 (12)	0.0547 (9)	-0.0024 (9)	0.0112 (9)	-0.0136 (8)
C₁₅	0.0442 (12)	0.0619 (12)	0.0865 (13)	-0.0126 (9)	0.0204 (9)	-0.0081 (10)
C₁₄	0.0387 (11)	0.0725 (13)	0.1023 (15)	-0.0101 (9)	-0.0008 (11)	-0.0090 (11)
C₁₃	0.0491 (12)	0.0754 (14)	0.0847 (13)	-0.0095 (10)	-0.0118 (10)	0.0106 (10)
C₁₇	0.0838 (14)	0.0802 (14)	0.0719 (11)	-0.0161 (11)	0.0400 (10)	0.0042 (10)

IV.2.1.6. Empilement

A la température ambiante l'empilement moléculaire du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) - one, se fait selon l'axe cristallographique **b** comme il est montré dans la figure IV.3. Dans le cristal, les molécules sont attachées via les liaisons hydrogènes C4-H4 ...O1 et C14- H14...N1 qui conduisent à la formation d'une chaîne dans le plan **ac**. La figure IV.4 montre que la liaison d'hydrogène C-H... π entre le groupe méthoxy méthyle et le cycle phényle C1-C6 forme une double chaîne de molécules le long de la direction de l'axe **a**. La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg₁ et Cg₃ où les distances inter-centroïdes sont

3.7049 (9) Å d'une chaîne et 3.9200 (9) Å de la chaîne suivante. Ces deux centroïdes se trouvent entre le cycle isoxazole (C₇, C₈, C₉, N₁, O₁) et le cycle benzène (C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆) comme il est présenté dans la figure IV.4.

Les couches moléculaires empilées sont liées entre elles par des liaisons de type hydrogènes de C17-H17A...O3= 2.78 Å et C5-H5...O2= 2.81 Å, ces deux liaisons illustrent l'empilement moléculaire du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) - one suivant les directions **a**, **b** et **c** à 293 K. La figure IV.5 représente la maille élémentaire du ((Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) -one suivant les trois directions [001], [010] et [001] à 293 K.

Tableau IV. 7.a : Géométrie des interactions intra et intermoléculaire de type hydrogène (Å) du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3- phenylisoxazol5 (4H) -one.

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
C4—H4...O2 ⁱ	0.93	2.53	3.463 (2)	176
C5—H5...O2 ⁱⁱ	0.93	2.81	3.728 (2)	169
C10—H10...O3	0.93	2.26	2.7009 (18)	108
C12—H12...O2	0.93	2.15	2.998 (2)	151
C14—H14...N1 ⁱⁱⁱ	0.93	2.58	3.396 (2)	147
C17—H17A...O3 ^{iv}	0.96	2.78	3.615 (2)	147
C17—H17C...Cg ^{iv}	0.96	2.82	3.606 (2)	139

Code de Symétrie : (i) $x, -y + 1, z + 1/2$; (ii) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (iii) $x - 1/2, y - 1/2, z$; (iv) $-x + 1, y, -z + 3/2$.

Tableau IV.7.b : Géométrie des interactions inter et intramoléculaire de type courtes du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) -one

Interactions	Distances (Å)	Symétries
O ₁ -C ₁₂	2.997	x, y, z
O ₁ -H ₁₂	2.147	x, y, z
O ₃ -H ₁₀	2.259	x, y, z
C ₁ -C ₆ ...H ₁₀	2.736	x, y, z
C ₁₀ -C ₅	3.294	x, y, z
C ₁₀ -H ₁₀ ...C ₅	2.699	x, y, z
C ₁₇ -H ₁₅	2.522	x, y, z
C _{17B} -C ₁₅	2.739	x, y, z

$C_{17}-C_{17B} \dots H_{15}$	2.269	x, y, z
$C_{17}-H_{17C} \dots C_{15}$	2.785	x, y, z
$C_{12}-H_{12} \dots C_9$	2.695	x, y, z
$Cg1 \dots Cg2$	3.7049 (9)	x, y, z

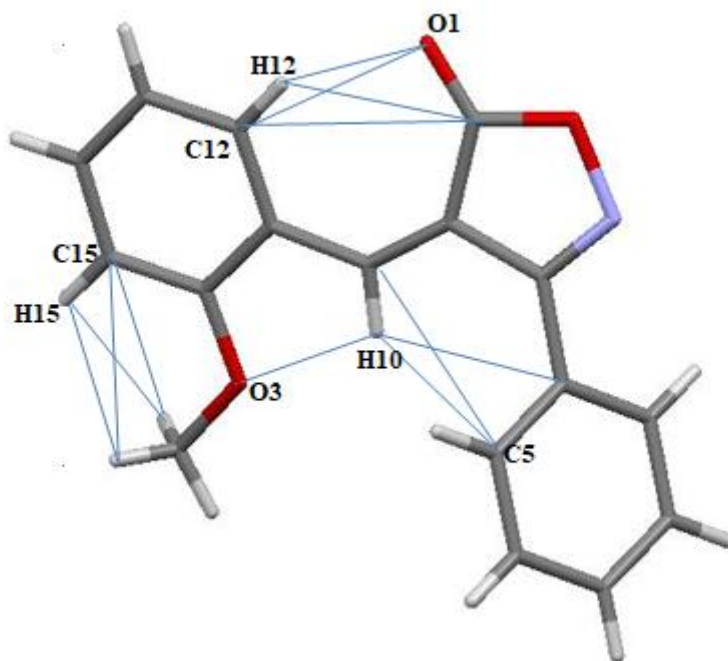


Figure IV.3 : Illustration des interactions intramoléculaires dans la structure du (Z) – 4 – (2 - methoxybenzylidene) – 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one.

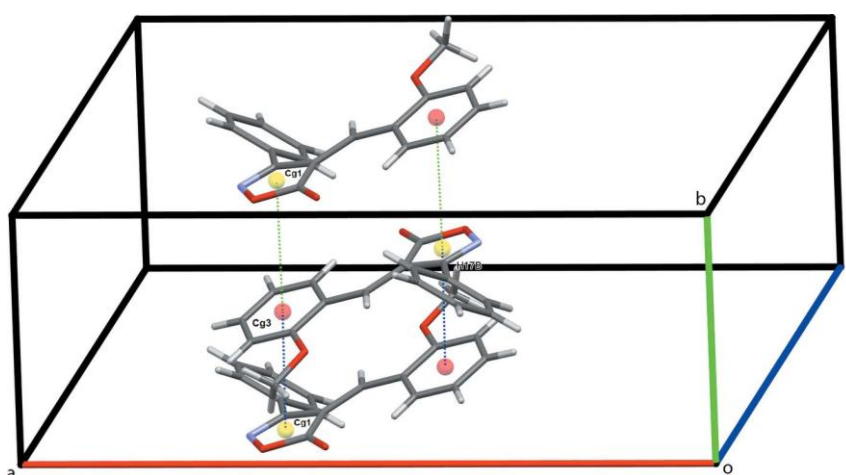


Figure IV.4 : Illustration des distances inter - centroïdes $Cg1$ et $Cg2$: 3.7049 (9) Å d'une chaîne et 3.9200 (9) Å de la chaîne suivante.

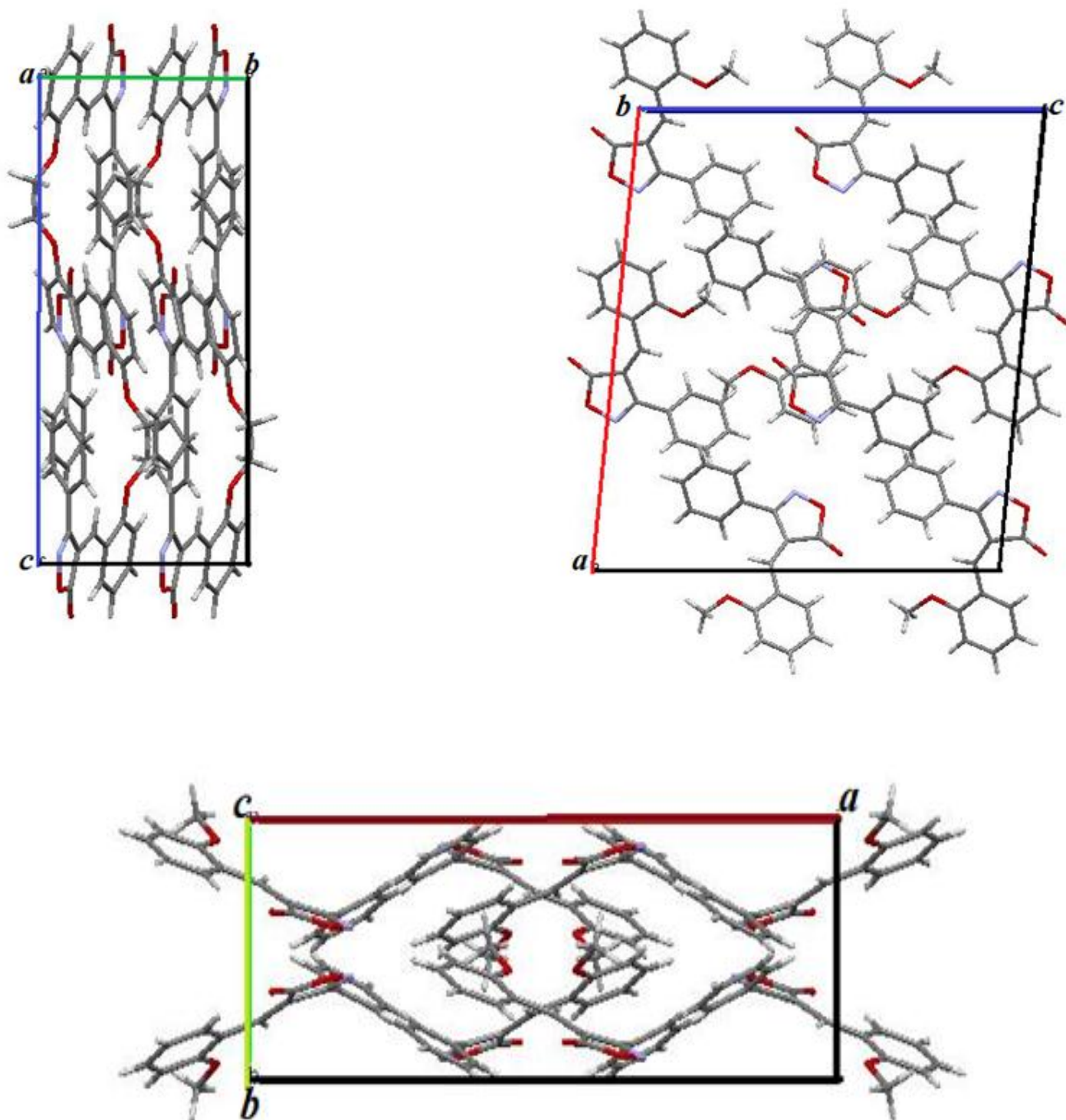


Figure IV. 5 : Projection de la maille élémentaire du (Z) – 4 -(2 -methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) -one suivant les trois axes cristallographiques a, b et c.

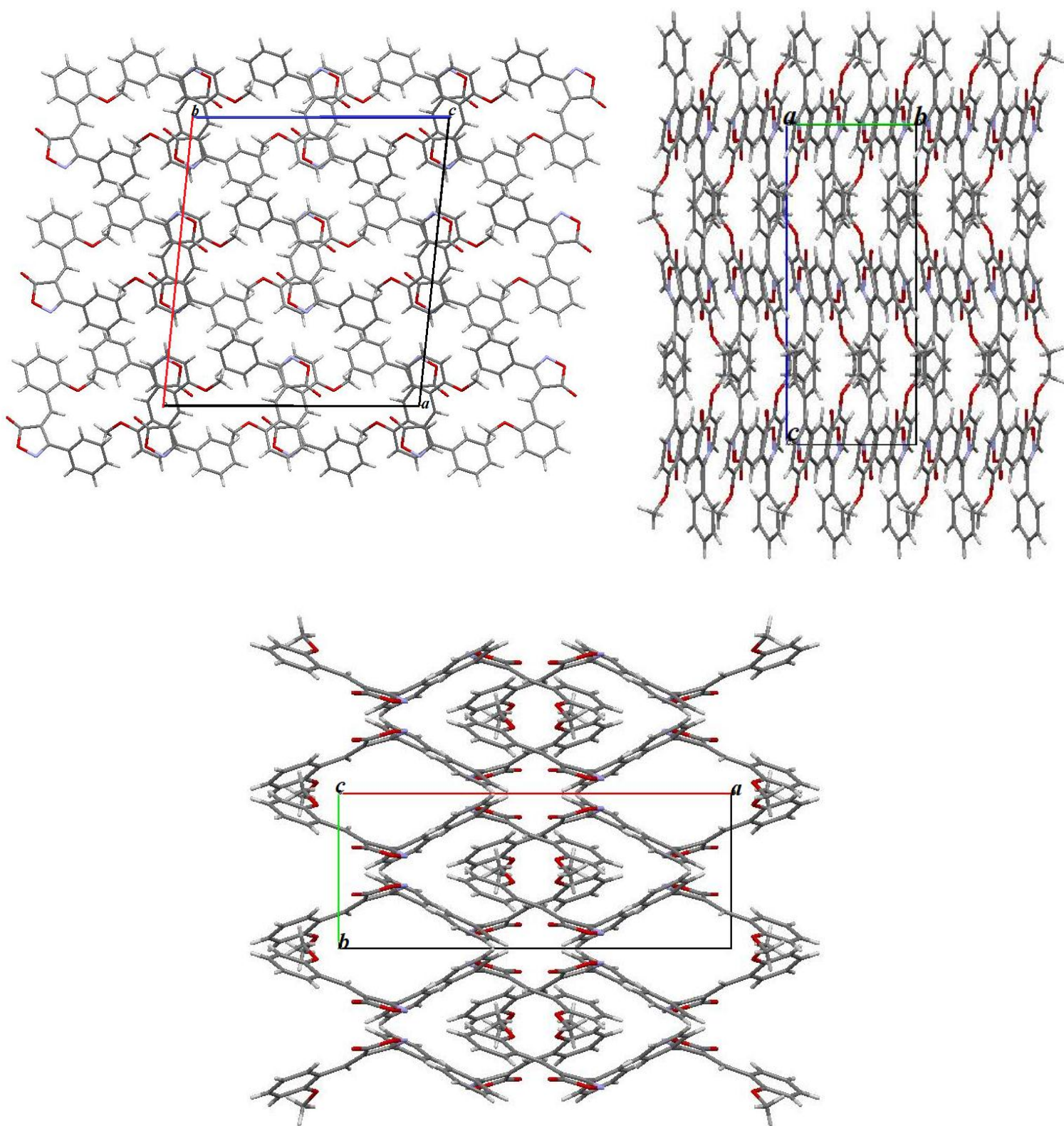


Figure IV. 6: Vue de l'empilement moléculaire du (Z) – 4 - (2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one suivant les trois axes cristallographiques *a*, *b* et *c*.

IV.2.2. Surface Hirshfeld

Pour avoir un aperçu sur la présence de liaisons hydrogène et des interactions intermoléculaires dans la structure cristalline du composé (Z)-4-(2-méthoxybenzylidène)-3-phénylisoxazol5 (4H) - one, nous avons utilisé l'analyse de la surface la surface de Hirshfeld (Spackman & McKinnon, 2002 ; Spackman & Jayatilaka, 2009) [17] et ses empreintes digitales bidimensionnelles qui sont calculées à l'aide du programme Crystal Explorer (Wolff et al., 2012) ainsi que les surfaces Hirshfeld en modes d_{norm} . [18, 19, 20].

L'évaluation de la surface de Hirshfeld a pour but d'obtenir une analyse détaillée sur les interactions intermoléculaires telle que leur intensité, leur nature, leur proportion, et même la nature des atomes qui participent dans la formation du cristal.

Le fichier d'entrée de structure au format CIF [21] 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 vif dévoilent les plus fortes interactions et les taches rouges moins intenses sont des interactions faibles.

La surface d'Hirshfeld du (Z) - 4 - (2-méthoxybenzylidène) – 3 - phénylisoxazol5 (4H) - one tracée sur d_{norm} est représentée dans la Figure IV.7.

D'après la Figure IV.8., on remarque deux zones de couleur rouge nommées zone 1 et zone 2, ces dernières correspondent à deux types d'interactions : les liaisons hydrogènes $C_{14}-H_{14}\dots N_1$ et $C_4-H_4\dots O_1$ où les atomes de carbones C_{14} et C_4 d'une molécule représentent les accepteurs et les atomes O_1 et N_1 de la molécule adjacente sont les donneurs et cette opération est répétée avec toutes les molécules du cristal, et aussi aux interactions courte distance entre $H_{14}\dots N_1$ et $H_4\dots O_1$; qui jouent le même rôle dans la cohésion de notre cristal que les liaisons hydrogènes existantes dans le même point (zone 1 et 2). La formation des chaînes unidimensionnelles le long du cristal est assurée par ces fortes interactions qui existent dans la zone 1 et 2.

Les zones 3 et 4 représentent des taches en rouge moins intenses par rapport aux zones 1 et 2, l'interaction dans les zones 3 et 4 sont $C_{17}-H_{17c}\dots O_1$ and $C_{17}-H_{17b}\dots C_3$ respectivement, dans ce cas les atomes d'oxygène O_1 et C_3 sont les d'accepteurs tandis que l'atome de carbone C_{17} est un donneur, ces interactions assurent la cohésion et la forme tridimensionnelle du cristal.

La Figure IV.8 représente la surface d'Hirshfeld en mode shape-index. Cette surface d'Hirshfeld montre les interactions de type $\pi \dots \pi$ nécessaires pour la formation de la structure cristalline du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) -one. Les interactions de type $\pi \dots \pi$ entraîne la connexion des atomes pour former une chaîne bidimensionnelle.

La figure IV.9 représente l'environnement moléculaire de notre structure avec les proches voisins et ses interactions.

La figure IV.10 illustre l'empreinte bidimensionnelle de la totalité des contacts contribuant à la surface Hirshfeld représentée en mode d_{norm} , dans le but de comparer la proportion et la nature des différentes entités du réseau cristallin.

Le graphique IV.10 représente les empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) -one, en illustrant la totalité des contacts à 293K. Les pourcentages de ces contacts sont rassemblés dans le Tableau IV. 8.

La figure IV.10.a présente la totalité de pourcentage 100% des interactions de la surface d'Hirshfeld. L'interaction H---H représente 40.8% de la totalité des interactions (figure IV.10.b), elle est considérée comme la proportion la plus grande et affichée par un pic distinct orienté vers l'origine O, avec $d_i+d_e=2.5 \text{ \AA}$. Par contre l'interaction H---O/O---H représente 19.7% de la totalité des interactions, elle est considérée comme une proportion importante et affichée dans la trace bidimensionnelle de l'empreinte digitale sous forme d'une paire symétrique de pointes courtes avec $d_i+d_e=2.4 \text{ \AA}$. La comparaison de cette distance avec la somme des rayons de Van der Waals des atomes d'hydrogène individuels où $R_{\text{VDW}}(\text{H}) + R_{\text{VDW}}(\text{O}) = 2.72 \text{ \AA}$, on trouve que $d_i+d_e < R_{\text{VDW}}$ ce qui signifie que l'interaction de type H...O/O...H est très forte, elle est considérée comme l'interaction la plus marquante dans le cristal ce qui correspond aux liaisons d'hydrogènes $\text{C}_4\text{-H}_4 \dots \text{O}_1$ et $\text{C}_{17}\text{-H}_{17c} \dots \text{O}_1$ (figure IV.10.d).

On distingue aussi une autre proportion très importante qui est celle de C---H/H---C avec 19.4% de pourcentage et de $d_i+d_e=2.7 \text{ \AA}$ qui correspond à la liaison $\text{C}_{17}\text{-H}_{17b} \dots \text{C}_3$. Ces interactions apparaissent dans la surface d'Hirshfeld en couleur bleue, elles indiquent aussi les interactions intramoléculaires.

Les interactions de type C ...C (Figure IV.10.f) de contribution 7.9% sont caractérisées dans l'empreinte digitale par des pics très courts et symétriques où $d_e + d_i = 3.4 \text{ \AA}$. Les distances

inter-centroïdes Cg_1 et Cg_2 : 3.7049 (9) Å d'une chaîne et 3.9200 (9) Å de la chaîne suivante, signifient que la formation des couches bidimensionnelles superposées est assurée par des fortes interactions de type π - π .

Les contacts H...N / N...H (figure IV.10.f), qui ne représentent que 6,4% de la surface de Hirshfeld, sont affichés sur le tracé des empreintes digitales sous forme d'une paire de pointes longues, et caractérisés par $d_e + d_i = 2.5$ Å ; cette distance diffère d'environ 0.25Å de la somme des rayons de Van der Waals ce qui signifie que c'est l'interaction la plus forte, où elle correspond à l'interaction $C_{14} \cdots H_{14} \cdots N_1$ qui apparait dans la surface d'Hirshfeld.

La décomposition de l'empreinte digitale bidimensionnelle montre aussi d'autres contacts : C...N/N...C (1.8%), O-O (0.5%). Toutes ces interactions sont responsables dans la stabilité moléculaire de notre cristal (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -on

Tableau IV. 8 : Pourcentage de contribution de différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one.

Contacts	Contribution %
H...H	40.8
H ... O / O ... H	19.7
H ... C / C... H	19.4
H ... N / N ... H	6.40
C... O/O...C	3.60
C... N/N... C	1.80
N... N	0.10
C...C	7.90
O...O	0.60

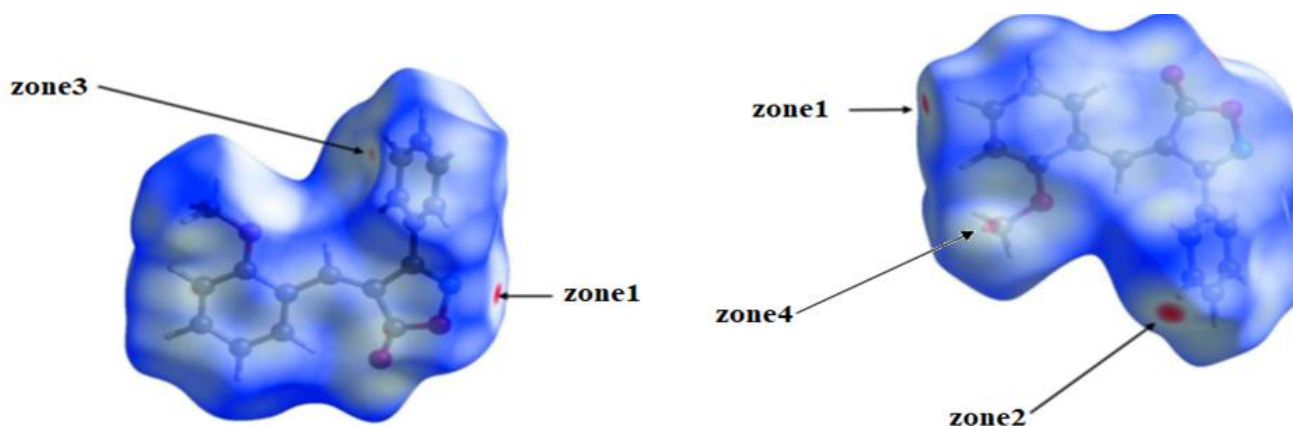


Figure IV.7 : La surface de Hirshfeld du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one tracée sur dnorm

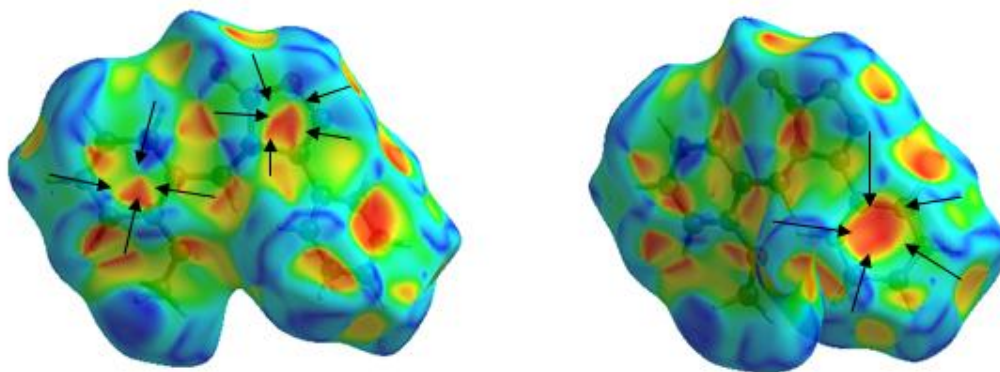


Figure IV.8 : La surface de Hirshfeld de la molécule du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one tracé en mode shape-index.

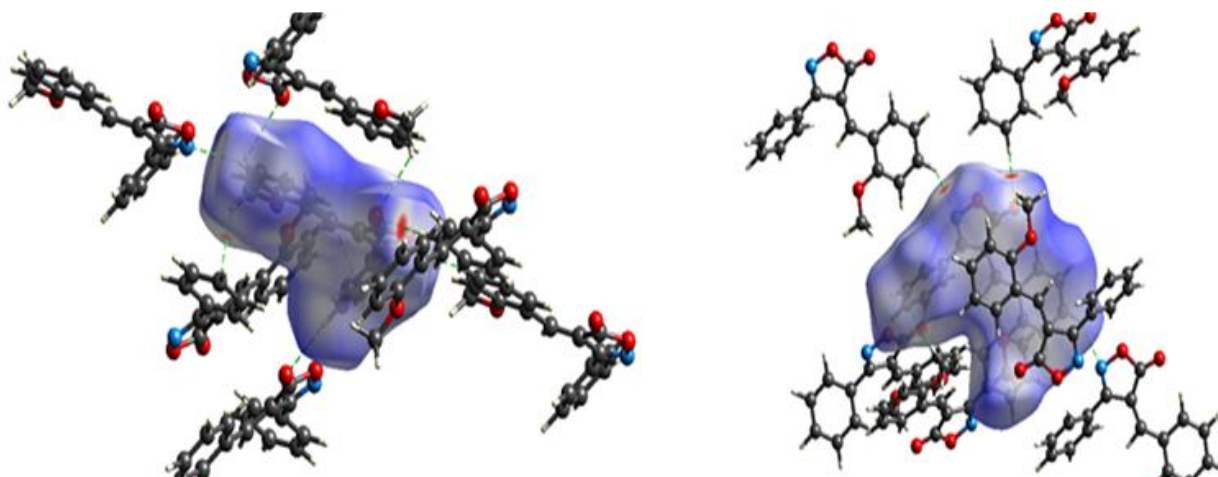
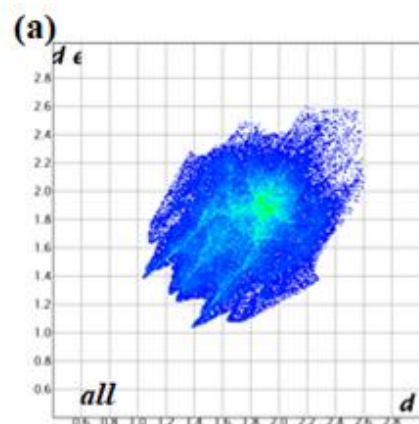
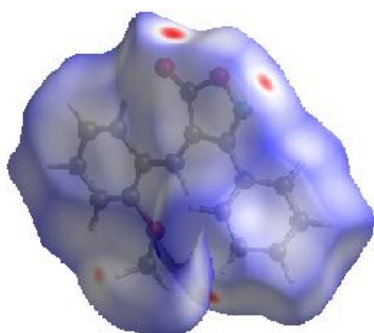
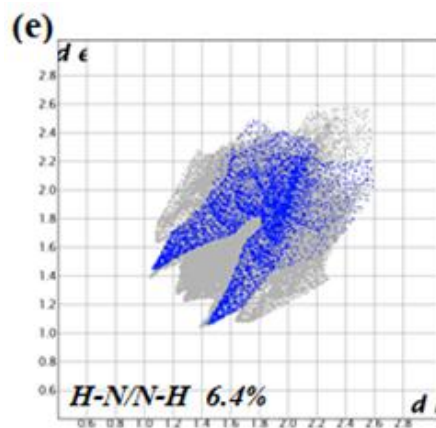
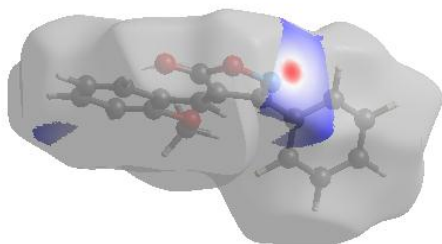
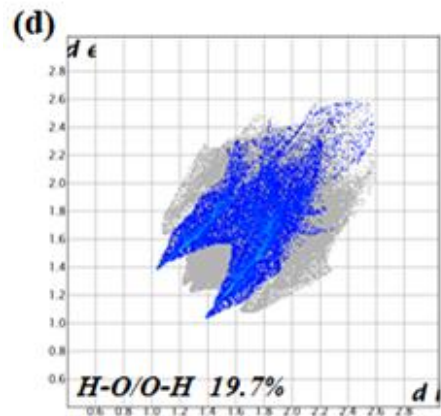
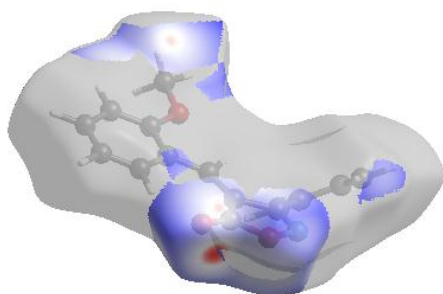
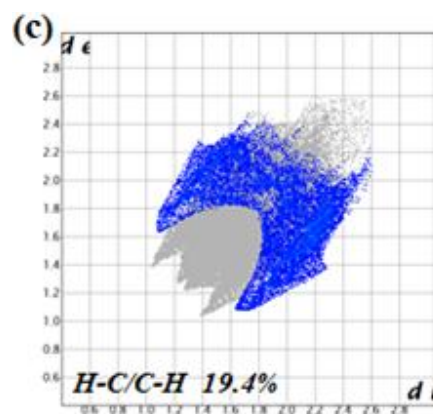
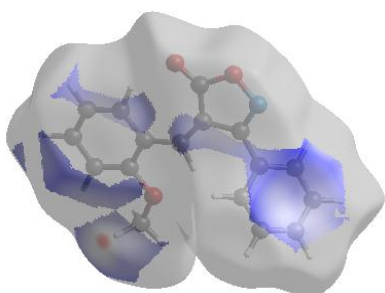
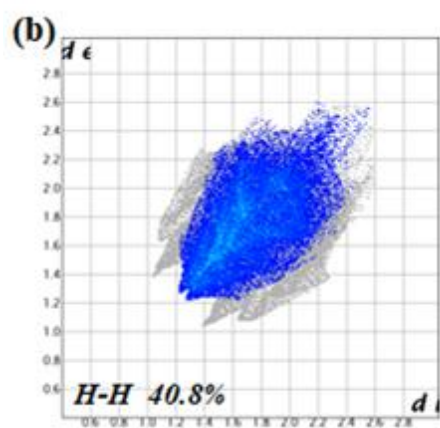
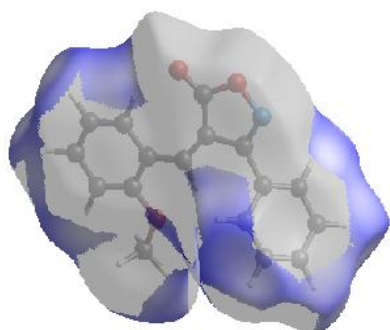


Figure IV.9 : La surface de Hirshfeld de la molécule (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one en interaction avec les plus proches voisins.





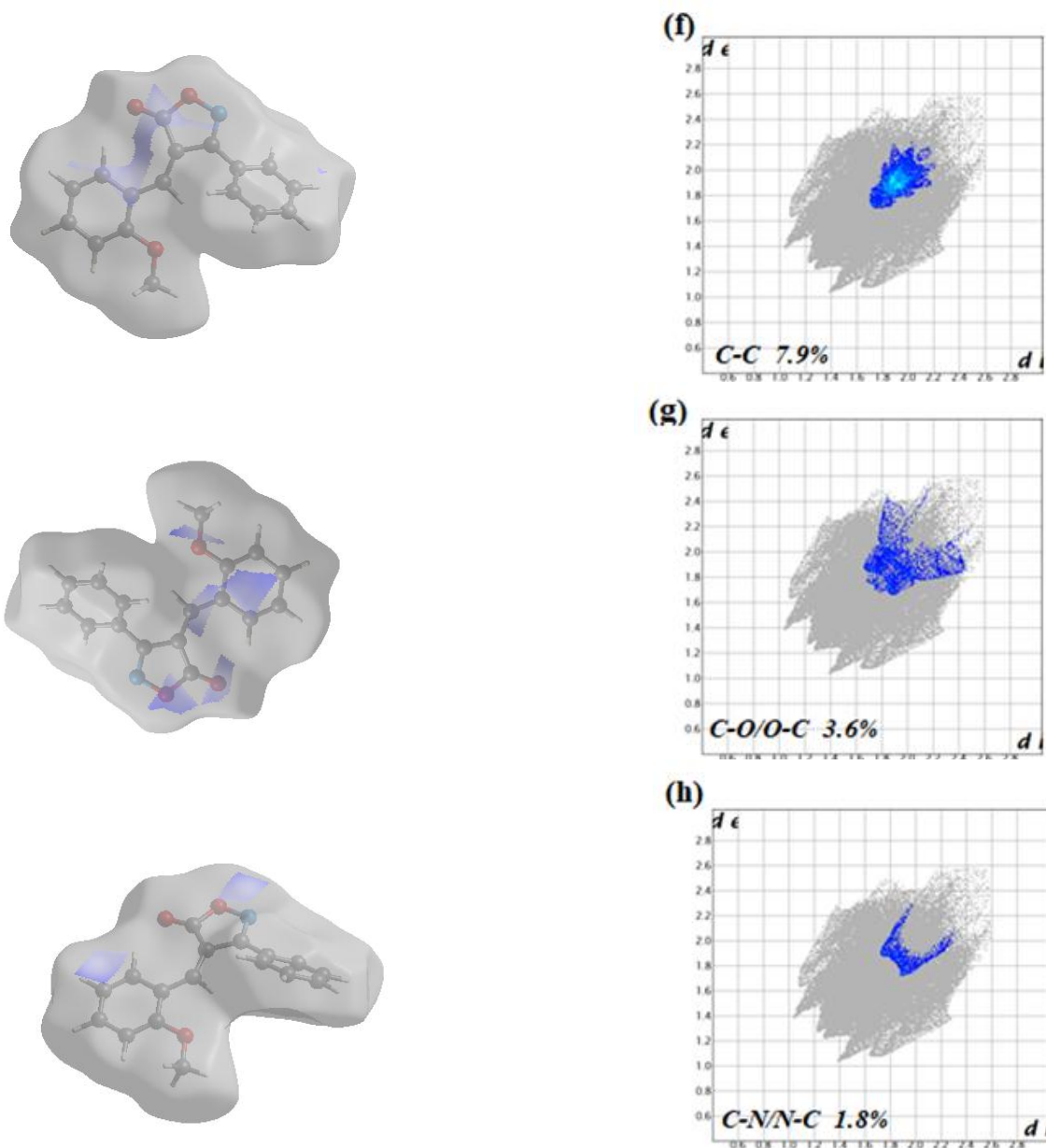


Figure IV.10: Empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de $C_{17}H_{13}NO_3$

IV.2.3. Spectroscopie Infra-Rouge du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one

Le spectre FT-IR du composé (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one a été enregistré à température ambiante au Laboratoire de Cristallographie, Département de Physique, Université des frères Mentouri, Constantine1, sur le spectromètre Jasco (FT/IR-6300). [22]

Les mesures sont faites dans la gamme de 600 à 4000 cm^{-1} , chaque bande est caractérisée par sa valeur de fréquence ν au maximum d'absorption. Le spectre FT-IR du CHMA obtenu est illustré dans la Figure IV.11.

L'objectif de la spectroscopie optique IR dans cette partie du travail est d'étudier les vibrations des molécules lorsqu'elles sont irradiées par une onde électromagnétique de fréquence adéquate. Chaque type de mouvement de vibration est en effet caractérisé par une fréquence propre et des propriétés de symétrie. L'étude détaillée de cette partie sera détaillée dans le chapitre V avec les résultats de calcul théorique relatifs à la spectroscopie de $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$.

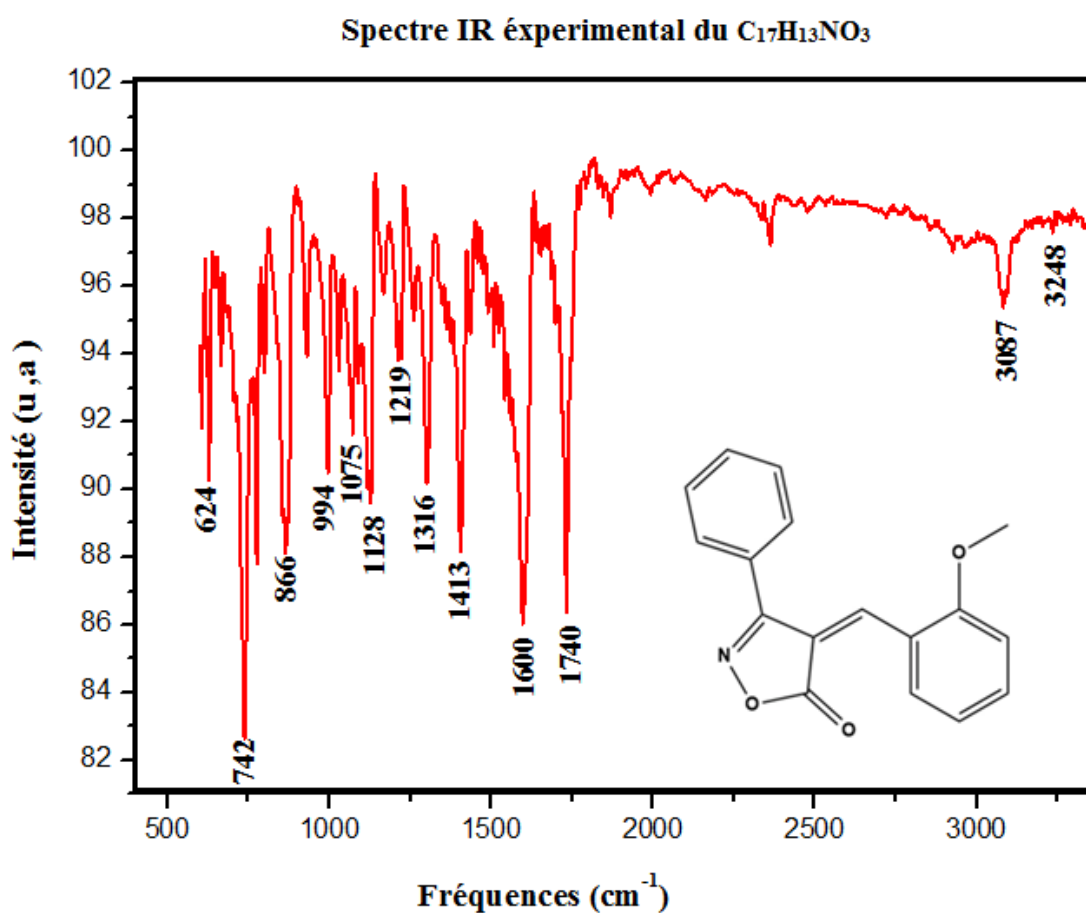


Figure V.11: Illustration du spectre expérimental IR de $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ à 293K

IV.3. Etude cristallographique et spectroscopique (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) -one

IV.3.1. Etude cristallographique

IV.3.1.1. Synthèse de (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) -one.

Le (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2-ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) -one est un produit qui fait partie de la famille isoxazole et ses dérivés. Les isoxazoles sont présents dans certains produits naturels et utilisés dans plusieurs applications comme le domaine pharmaceutique, biologique, agriculture et la science des matériaux. L'un des buts attendus de cette étude cristallographique est de comprendre le comportement des halogènes et des groupements méthyles avec l'environnement. La synthèse a été réalisée 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 de thiophène - 2-carbaldehyde, 1 mmol d'hydroxylamine, 1 mmol d'éthylacétate et 5 mmol de carbonate de potassium K_2CO_3 , le tout est mélangé dans un ballon de 25 ml équipé d'un agitateur magnétique. Le mélange est chauffé au reflux dans 5 ml d'eau pendant trois heures et demie, cette réaction est suivie par la technique de chromatographie sur couche mince (CCM). A la fin de la réaction, le mélange est progressivement versé 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 72%), 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.

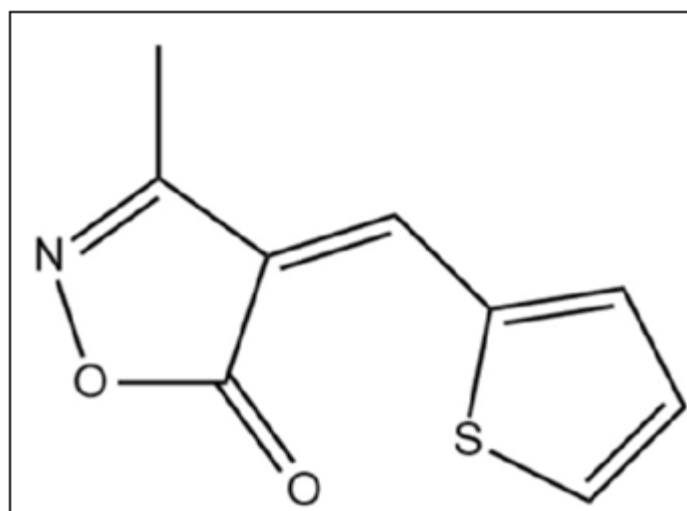


Figure IV.12: Schema du (Z) - 3-méthyl - 4-(thiophen - 2-ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) -one

IV.3.1.2. Préparation des monocristaux

Après la synthèse, les monocristaux obtenus sont d'une couleur blanche. Le choix d'un bon monocristal se fait à l'aide d'un microscope optique pour la diffraction des rayons X. 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 fer. On monte ensuite l'ensemble (monocristal - tige) sur une tête goniométrique d'un diffractomètre à quatre cercles.

IV.3.1.3. Enregistrement des intensités

Les intensités sont enregistrées après l'emplacement du monocristal choisi et collé sur la tête goniométrique du diffractomètre à température ambiante.

Le diffractomètre utilisé lors de l'enregistrement est CrysAlis PRO (Agilent, 2013) ; du laboratoire de cristallographie à l'université de Constantine 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 $\omega/2\theta$.

La collection des données a été menée sur un cristal en forme d'aiguille de couleur blanche et de dimension $(0.32 \times 0.23 \times 0.10) \text{ mm}^3$.

Une correction d'absorption de type semi empirique Multi-scan a été faite à partir du programme SORTAV. 1548 réflexions vérifiant la condition $[I > 2.0\sigma(I)]$ ont été retenues pour la détermination de la structure (Tableau IV. 9)

IV.3.1.4. Détermination et affinement de la structure

La résolution structurale a été effectuée par les méthodes directes à l'aide de la chaîne de programme WinGX, dans notre cas nous avons utilisé le logiciel SIR92.

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 fait d'une manière isotrope, ensuite anisotrope utilisant le programme SHELXL2018. Ce traitement est basé sur les méthodes de moindres carrés.

Les données cristallographiques, les conditions d'enregistrement et les conditions d'affinement du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one à 301K sont rassemblées dans le Tableau IV. 9.

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

Le nombre de paramètres correspondant à 13 atomes (atomes de carbone, d'azote, de soufre et d'oxygène) est égal à 235 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 [23].

Parmi les 72470 réflexions mesurées, 4110 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=0.079 et R_w= 0.239 et le S= 1.07** (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 ($\Delta\rho_{\max} = 0.60 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, $\Delta\rho_{\min} = -0.54 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$). Les illustrations graphiques ont été réalisées à l'aide des programmes de dessin Mercury.

Tableau IV.9 : Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et conditions d'affinement du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one a 301 k.

Données cristallographiques	
Formule chimique	C ₉ H ₇ NO ₂ S
Masse molaire	193.22g/mol
Système cristallin et Groupe d'espace	Monoclinic, P2 ₁ /c
a (Å)	10.4660 (4)
b(Å)	12.1614 (5)
c(Å)	14.7636 (6)
β(°)	110.362 (1)
V(Å ³)	1761.71 (12)
Z	8
Nombre de réflexions pour la maille	6743
Forme du cristal	Aiguille
Taille du cristal (mm ³)	0.31 × 0.20 × 0.10

Couleur du cristal	Blanche
Densité calculée (Mg m^{-3})	1.457
F (000)	800
μ (mm^{-1})	0.33
Collecte des données	
Radiation utilisée	Mo $K\alpha$
Longueur d'onde (Å)	$\lambda = 0.71073$
Monochromateur	Cristal de graphite
Diffractomètre	Agilent Technologies Xcalibur,
Méthode de collection des données	CCD
Correction d'absorption	Multi-scan (CrysAlisPRO;Agilent, 2013)
Nombre de réflexions mesurées	72470 réflexions
Nombre de réflexions indépendantes	6743 réflexions
Réduction des données	CrysAlis Pro
R_{int}	0.084
θ_{min} ($^{\circ}$)	2.2
θ_{max} ($^{\circ}$)	33.2
H	-16 \rightarrow 16
K	-18 \rightarrow 18
L	-22 \rightarrow 22
Données de l'affinement	
Méthode de détermination de la structure	Méthodes directes
Affinement sur	F^2
Nombre de réflexions utilisées	6743
Nombre de paramètres affinés	235
Critères sur les réflexions utilisées	4110 réflexions vérifiant la condition $I > 2\sigma(I)$
L'emplacement du site d'hydrogène	Inférieur à partir de sites voisins $\mathbf{w} = 1/[\sigma^2(\mathbf{F}_0^2) + (0.1035\mathbf{P})^2 + 1.1548\mathbf{P}]$ Avec $\mathbf{P} = (\mathbf{F}_0^2 + 2\mathbf{F}_0^2)/3$
Facteur d'affinement R	0.079
Facteur d'affinement pondéré wR (F^2)	0.239
S	1.07
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	0.001
$\Delta\rho_{\text{Max}}$ (eÅ^{-3})	0.60
$\Delta\rho_{\text{Min}}$ (eÅ^{-3})	-0.54

IV.3.1.5. Discussion de la structure cristalline

La structure moléculaire du composé ($\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$) (Z) – 3 – methyl – 4 - (thiophen - 2 - ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one cristallise dans le système cristallin monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/c$ avec huit molécules par maille ($Z=8$), elle est illustrée dans la

Figure IV.13. La résolution de la molécule montre que le composé ($C_9H_7NO_2S$) est ordonné et aucun désordre dynamique ou statique n'a été remarqué à 301K.

Le cristal choisi pour la résolution structurale a la forme d'une aiguille avec une couleur blanche et sa taille est de $(0.31 \times 0.20 \times 0.10)$ mm³, ainsi que les paramètres enregistrés à 301K trouvés sont : $a = 10.4660$ (4) Å, $b = 12.1614$ (5) Å, $c = 14.7636$ (6) Å et $\beta = 110.362$ (1) °.

Le composé (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2 - ylméthylidene) isoxazol-5(4H) - one cristallise avec deux molécules indépendantes (la molécule A et la molécule B) dans l'unité asymétrique comme il est illustré dans la Figure IV.13. La molécule présente la configuration Z par rapport à la liaison C2=C5 [1.354 (3) Å] (molécule A) et C11=C14 [1.357 (3) Å] (molécule B).

La structure cristalline de (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2-ylméthylidene) isoxazol-5(4H) - one est représentée dans la Figure IV.12. Elle est composée de deux cycles ; un isoxazole et un thiophène pour chacune des molécules indépendantes A et B. Pour la molécule A, le cycle isoxazole ($C_1-C_2-C_3-N_1-O_2$) le radical méthyle CH_3 est lié à C_3 ainsi qu'au cycle du thiophène ($C_6-C_7-C_8-C_9-S_1$) par l'atome de carbone C_5 .

Les valeurs des longueurs de liaison des deux molécules A et B indépendantes constituant l'unité asymétrique sont proches des valeurs citées dans la littérature avec une différence de ± 0.02 Å. Cette légère différence est observée dans les liaisons exocycliques $C_5-C_2 = 1.354$ (3) Å, $C_{11}-C_1 = 1.357$ (3) Å et $C_{18}-C_{17} = 1.354$ (5) Å ; $C_3-C_4 = 1.487$ (4) Å pour les liaisons endocycliques. Il est observé qu'il y a une différence remarquable par rapport à la littérature pour la liaison Car-N = 1.402(3) Å, cette différence est trouvée dans les liaisons $N_1-C_3 = 1.280$ (4) Å et $N_2-C_{12} = 1.299$ (4) Å (Tableau V.10). Cette différence peut être due à la répartition de la densité électronique à l'intérieur de chacun des cycles oxazoles où l'agitation thermique à la température ambiante est importante.

Pour la molécule A, l'angle $C_2-C_5-C_6 = 132.6$ (2)° reliant les deux cycles ($C_1-C_2-C_3-N_1-O_2$) et ($C_6-C_7-C_8-C_9-S_1$) est retrouvé presque identique dans la molécule B où $C_{11}-C_{14}-C_{15} = 132.9$ (2)° ; la différence entre ces deux angles est de 0.3 (2) °. L'écartement de ces deux angles peut être dû à la forte interaction intramoléculaire entre l'atome de soufre S_1 et O_2 (molécule A) et entre l'atome O_4 et le soufre S_2 (molécule B). Il y a une légère différence de 0.8 (2) ° observée entre l'angle $C_2-C_3-C_4$ (molécule A) et $C_{11}-C_{12}-C_{13}$ (molécule B). (Tableau IV.11)

L'angle entre les deux plans de la molécule A (O1A/N1A/C1A–C3A) et (S1A/C6A–C9A) est de $3.67(2)^\circ$ ce qui signifie la planéité de la molécule A. Un angle de $10.00(1)^\circ$ est observé entre les deux plans moyens de la molécule B (O3B/N2B/C10B–C12B) et (S2B/C15B–C18B), cette différence par rapport à la molécule A montrée que la molécule B est légèrement déformée. L'angle entre les plans moyens des molécules A et B est de $4.09(1)^\circ$, d'après cette valeur on déduit que les deux molécules A et B constituant l'unité asymétrique du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one sont presque parallèles. Chacun des deux groupements méthyles, C4 et C13, a une liaison C-H contenue dans le plan moyen de la molécule et orientées chacune vers le groupe thiophène.

Dans le Tableau IV.13 sont rassemblés les paramètres de déplacement atomiques anisotropes, pour chacun des éléments constituant l'unité asymétrique. On remarque que la diagonale de l'ellipsoïde U^{33} est la plus agitée pour les atomes O₁, O₂, O₃ et O₄ (molécule A et molécule B) où $U^{33}(\text{O}_1) = 0.0916(17) \text{ \AA}^2$, $U^{33}(\text{O}_2) = 0.0834(16) \text{ \AA}^2$, $U^{33}(\text{O}_3) = 0.0793(15) \text{ \AA}^2$ et $U^{33}(\text{O}_4) = 0.0859(16) \text{ \AA}^2$

Toujours selon la diagonale de l'ellipsoïde U^{33} , l'agitation thermique des carbones aromatiques les plus agités, pour la molécule A sont C₁ ($0.0525(14) \text{ \AA}^2$), C₈ ($0.0532(15) \text{ \AA}^2$), C₉ ($0.0546(16) \text{ \AA}^2$) et pour la molécule B ; C₁₆ ($0.0494(14) \text{ \AA}^2$), C₁₇ ($0.0678(19) \text{ \AA}^2$), C₁₈ ($0.070(2) \text{ \AA}^2$). Les atomes d'azote N₁ et N₂ des cycles isoxazoles (C₁-C₂-C₃-N₁-O₂) et (C₁₀-C₁₁-C₁₂-N₂-O₃) des molécules A et B respectivement, présentent une agitation thermique de l'ellipsoïde suivant la diagonale U^{33} avec un paramètre de déplacement de N₁ ($0.0679(16) \text{ \AA}^2$) et N₂ ($0.0671(16) \text{ \AA}^2$). Le carbone méthyle C₄ et C₁₃ présentent une forte agitation thermique selon la direction de l'ellipsoïde U^{33} [$C_4 = 0.093(2) \text{ \AA}^2$, $C_{13} = 0.0669(18) \text{ \AA}^2$] (Tableau IV.14).

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

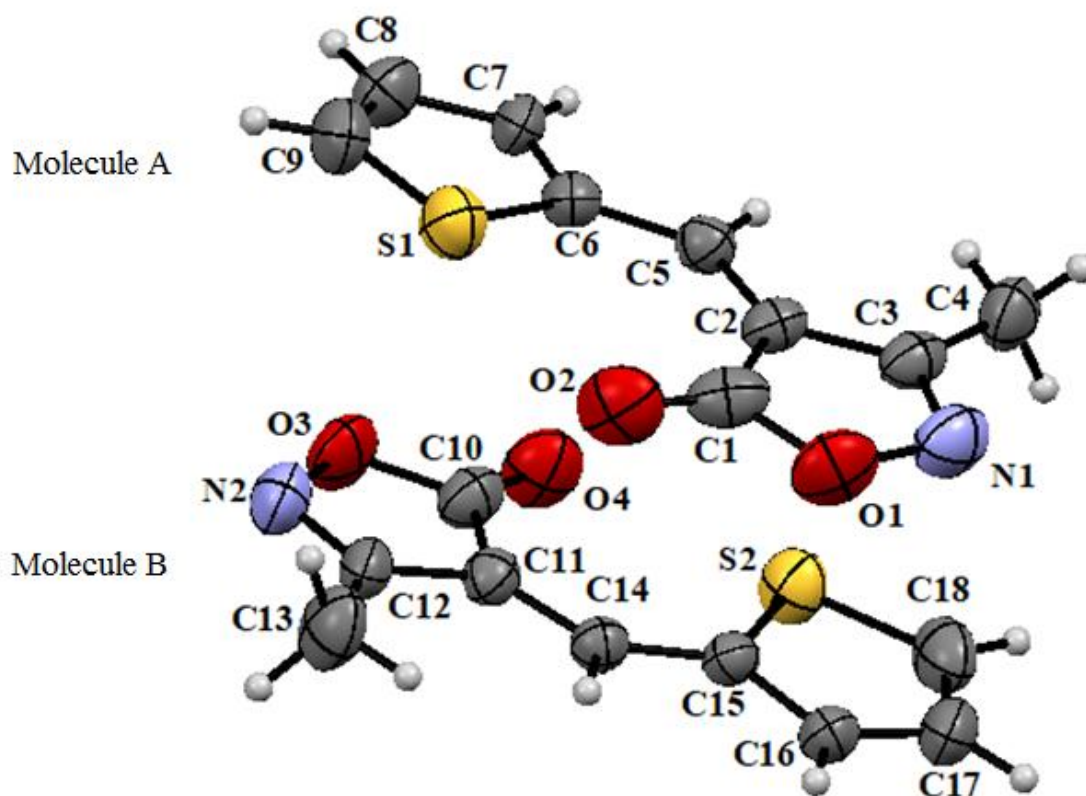


Figure IV.13 : Structure moléculaire du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one a 301 K. avec l'étiquetage des atomes et les ellipsoïdes de déplacement au niveau de probabilité de 50%.

Tableau IV.10: Les longueurs de liaison du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) - one a 301 k.

Distances de liaison	Valeurs en (Å)	Distances de liaison	Valeurs en (Å)
S ₁ —C ₉	1.695 (3)	C ₃ —C ₄	1.487 (4)
S ₁ —C ₆	1.725 (2)	C ₁₆ —C ₁₇	1.410 (4)
S ₂ —C ₁₈	1.691 (4)	C ₁₆ —C ₁₅	1.457 (4)
S ₂ —C ₁₅	1.727 (3)	C ₁₆ —H ₁₆	0.93
O ₄ —C ₁₀	1.204 (4)	C ₆ —C ₇	1.399 (3)
O ₃ —C ₁₀	1.370 (4)	C ₉ —C ₈	1.354 (5)
O ₃ —N ₂	1.460 (4)	C ₉ —H ₉	0.93
O ₂ —C ₁	1.365 (4)	C ₁₂ —C ₁₃	1.481 (4)
O ₁ —N ₁	1.437 (4)	C ₇ —C ₈	1.400 (4)
O ₁ —C ₁	1.210 (4)	C ₇ —H ₇	0.93
N ₁ —C ₃	1.280 (4)	C ₂ —C ₁	1.460 (4)

C ₅ —C ₂	1.354 (3)	C ₈ —H ₈	0.93
C ₅ —C ₆	1.427 (3)	C ₁₃ —H _{13A}	0.96
C ₅ —H ₅	0.93	C ₁₃ —H _{13B}	0.96
C ₁₁ —C ₁₄	1.357 (3)	C ₁₃ —H _{13C}	0.96
C ₁₁ —C ₁₂	1.440 (4)	C ₁₈ —C ₁₇	1.354 (5)
C ₁₁ —C ₁₀	1.463 (4)	C ₁₈ —H ₁₈	0.93
N ₂ —C ₁₂	1.299 (4)	C ₄ —H _{4A}	0.96
C ₁₄ —C ₁₅	1.420 (3)	C ₄ —H _{4B}	0.96
C ₁₄ —H ₁₄	0.93	C ₄ —H _{4C}	0.96
C ₃ —C ₂	1.444 (4)	C ₁₇ —H ₁₇	0.93

Tableau IV.11: Angles de liaison du (Z) – 3 – methyl – 4 - (thiophen - 2 - ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one a 301 K.

Angles de liaison	Valeurs en (°)	Angles de liaison	Valeurs en (°)
C ₉ —S ₁ —C ₆	91.80 (14)	N ₂ —C ₁₂ —C ₁₁	112.7 (3)
C ₁₈ —S ₂ —C ₁₅	91.80 (15)	N ₂ —C ₁₂ —C ₁₃	119.5 (3)
C ₁₀ —O ₃ —N ₂	110.2 (2)	C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	127.8 (2)
C ₁ —O ₁ —N ₁	109.8 (2)	C ₆ —C ₇ —C ₈	112.8 (3)
C ₃ —N ₁ —O ₁	107.3 (2)	C ₆ —C ₇ —H ₇	123.6
C ₂ —C ₅ —C ₆	132.6 (2)	C ₈ —C ₇ —H ₇	123.6
C ₂ —C ₅ —H ₅	113.7	C ₅ —C ₂ —C ₃	126.2 (2)
C ₆ —C ₅ —H ₅	113.7	C ₅ —C ₂ —C ₁	130.3 (2)
C ₁₄ —C ₁₁ —C ₁₂	126.4 (2)	C ₃ —C ₂ —C ₁	103.5 (2)
C ₁₄ —C ₁₁ —C ₁₀	129.0 (3)	C ₉ —C ₈ —C ₇	112.3 (3)
C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₀	104.6 (2)	C ₉ —C ₈ —H ₈	123.9
C ₁₂ —N ₂ —O ₃	106.3 (3)	C ₇ —C ₈ —H ₈	123.9
C ₁₁ —C ₁₄ —C ₁₅	132.9 (2)	O ₁ —C ₁ —O ₂	121.1 (3)
C ₁₁ —C ₁₄ —H ₁₄	113.6	O ₁ —C ₁ —C ₂	106.6 (2)
C ₁₅ —C ₁₄ —H ₁₄	113.6	O ₂ —C ₁ —C ₂	132.2 (3)
N ₁ —C ₃ —C ₂	112.8 (3)	C ₁₂ —C ₁₃ —H _{13A}	109.5
N ₁ —C ₃ —C ₄	120.2 (3)	C ₁₂ —C ₁₃ —H _{13B}	109.5
C ₂ —C ₃ —C ₄	127.0 (3)	H _{13A} —C ₁₃ —H _{13B}	109.5
C ₁₇ —C ₁₆ —C ₁₅	109.3 (3)	C ₁₂ —C ₁₃ —H _{13C}	109.5

C ₁₇ —C ₁₆ —H ₁₆	125.4	H _{13A} —C ₁₃ —H _{13C}	109.5
C ₁₅ —C ₁₆ —H ₁₆	125.4	H _{13B} —C ₁₃ —H _{13C}	109.5
C ₁₄ —C ₁₅ —C ₁₆	121.5 (2)	C ₁₇ —C ₁₈ —S ₂	113.6 (2)
C ₁₄ —C ₁₅ —S ₂	127.6 (2)	C ₁₇ —C ₁₈ —H ₁₈	123.2
C ₁₆ —C ₁₅ —S ₂	110.91 (19)	S ₂ —C ₁₈ —H ₁₈	123.2
C ₇ —C ₆ —C ₅	122.3 (2)	C ₃ —C ₄ —H _{4A}	109.5
C ₇ —C ₆ —S ₁	109.93 (19)	C ₃ —C ₄ —H _{4B}	109.5
C ₅ —C ₆ —S ₁	127.71 (18)	H _{4A} —C ₄ —H _{4B}	109.5
C ₈ —C ₉ —S ₁	113.2 (2)	C ₃ —C ₄ —H _{4C}	109.5
C ₈ —C ₉ —H ₉	123.4	H _{4A} —C ₄ —H _{4C}	109.5
S ₁ —C ₉ —H ₉	123.4	H _{4B} —C ₄ —H _{4C}	109.5
O ₄ —C ₁₀ —O ₃	120.8 (3)	C ₁₈ —C ₁₇ —C ₁₆	114.4 (3)
O ₄ —C ₁₀ —C ₁₁	133.0 (3)	C ₁₈ —C ₁₇ —H ₁₇	122.8
O ₃ —C ₁₀ —C ₁₁	106.1 (3)	C ₁₆ —C ₁₇ —H ₁₇	122.8

Tableau IV.12: Angles de torsion du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) - one à 301 K.

Angles de torsion	Valeurs en (°)	Angles de torsion	Valeurs en (°)
C ₁ —O ₁ —N ₁ —C ₃	1.2 (3)	O ₃ —N ₂ —C ₁₂ —C ₁₃	-179.7 (2)
C ₁₀ —O ₃ —N ₂ —C ₁₂	0.6 (3)	C ₁₄ —C ₁₁ —C ₁₂ —N ₂	178.3 (3)
C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₄ —C ₁₅	179.0 (3)	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂ —N ₂	-0.4 (3)
C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₄ —C ₁₅	-2.7 (5)	C ₁₄ —C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	-2.2 (4)
O ₂ —N ₁ —C ₃ —C ₂	-0.5 (3)	C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	179.2 (3)
O ₂ —N ₁ —C ₃ —C ₄	-179.0 (3)	C ₅ —C ₆ —C ₇ —C ₈	178.9 (2)
C ₁₁ —C ₁₄ —C ₁₅ —C ₁₆	173.0 (3)	S ₁ —C ₆ —C ₇ —C ₈	0.4 (3)
C ₁₁ —C ₁₄ —C ₁₅ —S ₂	-8.0 (4)	C ₆ —C ₅ —C ₂ —C ₃	177.9 (2)
C ₁₇ —C ₁₆ —C ₁₅ —C ₁₄	179.2 (2)	C ₆ —C ₅ —C ₂ —C ₁	-2.6 (5)
C ₁₇ —C ₁₆ —C ₁₅ —S ₂	0.0 (3)	N ₁ —C ₃ —C ₂ —C ₅	179.3 (3)
C ₁₈ —S ₂ —C ₁₅ —C ₁₄	-178.4 (2)	C ₄ —C ₃ —C ₂ —C ₅	-2.3 (5)
C ₁₈ —S ₂ —C ₁₅ —C ₁₆	0.7 (2)	N ₁ —C ₃ —C ₂ —C ₁	-0.3 (3)
C ₂ —C ₅ —C ₆ —C ₇	-179.2 (3)	C ₄ —C ₃ —C ₂ —C ₁	178.1 (3)

C ₂ —C ₅ —C ₆ —S ₁	-0.9 (4)	S ₁ —C ₉ —C ₈ —C ₇	1.8 (4)
C ₉ —S ₁ —C ₆ —C ₇	0.5 (2)	C ₆ —C ₇ —C ₈ —C ₉	-1.4 (4)
C ₉ —S ₁ —C ₆ —C ₅	-177.9 (2)	N ₁ —O ₂ —C ₁ —O ₁	179.3 (3)
C ₆ —S ₁ —C ₉ —C ₈	-1.3 (3)	N ₁ —O ₂ —C ₁ —C ₂	-1.4 (3)
N ₂ —O ₃ —C ₁₀ —O ₄	-179.7 (3)	C ₅ —C ₂ —C ₁ —O ₁	0.6 (6)
N ₂ —O ₃ —C ₁₀ —C ₁₁	-0.8 (3)	C ₃ —C ₂ —C ₁ —O ₁	-179.8 (3)
C ₁₄ —C ₁₁ —C ₁₀ —O ₄	0.8 (5)	C ₅ —C ₂ —C ₁ —O ₂	-178.6 (3)
C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₀ —O ₄	179.4 (3)	C ₃ —C ₂ —C ₁ —O ₂	1.0 (3)
C ₁₄ —C ₁₁ —C ₁₀ —O ₃	-177.9 (2)	C ₁₅ —S ₂ —C ₁₈ —C ₁₇	-1.2 (3)
C ₁₂ —C ₁₁ —C ₁₀ —O ₃	0.7 (3)	S ₂ —C ₁₈ —C ₁₇ —C ₁₆	1.5 (4)
O ₃ —N ₂ —C ₁₂ —C ₁₁	-0.1 (3)	C ₁₅ —C ₁₆ —C ₁₇ —C ₁₈	-0.9 (4)

Tableau IV.13: Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope en Å² du(Z) - 3 - methyl - 4 - (thiophen - 2 - ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one a 301 K.

Atomes	x	y	z	U _{iso}	Occupation
S ₁	0.50289 (8)	0.12735 (6)	0.55602 (6)	0.0497 (2)	1.00
S ₂	0.83062 (8)	0.29525 (7)	0.33090 (6)	0.0532 (2)	1.00
O ₄	0.6147 (3)	0.42483 (17)	0.34895 (19)	0.0640 (6)	1.00
O ₃	0.3944 (3)	0.40232 (18)	0.32977 (18)	0.0637 (6)	1.00
O ₂	0.9633 (2)	0.1945 (2)	0.58548 (19)	0.0614 (6)	1.00
O ₁	0.7799 (3)	0.09198 (18)	0.57358 (19)	0.0621 (6)	1.00
N ₁	0.9970 (3)	0.3094 (2)	0.5893 (2)	0.0568 (7)	1.00
C ₅	0.6521 (2)	0.32586 (19)	0.57740 (17)	0.0341 (5)	1.00
H ₅	0.644338	0.401627	0.582265	0.041*	1.00
C ₁₁	0.5024 (3)	0.2451 (2)	0.31621 (16)	0.0363 (5)	1.00
N ₂	0.2960 (3)	0.3124 (2)	0.3099 (2)	0.0592 (7)	1.00
C ₁₄	0.5970 (3)	0.1692 (2)	0.31523 (17)	0.0361 (5)	1.00
H ₁₄	0.563541	0.097687	0.305693	0.043*	1.00
C ₃	0.8908 (3)	0.3632 (2)	0.58677 (19)	0.0418 (6)	1.00
C ₁₆	0.8203 (3)	0.0795 (3)	0.3326 (2)	0.0465 (6)	1.00
H ₁₆	0.79039	0.007312	0.331323	0.056*	1.00

C ₁₅	0.7368 (3)	0.1771 (2)	0.32585 (17)	0.0364 (5)	1.00
C ₆	0.5301 (2)	0.2673 (2)	0.56833 (16)	0.0324 (4)	1.00
C ₉	0.3378 (3)	0.1419 (3)	0.5469 (2)	0.0550 (8)	1.00
H ₉	0.277609	0.083236	0.537456	0.066*	1.00
C ₁₀	0.5189 (3)	0.3637 (2)	0.3330 (2)	0.0465 (6)	1.00
C ₁₂	0.3616 (3)	0.2241 (2)	0.30278 (18)	0.0416 (6)	1.00
C ₇	0.4104 (3)	0.3206 (2)	0.56579 (19)	0.0418 (6)	1.00
H ₇	0.403306	0.39636	0.570886	0.05*	1.00
C ₂	0.7769 (2)	0.2927 (2)	0.58031 (17)	0.0355 (5)	1.00
C ₈	0.3026 (3)	0.2476 (3)	0.5548 (2)	0.0519 (7)	1.00
H ₈	0.216544	0.269318	0.553016	0.062*	1.00
C ₁	0.8307 (3)	0.1822 (2)	0.5786 (2)	0.0443 (6)	1.00
C ₁₃	0.2887 (3)	0.1175 (3)	0.2820 (2)	0.0532 (7)	1.00
H _{13A}	0.350705	0.060565	0.279027	0.08*	1.00
H _{13B}	0.253353	0.100902	0.332377	0.08*	1.00
H _{13C}	0.214967	0.121852	0.221289	0.08*	1.00
C ₁₈	0.9717 (3)	0.2218 (3)	0.3399 (3)	0.0583 (8)	1.00
H ₁₈	1.053929	0.253953	0.343547	0.07*	1.00
C ₄	0.8928 (4)	0.4854 (3)	0.5881 (3)	0.0646 (9)	1.00
H _{4A}	0.805554	0.512482	0.585866	0.097*	1.00
H _{4B}	0.961917	0.510612	0.646195	0.097*	1.00
H _{4C}	0.912103	0.512135	0.533023	0.097*	1.00
C ₁₇	0.9534 (3)	0.1117 (3)	0.3413 (3)	0.0566 (8)	1.00
H ₁₇	1.022934	0.061462	0.347417	0.068*	1.00

Tableau IV.14: Paramètres de déplacement atomique anisotrope en Å² du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2 - ylméthylidene) isoxazol - 5(4H) - one à 301 K.

Atomes	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ¹²	U ¹³	U ²³
S ₁	0.0513(4)	0.0345 (3)	0.0660 (5)	-0.0054 (3)	0.0238 (3)	-0.0015 (3)
S ₂	0.0498(4)	0.0494 (4)	0.0636 (5)	-0.0118 (3)	0.0237 (3)	-0.0100 (3)
O ₄	0.0809(17)	0.0329 (10)	0.0859 (16)	-0.0047 (11)	0.0387 (14)	-0.0056 (10)
O ₃	0.0730 (16)	0.0448 (12)	0.0793 (15)	0.0232 (11)	0.0341 (13)	0.0034 (11)
O ₂	0.0423 (11)	0.0631 (14)	0.0834 (16)	0.0140 (10)	0.0278 (11)	-0.0066 (12)

O ₁	0.0627 (14)	0.0389 (11)	0.0916 (17)	0.0077 (10)	0.0354 (13)	-0.0033 (11)
N ₁	0.0374 (12)	0.0693(18)	0.0679 (16)	-0.0039 (12)	0.0237 (11)	-0.0109 (13)
C ₅	0.0345 (11)	0.0299 (10)	0.0394 (11)	0.0009 (9)	0.0147 (9)	-0.0022 (8)
C ₁₁	0.0417 (12)	0.0362 (12)	0.0331 (11)	0.0051 (10)	0.0157 (9)	0.0013 (9)
N ₂	0.0530 (15)	0.0618 (17)	0.0671 (16)	0.0191 (13)	0.0263 (13)	0.0006 (13)
C ₁₄	0.0374 (12)	0.0318 (11)	0.0422 (12)	-0.0015 (9)	0.0176 (10)	-0.0020 (9)
C ₃	0.0337 (12)	0.0526 (15)	0.0426 (12)	-0.0043 (11)	0.0176 (10)	-0.0049 (11)
C ₁₆	0.0339 (12)	0.0606 (17)	0.0494 (14)	-0.0057 (12)	0.0203 (11)	-0.0100 (12)
C ₁₅	0.0354 (12)	0.0373 (12)	0.0385 (11)	-0.0018 (9)	0.0152 (9)	-0.0033 (9)
C ₆	0.0322 (11)	0.0333 (11)	0.0336 (10)	0.0009 (8)	-0.0139 (8)	-0.0031 (8)
C ₉	0.0515 (17)	0.0628 (19)	0.0546 (16)	-0.0228 (15)	0.0234 (14)	-0.0033 (14)
C ₁₀	0.0633 (18)	0.0370 (13)	0.0442 (13)	0.0105 (12)	0.0250 (13)	0.0043 (10)
C ₁₂	0.0399 (13)	0.0478 (14)	0.0395 (12)	0.0097 (11)	0.0168 (10)	0.0036 (10)
C ₇	0.0351 (12)	0.0447 (14)	0.0470 (13)	0.0004 (10)	0.0159 (10)	-0.0069 (11)
C ₂	0.0322 (11)	0.0377 (12)	0.0384 (11)	-0.0002 (9)	0.0147 (9)	-0.0011 (9)
C ₈	0.0327 (12)	0.072 (2)	0.0532 (15)	-0.0035 (13)	0.0182 (11)	-0.0082 (14)
C ₁	0.0399 (14)	0.0447 (14)	0.0525 (14)	0.0071 (11)	0.0212 (11)	-0.0010 (11)
C ₁₃	0.0348 (13)	0.0605 (18)	0.0669 (18)	0.0018 (12)	0.0209 (13)	-0.0016 (14)
C ₁₈	0.0392 (15)	0.068 (2)	0.070 (2)	-0.0122 (14)	0.0218 (14)	-0.0102 (16)
C ₄	0.0546 (19)	0.0530 (18)	0.093 (2)	-0.0161 (15)	0.0339 (18)	-0.0061 (17)
C ₁₇	0.0416 (15)	0.064 (2)	0.0678 (19)	0.0066 (14)	0.0238 (14)	-0.0052 (15)

IV.3.1.6. Description de l'empilement moléculaire

La cohésion structurale dans l'édifice cristallin du (Z) – 3 - methyl - 4 - (thiophen-2ylmethylidene) isoxazol-5(4H) - one est assurée par deux liaisons de type hydrogène C-H - -O and C-H - -N pour former une chaîne unidimensionnelle suivant la direction [010].

L'empilement dans le cristal est constitué des couches ondulées contenant des molécules de même type (molécule A en rouge et molécule B en bleu), ces deux molécules A et B forment un motif supramoléculaire avec une chaîne longue de type ABABAB suivant la direction *b*. La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg₁, Cg₂, Cg₃ et Cg₄ (figure IV.17) où Cg₁---Cg₂ⁱ = 3.701 (2) Å et Cg₃---Cg₄ⁱⁱ = 3.766 (2) Å où Cg₁, Cg₂, Cg₃ et Cg₄ sont les centroïdes des cycles suivants :

O2A/N1A/C1A–C3A, S2B/C15B–C18B, S1A/C6A–C9A et O3B/N2B/C10B–C12B respectivement, avec un code de symétrie : [(i) $-x, 1/2 + y, 1/2 - z$; (ii) $-x, 1/2 - y, 1/2 + z$].

La figure IV.14 représente la maille élémentaire du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2ylméthylidène) isoxazol-5(4H) - one suivant les trois directions [001], [010] et [001] à 301 K.

L'empilement moléculaire du (Z) - 3 - méthyl - 4 - (thiophen-2ylméthylidène) isoxazol-5(4H) - one suivant les directions *a*, *b* et *c* à 301 K est illustré dans la figure IV.16. Les interactions intramoléculaires existantes dans la structure du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2ylméthylidène) isoxazol-5(4H) - one sont représentées dans la figure IV.13.

Tableau IV. 15 a : Géométrie des interactions intra et intermoléculaire de type hydrogène (Å) du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) - one

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
C7—H7---O4 ⁱ	0.93	2.51	3.387 (3)	156
C8—H8---N1 ⁱⁱ	0.93	2.58	3.491 (5)	166
C13—H13c-- N1 ⁱⁱⁱ	0.96	2.57	3.487 (4)	160

Code de Symétrie : (i) $-x+1, -y + 1, -z+1$; (ii) $x - 1, y, z$; (iii) $x - 1, -y + 1/2, z - 1/2$.

Tableau IV. 15b : Géométrie des courtes distances intra et intermoléculaire et leurs symétries (Å) du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) - one

Interactions	Distances	Symétrie
S2-O4	2.852	<i>x, y, z</i>
S2-C10	3.395	<i>x, y, z</i>
C15-C14...H13A	2.755	<i>x, y, z</i>
C14-H14...C13	2.766	<i>x, y, z</i>
H14-H13A	2.144	<i>x, y, z</i>
S1-O2	2.846	<i>x, y, z</i>
S1-C1	2.383	<i>x, y, z</i>
C5-H4A	2.780	<i>x, y, z</i>
C5-H5---C4	2.784	<i>x, y, z</i>
H5-H4A	2.171	<i>x, y, z</i>

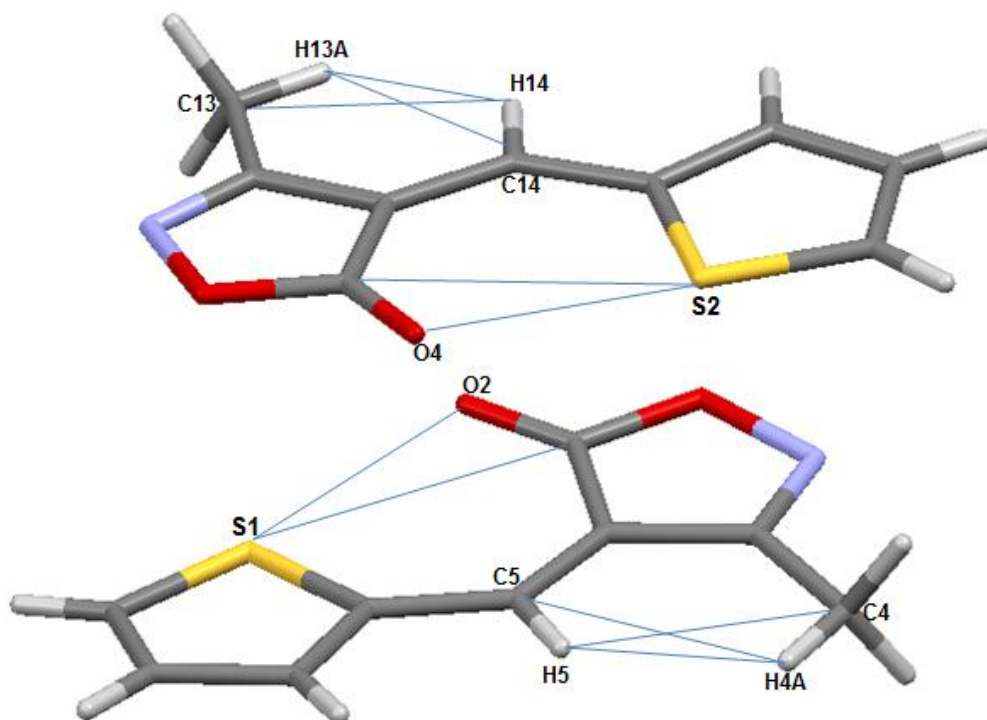
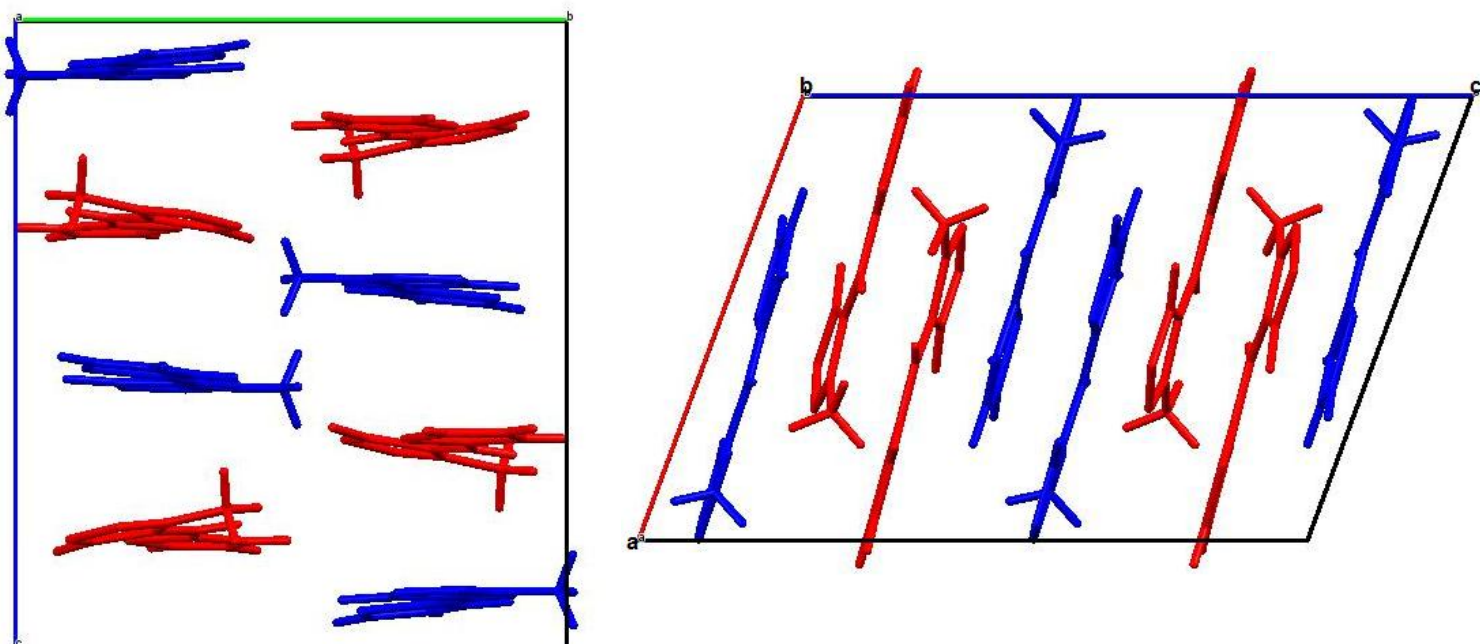


Figure IV. 14: Quelques interactions intramoléculaires existant dans la structure du ((Z) – 3 - methyl - 4 - (thiophen - 2ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) -one



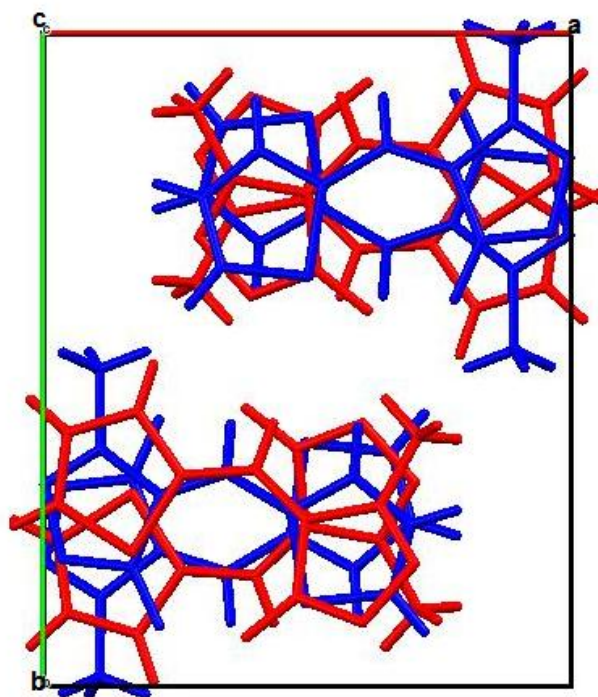
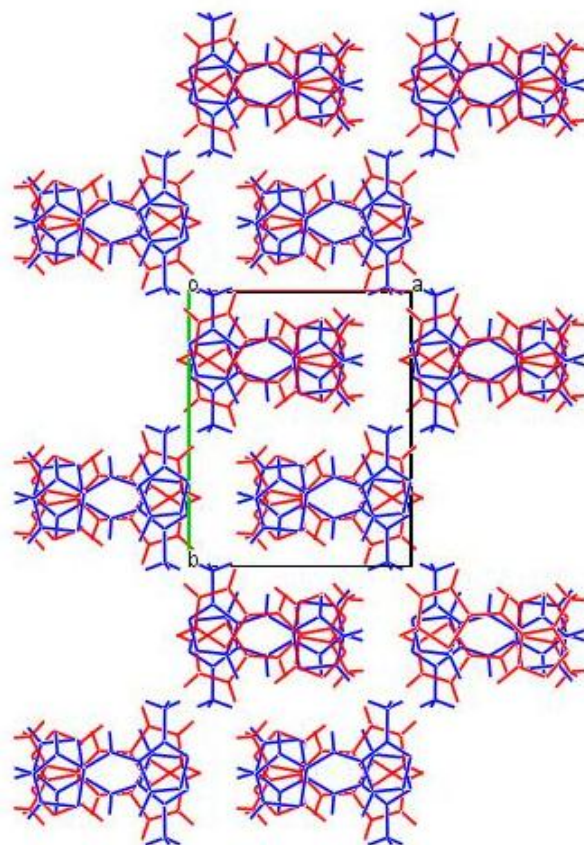


Figure IV. 15: Unité asymétrique du (Z) - 3 - methyl -4 - (thiophen-2ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one suivant les axes cristallographiques a, b et c.



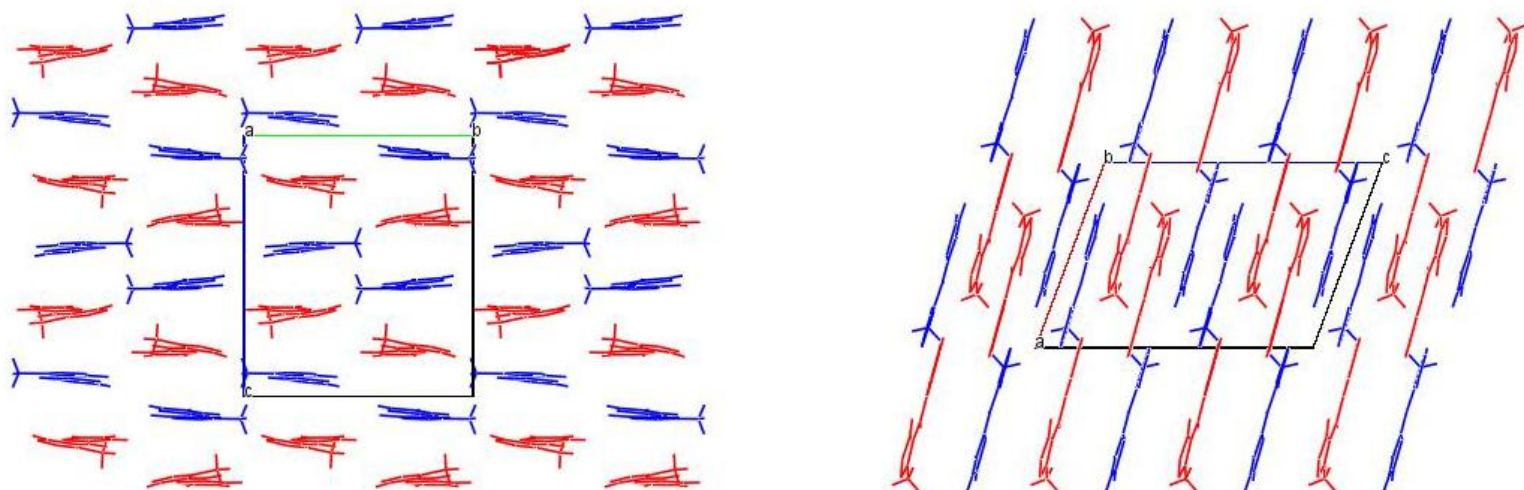


Figure IV. 16: Empilement cristallin du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) - one suivant les trois axes cristallographiques a, b et c.

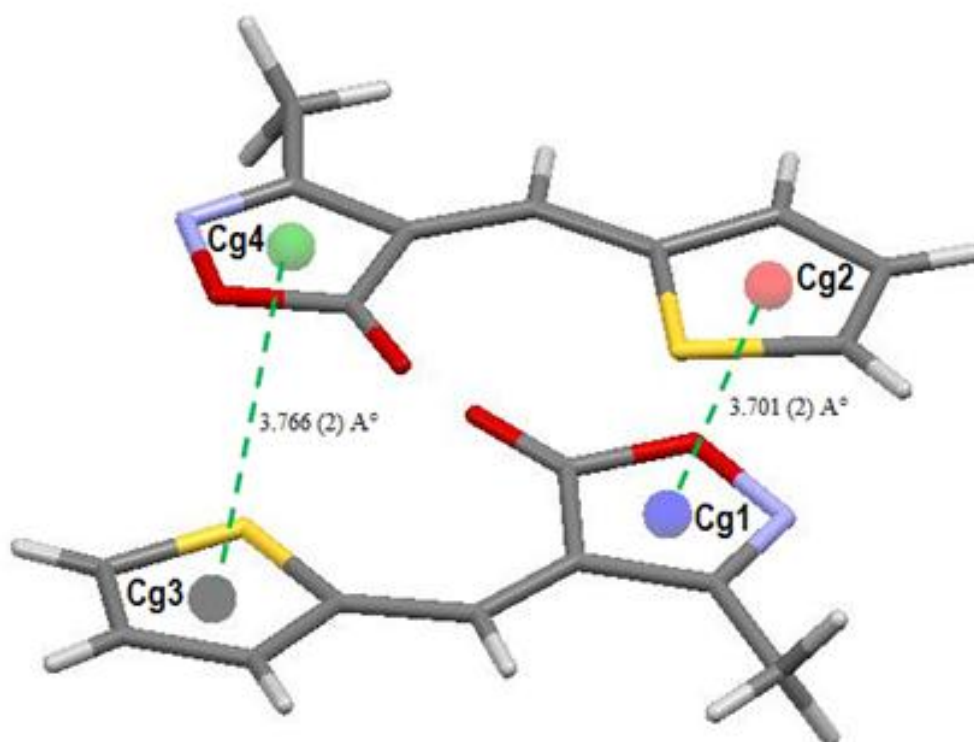


Figure IV. 17: Illustration des distances inter-centroïdes Cg1, Cg2 et Cg3, Cg4 : 3.701 (2) Å et 3.766 (2) Å

IV.3.2. Analyse de la surface d'Hirshfeld

La représentation de la surface Hirshfeld (Spackman & McKinnon, 2002 ; Spackman & all 2009) du composé (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2 - ylméthylidene) isoxazol-5(4H) - one permet de mettre en évidence les liaisons hydrogène et les interactions intermoléculaires dans la structure cristalline, afin d'obtenir une analyse bien détaillée sur leur nature, proportion, intensité et même la nature des atomes qui participent dans la formation du cristal. Les surfaces de Hirshfeld tracées sur d_{norm} , potentiel électrostatique et les tracés d'empreinte digitales ont été générées à l'aide du programme Crystal Explorer 3.1. Le calcul de la surface moléculaire de Hirshfeld et les surfaces d_{norm} à trois dimensions (3D) sont mappées sur une échelle de couleur fixe allant de -0.718 (rouge) à 1.383 (bleu). Les interactions les plus fortes sont indiquées par des taches rouges et l'interaction faible avec des taches rouges moins intenses.

La figure IV.18 représente la surface d'Hirshfeld du composé (Z) - 3 - méthyl-4-(thiophen - 2 - ylméthylidene) isoxazol - 5(4H) -one tracée sur d_{norm} . Les interactions entre les donneurs et les accepteurs sont visualisés en taches rouge (zone 1 à zone 5). Les tâches qui sont marquées en rouge vif sont les zones les plus intenses et correspondent à la zone 4. Ces zones se traduisent par les contacts d'hydrogènes les plus proches C17—H17...N2, C4—H4C...N2, C16—H16...O2 et C18—H18...O4 où C17, C4, C16 et C18 représentent les donneurs et les atomes N2, O2 et O4 sont les accepteurs et cela se répète dans toutes les molécules du cristal. Ces fortes interactions assurent la formation des chaînes unidimensionnelles dans le cristal. La zone 5 représentée en tache rouge moins intense correspond au contact d'hydrogène C4-H4A...O. Les types de liaisons H17...N2, H4C...N2, H18...O4 et H4A...O assurent la cohésion de notre cristal.

Les interactions de type $\pi \dots \pi$ au côté des interactions d'hydrogène contribuent aussi dans la cohésion cristalline du (Z) - 3 - méthyl-4-(thiophen - 2 - ylméthylidene) isoxazol - 5(4H) -one, mais les interactions de type hydrogène restent les plus importantes à l'échelle atomique par rapport à l'interaction $\pi \dots \pi$. Cette interaction est représentée sur la surface d'Hirshfeld en mode shape-index. Les interactions $\pi \dots \pi$ qui connectent les chaînes bidimensionnelles verticalement entre elles sont marquées sous formes des grosses taches rouges aux centres de chaque cycle et identifiées par des flèches dans la figure IV.18.

Les empreintes digitales bidimensionnelles ont été calculées et présentées dans la figure IV.21. Les empreintes digitales bidimensionnelles sont traduites en proportions qui

montrent la totalité des contacts contribuant à la surface de Hirshfeld de notre composé à 301K. Les pourcentages de ces contacts sont rassemblés dans le tableau IV. 16.

La figure IV.21.a présente la totalité de pourcentage 100% des interactions de la surface d'Hirshfeld. L'interaction H---H représente 35.4% de la totalité des interactions (figure IV.21.b), elle est considérée comme la proportion la plus grande et affichée par un pic distinct orienté vers l'origine O, avec $d_i+d_e= 2.2\text{Å}$; on remarque qu'il y a une différence de 1Å par rapport au rayon de Van Der Waals ce qui signifie que l'interaction H-H est la plus puissante.

Par contre l'interaction H---O/O---H forme une contribution de 28.7 % de la totalité des interactions, elle est considérée comme une proportion importante et affichée dans la trace bidimensionnelle de l'empreinte digitale sous forme d'une paire symétrique de pointes courtes avec $d_i+d_e= 2.4\text{Å}$. En comparant cette distance avec la somme des rayons de Van Der Waals des atomes d'hydrogène individuels où $R_{VDW}(H)+R_{VDW}(O)= 2.72\text{Å}$, on trouve que $d_i+d_e < R_{VDW}$ ce qui signifie que l'interaction de type H...O/O..H est très forte, elle est considérée parmi les interactions les plus importantes dans le cristal ce qui correspond aux liaisons d'hydrogènes C16—H16...O2, C18—H18...O4 et C4—H4A...O (figure IV.21.c).

Le contact H---S/S---H est représenté sous forme d'un couple de deux pics courts et distincts, avec $d_i+d_e= 3.1\text{Å}$ et une contribution de 6%. Cette distance égale à la somme de rayon de Van Der Waals. (Figure IV.21.d).

Les interactions de type C ...C (figure IV.21.e) de contribution 7.9% sont caractérisées dans l'empreinte digitale par des pics très courts et symétriques où $d_e + d_i = 3.4\text{Å}$. Les distances inter-centroïdes Cg1 Cg2 Cg3 et Cg4 : $3.7049(9)\text{Å}$ et $3.9200(9)\text{Å}$ signifie que la formation des couches bidimensionnelles superposées sont assurés par des fortes interactions π - π .

Les contacts H...N / N...H ((figure IV.21.f), qui ne représentent que 12 % de la surface de Hirshfeld, sont affichés sur le tracé des empreintes digitales sous forme d'une paire de pointes longues, et caractérisés par $d_e + d_i = 2.4\text{Å}$; cette distance diffère d'environ 0.23Å de la somme des rayons de Van Der Waals ce qui signifie que c'est l'interaction la plus forte, où elle correspond à l'interaction C17—H17...N2, C4—H4C...N2, qui apparait dans la surface d'Hirshfeld.

La décomposition de l'empreinte digitale bidimensionnelle montre aussi d'autres contacts : C-N/N-C (0.3%), C-O/O-C (0.2%) et S-S (1.4%). Toutes ces interactions contribuent dans la

stabilité moléculaire de notre cristal (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) –one.

Tableau IV. 16 : Pourcentage de contribution des différentes interactions intermoléculaires à la surface de Hirshfeld de (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) –one

Interaction	Contribution (%)
H---H	38.40
H---O/O---H	28.70
H---N/N---H	12.00
H---C/C---H	4.30
C---S/S---C	2.70
H---S/S---H	6.00
C---N/N---C	0.30
C---C	7.90
S---S	1.40
S---O/O---S	1.30
C---S/S---C	2.70
C---O/O---C	0.20
O---N/N---O	0.70

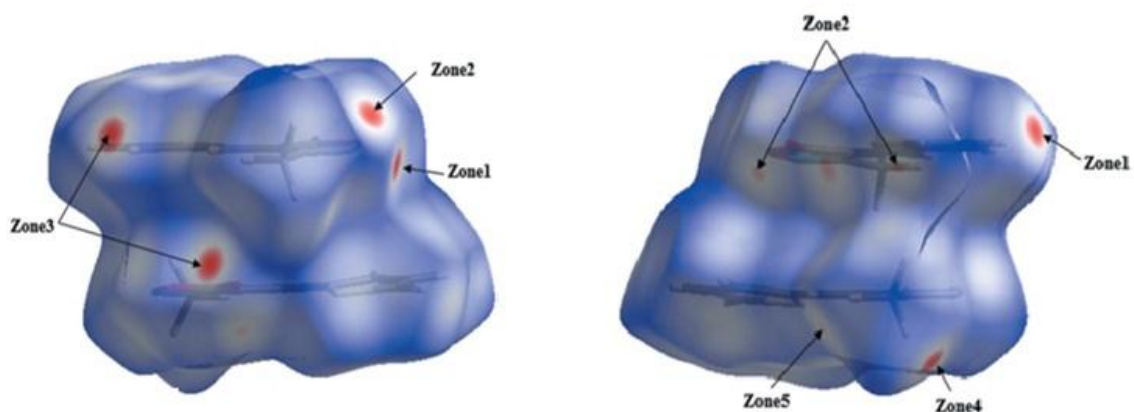


Figure IV.18: Surface d'Hirshfeld du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) –one tracée sur d_{norm} .

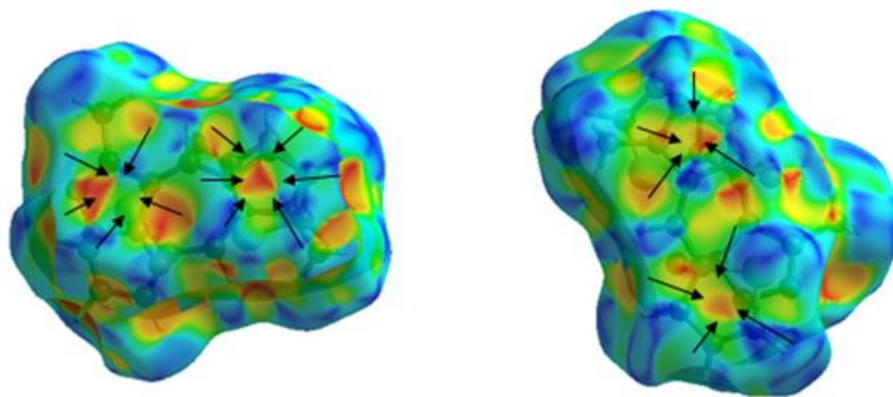


Figure IV.19: Surface d'Hirshfeld de la molécule (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H)-one tracé en mode shape-index.

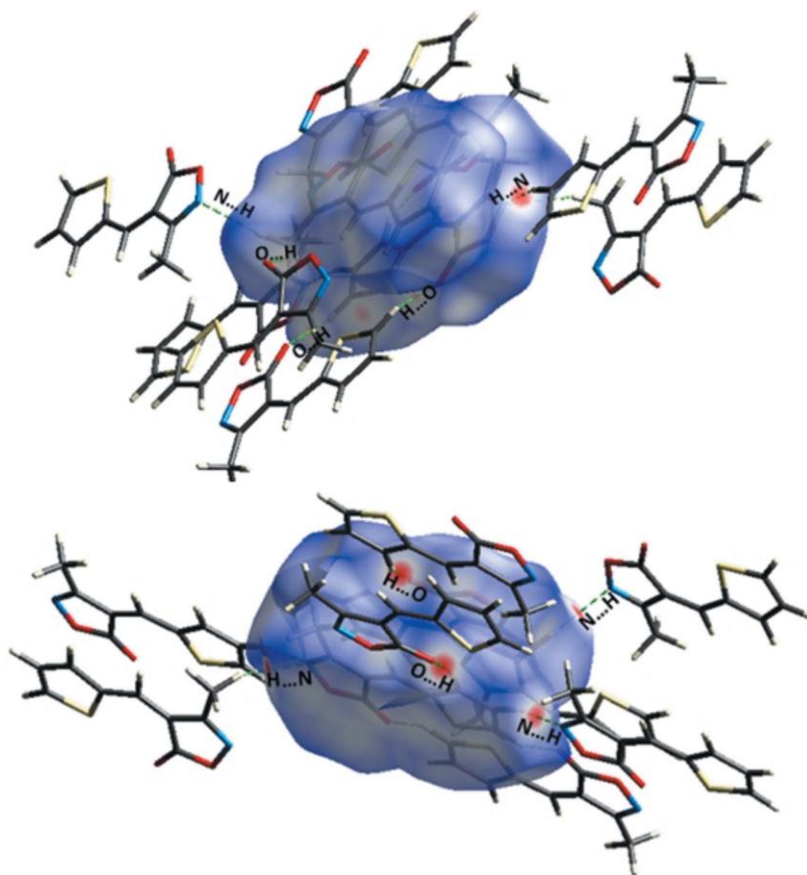
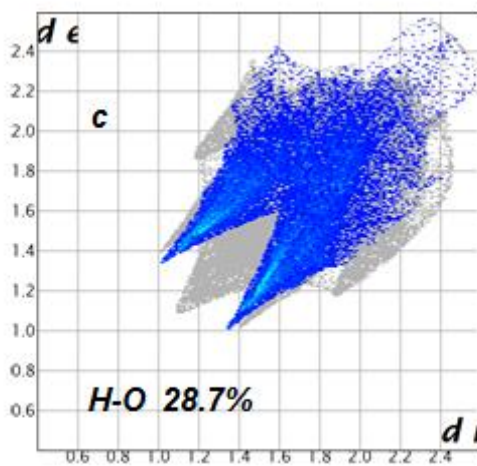
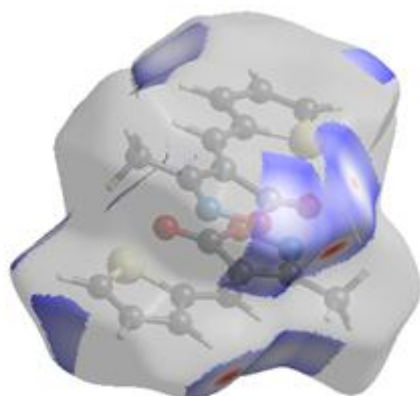
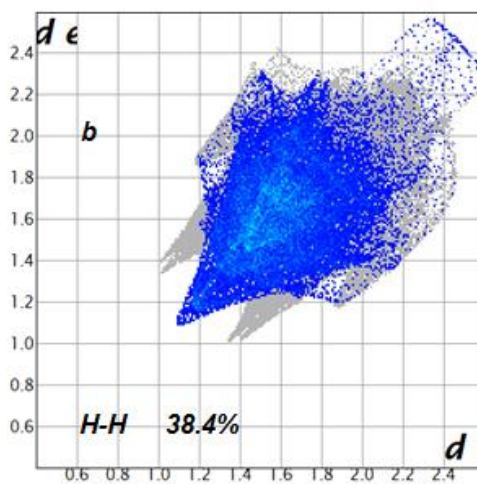
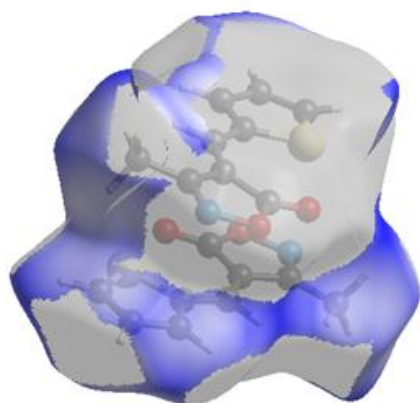
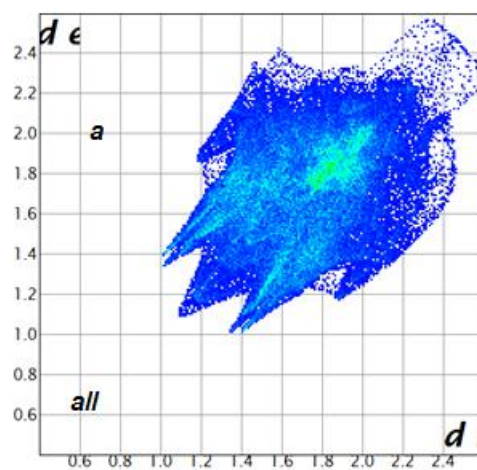
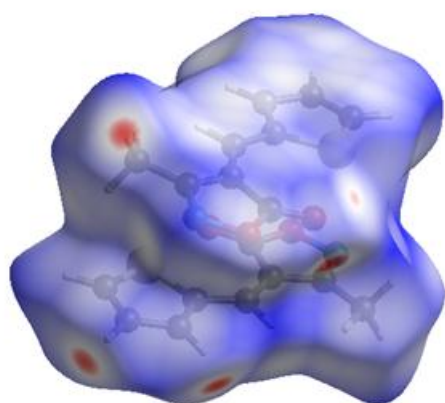


Figure IV.20: Surface de Hirshfeld du $C_9H_7NO_2S$ mappée sur d_{norm} montrant les interactions avec les proches voisins représentées par des lignes en pointillées vertes.



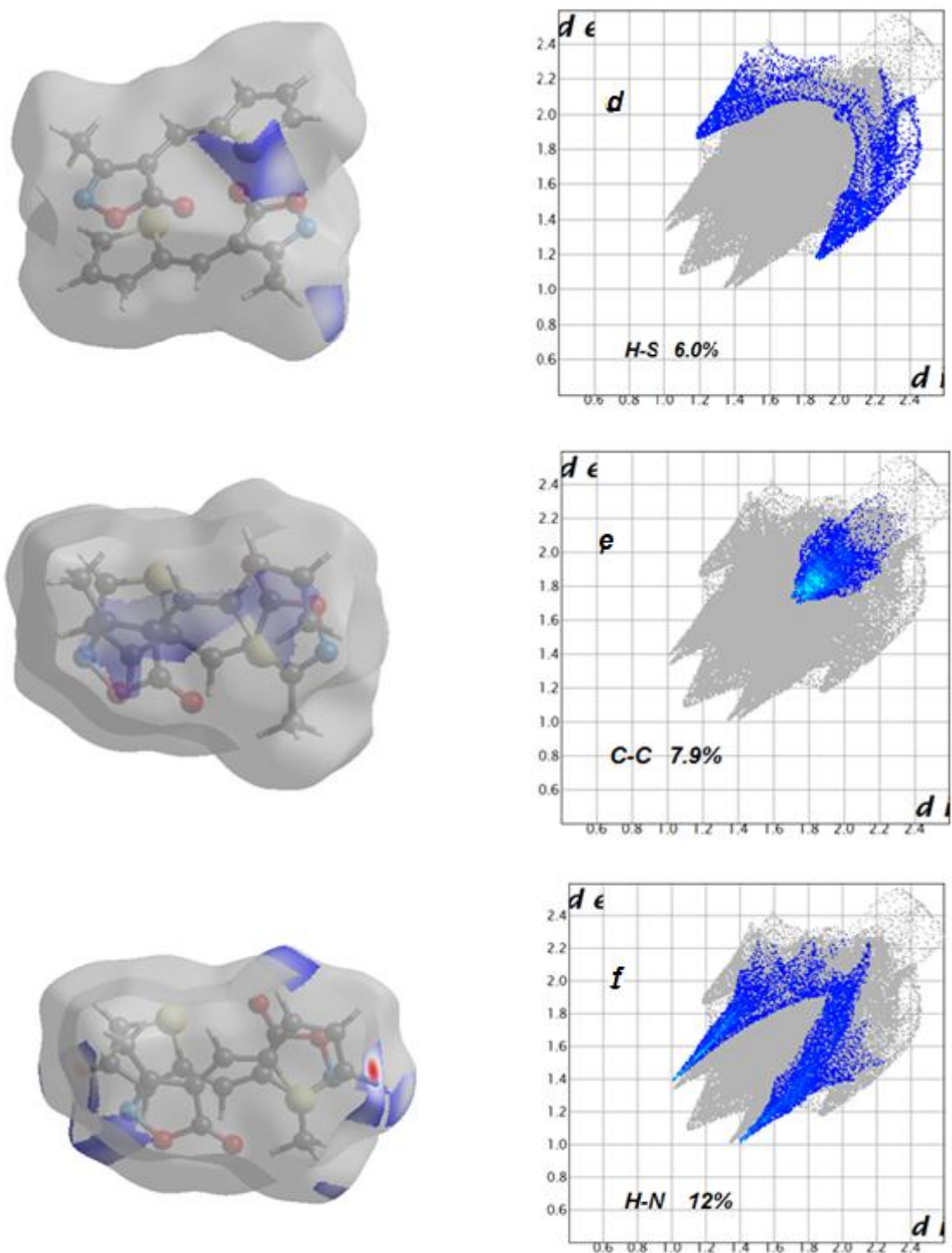


Figure IV.21: Empreintes digitales bidimensionnelles de chaque type d'interaction de la structure $C_9H_7NO_2S$

IV.3.3. La spectroscopie optique infrarouge du (Z) - 3 - methyl - 4-(thiophen - 2 - ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one

La spectroscopie Infrarouge permet d'obtenir des informations sur la matière à partir de son interaction avec le rayonnement. Dans notre cas l'analyse spectroscopique d'infrarouge du composé (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) –one a été réalisé à température ambiante sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier dans la gamme (400 et 4000 cm^{-1}), cette région de fréquences représente la plupart des modes de vibration interne des molécules organiques.

Le spectre IR obtenu est illustré dans la figure IV.22. Les données brutes collectées à partir du spectromètre sont analysées par le programme ORIGIN [24].

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

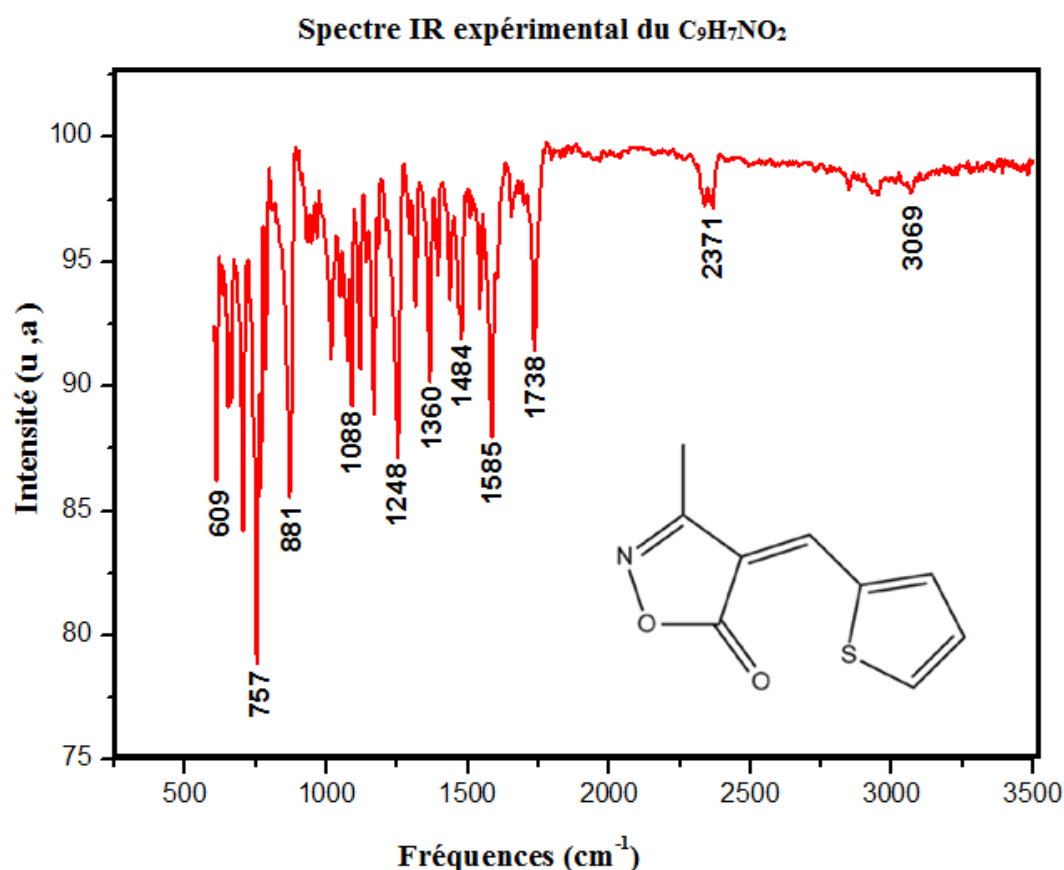


Figure IV.22: Illustration du spectre expérimental IR de $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$ à 293K

Références

- [1] P. J. Zimmermann, I. Blanirova, V. Jager, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 910912, 2000.
- [2] R. Lin, J. Castells, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 63, 4069-4078, 1998.
- [3] V. Jager, W. Schwab, V. Buss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20, 601-603, 1981.
- [4] E. Galienne, T. Gefflaut, J. Bolte, M. Lemaire, *J. Org. Chem.*, 71, 894-902, 2006.
- [5] P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 6015-6016, 1994.
- [6] G. M. Sheldrick, SADABS Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2014.
- [7] Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Casciaro, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* 32, 115–119, 1999.
- [8] G. H. Stout, L. H. Jenson, *X ray structure determination, a practical guide*, Macmillan Publishing Co., Inc. New York, Collier Macmillan publishers London, 1968.
- [9] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 45, 849-854, 2012.
- [10] M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Casciaro, C. Giacovazzo, G. Polidori, et R. J. Spagna, *J. Appl. Cryst.* 36, 1103, 2003.
- [11] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* 64, 112–122 (2008).
- [12] Cheng, Q., Xu, X., Liu, L. & Zhang, L. *Acta Cryst. E* 65, p3012. Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* 45, 849–854, 2009.
- [13] Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures, 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 and P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, 41, 466-470, 2008.
- [14] Mercury: visualization and analysis of crystal structures, C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.*, 39, 453-457, 2006.
- [15] Zhang, X., Jiang, X., Li, Y., Lin, Z., Zhang, G. & Wu, Y. *Cryst Eng Comm*, 17, 7316–7322, 2015.
- [16] Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A., 2017.
- [17] CrystalExplorer17. University of Western Australia. <http://hirshfeldsurface.net>.
- [18] Spackman, M. A. & McKinnon, J. J. *Cryst. Eng. Comm.* 4, 378-392, 2002.
- [19] McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. *Chem. Commun.* pp. 3814–3816, 2007.

- [20] Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J. Turner, M. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. CrystalExplorer, Version 3.0. University of Western Australia. 2012.
- [21] A. Boudjada, J. J. Meinel, A. Boucekkine, O. Hernandez, M. T. Fernandez-Diaz, J. Chem. Phys., 117, 10173, 2002.
- [22] M. Medjani, Mémoire de doctorat, Univ. Mentouri Constantine, 2018.
- [23] A. C. Larson, E. D. Ahmed, F. R. Munksgaard, Crystallographic Computing, Copenhagen, pp. 291-294, 1970.
- [24] Origin, Microsoft Software, INS One Rounthouse Palse Nothempton 1110160 USA.

A thick, dark purple vertical bar runs down the left side of the page. A horizontal arrow of the same color points to the right, overlapping the vertical bar.

CHAPITRE V

CONFORMATION MOLECULAIRE ET SPECTROSCOPIE IR



V.1. Introduction

En parallèle à l'étude cristallographique et des mesures de spectroscopie déjà faites, un calcul théorique de la mécanique quantique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est entrepris par le code de calcul Gaussian 09.

L'objectif principal du calcul théorique est d'avoir une bonne conformation moléculaire qui permet un calcul spectroscopique infrarouge puis comparer les résultats expérimentaux déjà calculés dans le chapitre précédent avec les calculs théoriques.

V.2. Conformation moléculaire et spectroscopie infrarouge du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one (C₁₇H₁₃NO₃).

La structure cristalline du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one est obtenue à partir de la diffraction des rayons X à la température ambiante (293K). Nous avons trouvé à partir de l'étude expérimentale faite avec un diffractomètre quatre cercles (Bruker APEXII CCD) que le composé cristallin C₁₇H₁₃NO₃ cristallise dans le système monoclinique avec un groupe d'espace de C₂/c et Z=8.

Des calculs théoriques de la mécanique quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont entrepris pour déterminer la conformation moléculaire du C₁₇H₁₃NO₃ isolée à 0 K, on s'aidant de la chaîne de programme Gaussian09. [1.2]

V.2.1. Optimisation par le code Gaussian09 du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one.

Les calculs de conformation moléculaire ont été faits à partir de la fonctionnelle B3LYP, les jeux de bases 6-311G et DGDZVP, et la plus basse symétrie C₁ et ont conduit après optimisation géométrique à deux conformations possibles avec des énergies de formation minimales voisines. Les énergies minimales de formation correspondant aux conformations les plus stables du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one sont rassemblées dans le tableau (V.1).

Tableau V.1 : Energies minimales de formations obtenues à partir des différentes fonctionnelles et jeux de base utilisés du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one.

Fonctionnelles/ Bases	Energie (eV)	Moment Dipolaire (Debye)	Symétrie
B3LYP/6-311G	-935.95546707	9.7244	C1
B3LYP/ DGDZVP	-936.0971450	8.8466	C1

A partir des résultats du tableau V.1, on déduit que la conformation du (Z) - 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) - one, obtenue à partir de la fonctionnelle B3LYP et la base DGTZVP, correspond à une géométrie de symétrie C₁. Cette géométrie de la molécule du (Z)- 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one correspond à la conformation la plus stable avec une énergie minimale de formation E = -935.37912459 eV. Cette conformation sera retenue pour la suite des calculs de spectroscopie et pour décrire la géométrie moléculaire et la comparer avec la structure cristalline expérimentale. La polarité de la molécule du (Z) -4 - (2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) - one, trouvée à partir de ces calculs théoriques est quand même importante et vaut 9.7958 debyes. Les paramètres géométriques trouvés par les calculs de la DFT sont rassemblés dans les tableaux (V.2), (V.3) et (V.4). La conformation moléculaire du (Z) - 4 - (2-methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol5 (4H) - one avec la symétrie C₁ optimisée par le logiciel GaussView 5.0 avec la combinaison B3lyp/DGDZVP est illustrée dans la figure V.1.

L'analyse des résultats des angles de liaison obtenus théoriquement à partir de la mécanique quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [3.4] (B3lyp/DGDZVP) comparés avec ceux trouvés par la diffraction des rayons X à 293K, montrent qu'ils sont identiques avec $\pm 1^\circ$.

On remarque qu'il y a un léger écart entre les distances des longueurs de liaisons calculées, le périmètre du cycle aromatique (C₁; C₂; C₃; C₄; C₅; C₆) trouvé à partir de cette fonctionnelle B3LYP/DGDZVP [5] est 1.40078 Å et de 1.450 (2) Å pour l'expérience et le périmètre du cycle aromatique (C₁₁; C₁₂; C₁₃; C₁₄; C₁₅; C₁₆) est 1.4058 et 1.387(2) Å pour la théorie et l'expérimental, respectivement (Tableau V.2).

L'exploitation des résultats des paramètres de la structure C₁₇H₁₃NO₃ pour les angles de liaison calculés par la B3LYP/DGDZVP (tableau V.3), propose des différences dans les angles de liaison qui sont remarquées autour de l'atome d'oxygène O₁, O₂ et O₃; ces

différences aux angles apparaissent à $O_3-C_{17}-H_{17B}$ avec un écart de 8.91172° , $O_2-C_9-O_1$ avec un écart de 1.763° et $O_2-C_9-C_8$ avec un écart de 1.3818° par rapport à l'expérience.

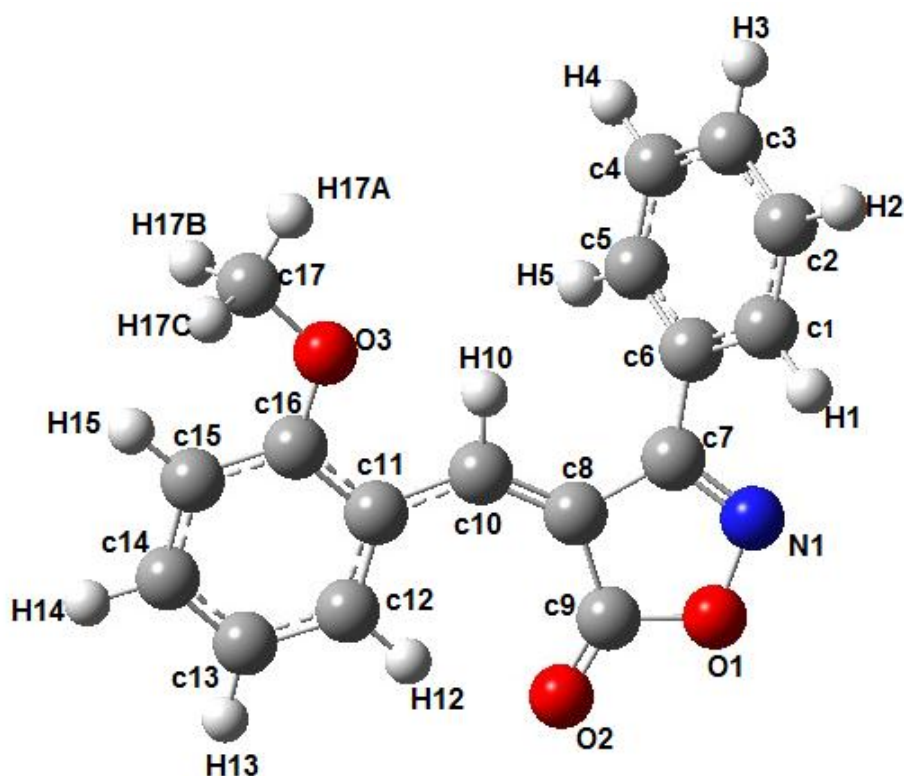


Figure V.1 : Conformation moléculaire de la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$ (symétrie C_1) obtenue à partir de la combinaison B3lyp/ DGDZVP du DFT.

Tableau V. 2 : Les paramètres de la structure $C_{17}H_{13}NO_3$: longueurs de liaison calculées par la B3LYP/ DGDZVP.

$C_{17}H_{13}NO_3$	B3LYP/DGTZVP.
Longueur de liaisons	Valeurs (Å)
C1-C2	1.39662
C2-C3	1.39972
C3-C4	1.39914
C4-C5	1.39762
C5-C6	1.40602
C6-C1	1.40561
C6-C7	1.48076
C7-C8	1.46252
C8-C9	1.48373

C9-O1	1.37761
O1-N1	1.42449
N1-C7	1.30124
C8-C10	1.37006
C10-C11	1.44909
C11-C12	1.41421
C12-C13	1.39215
C13-C14	1.39823
C14-C15	1.39844
C15-C16	1.39935
C16-C11	1.43294
C16-O3	1.36426
O3-C17	1.42848
C9-O2	1.21637
C1-H1	1.08614
C2-H2	1.08719
C3-H3	1.08731
C4-H4	1.08727
C5-H5	1.08681
C10-H10	1.08603
C12-H12	1.08295
C13-H13	1.08627
C14-H14	1.08750
C15-H15	1.08382
C17-H17A	1.09058
C17-H17B	1.09619
C17-H17C	1.09603

Tableau V. 3 : Les paramètres de la structure $C_{17}H_{13}NO_3$: angles de liaison calculés par la B3LYP/DGDZVP

$C_{17}H_{13}NO_3$	B3lyp/DGTZVP
Angles de liaisons	Valeur (°)
C9—O1—N1	110.57138

C16—O3—C17	119.18474
C7—N1—O1	107.78651
C12—C11—C16	117.78504
C16—C11—C10	117.36272
C12—C11—C10	124.84893
C8—C10—C11	133.90956
C8—C10—H10	113.42227
C11—C10—H10	112.66187
C5—C6—C1	119.13791
C5—C6—C7	121.24471
C1—C6—C7	119.59216
C4—C5—C6	120.33551
C4—C5—H5	119.57406
C6—C5—H5	120.05914
C10—C8—C7	124.40481
C7—C8—C9	103.05798
N1—C7—C8	112.25498
N1—C7—C6	118.69469
C8—C7—C6	128.77639
C13—C12—C11	121.39641
C13—C12—H12	119.99157
C11—C12—H12	118.61155
C2—C1—C6	120.36884
C2—C1—H1	120.46263
C6—C1—H1	119.16851
O3—C16—C15	123.00397
O3—C16—C11	116.49004
C15—C16—C11	120.50596
C2—C3—C4	119.72129
C2—C3—H3	120.15335
C4—C3—H3	120.12482
O2—C9—C8	133.08820
O2—C9—O1	120.62630

O1—C9—C8	106.28251
C1—C2—C3	120.22252
C1—C2—H2	119.70532
C3—C2—H2	120.07216
C5—C4—C3	120.21224
C5—C4—H4	119.66799
C3—C4—H4	120.11736
C14—C15—C16	119.86707
C14—C15—H15	119.35705
C13—C14—C15	120.67102
C13—C14—H14	120.20206
C15—C14—H14	119.12691
C14—C13—C12	119.77406
C14—C13—H13	120.36214
C12—C13—H13	119.86379
O3—C17—H17B	111.28808
H17A—C17—H17B	109.44499
O3—C17—H17C	111.24700

Tableau V. 4 : Les paramètres de la structure $C_{17}H_{13}NO_3$: angles de torsion calculés par la B3LYP/DGDZVP

$C_{17}H_{13}NO_3$	B3lyp/DGTZVP
Angles de torsion	Valeurs (°)
C9—O1—N1—C7	1.10304
C12—C11—C10—C8	-3.93894
C16—C11—C10—C8	176.73994
C1—C6—C5—C4	-0.23048
C7—C6—C5—C4	-178.39590
C11—C10—C8—C7	-178.25838
C11—C10—C8—C9	-5.12289
O1—N1—C7—C8	0.36600
O1—N1—C7—C6	179.70698
C10—C8—C7—N1	173.24729

C9—C8—C7—N1	-1.54434
C10—C8—C7—C6	-6.01310
C9—C8—C7—C6	179.19526
C5—C6—C7—N1	133.18651
C1—C6—C7—N1	-44.97071
C5—C6—C7—C8	-47.59587
C1—C6—C7—C8	134.24692
C16—C11—C12—C13	-0.15692
C10—C11—C12—C13	-179.47542
C5—C6—C1—C2	0.37843
C7—C6—C1—C2	179.57467
C17—O3—C16—C15	0.23633
C17—O3—C16—C11	-179.71169
C12—C11—C16—O3	-179.80818
C10—C11—C16—O3	-0.43792
C12—C11—C16—C15	0.24241
C10—C11—C16—C15	179.61267
N1—O1—C9—O2	178.51400
N1—O1—C9—C8	2.03644
C10—C8—C9—O2	7.26311
C7—C8—C9—O2	-178.54696
C10—C8—C9—O1	-172.08831
C7—C8—C9—O1	2.10162
C6—C1—C2—C3	-0.14697
C4—C3—C2—C1	-0.23586
C6—C5—C4—C3	-0.14959
C2—C3—C4—C5	0.38370
O3—C16—C15—C14	179.90625
C11—C16—C15—C14	-0.14775
C16—C15—C14—C13	-0.03958
C15—C14—C13—C12	0.12611
C11—C12—C13—C14	-0.02395

V.2.2. Comparaison des résultats calculés à partir de la DFT de la conformation moléculaire avec les résultats expérimentaux de la diffraction des rayons X du (Z) - 4 - (2 -) – 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one

Le but de notre étude théorique avec les méthodes de la chimie quantique basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), bien sûr avec le bon choix de la fonctionnelle et la base sur l'optimisation et les fréquences de vibration, est d'estimer un accord relative des interactions intermoléculaires entre la théorie et ceux trouver expérimentalement par diffraction des rayons X.

Les tableaux (V. 5), (V. 6) et la figure (V. 2) illustrent les accords entre les valeurs obtenues expérimentalement (angles et longueurs de liaison) et celles calculées par la DFT. Le calcul de l'accord entre les résultats expérimentaux et les résultats théoriques est fait à l'aide l'équation (V.1) [6].

$$ACC = \left| \frac{VAL_{exp} - VAL_{theo}}{VAL_{exp}} \right| \times 100 \quad (V.1)$$

A partir du tableau V.5, on note un bon accord des résultats théoriques des longueurs de liaison Car- Car. Un écart important est remarqué pour les liaisons C₁₃-C₁₄ avec un accord moyen de l'ordre de **2.13%** et pour C₁-C₂ avec **1.42%**. Un accord remarquable est noté pour les liaisons Car-O et Car- N. Les longueurs de liaison des atomes d'hydrogène ne sont pas pris en compte, car ils sont proches des valeurs expérimentales. Ces écarts peuvent être attribués aux interactions intermoléculaires dans le champ cristallin.

Concernant les angles de liaison en sachant que les liaisons d'hydrogène ne sont pas pris en compte, l'accord moyen entre les résultats du calcul obtenu à partir de la combinaison B3LYP/DGDZVP et la diffraction des rayons X est d'ordre de **0.40 %** par rapport à l'expérience. On remarque que le plus grand accord moyen marqué est de l'ordre de **1.05%** pour l'angle exocyclique C16—C11—C10.

Tableau V. 5 : Accord des longueurs de liaison calculées à partir de la DFT B3LYP/DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 293K

Longueurs de liaison (Å)	Expérimentales	Théoriques (B3LYP, DGDZVP)	ACC(%)
C1-C2	1.377(2)	1.39662	1.42

C2-C3	1.378(2)	1.39972	0.92
C3-C4	1.384(2)	1.39914	1.09
C4-C5	1.3824(19)	1.39762	1.10
C5-C6	1.389(2)	1.40602	1.22
C6-C1	1.391(2)	1.40561	0.75
C6-C7	1.4754(19)	1.48076	0.36
C7-C8	1.4754(19)	1.46252	0.87
C8-C9	1.46545(18)	1.48373	1.24
C9-O1	1.3729(18)	1.37761	0.34
O1-N1	1.4379(15)	1.42449	0.93
N1-C7	1.2914(18)	1.30124	0.76
C8-C10	1.3566(19)	1.37006	0.99
C10-C11	1.4394(19)	1.44909	0.67
C11-C12	1.403(2)	1.41421	0.79
C12-C13	1.371(2)	1.39215	1.54
C13-C14	1.369(2)	1.39823	2.13
C14-C15	1.379(2)	1.39844	1.45
C15-C16	1.392(2)	1.39935	0.52
C16-C11	1.408 (2)	1.43294	1.77
C16-O3	1.3663(18)	1.36426	0.14
O3-C17	1.4341(18)	1.42848	0.39
C9-O2	1.2085(17)	1.21637	0.65
Accord moyen			1.11

Tableau V. 6 : Accord entre les angles de liaison calculées à partir de la DFT B3LYP/DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 293K

Angles de liaison (Å)	Expérimentales	Théoriques (B3LYP, DGDZVP)	ACC(%)
C9—O1—N1	110.05	110.57	0.47
C16—O3—C17	118.75	119.18	0.36

C7—N1—O1	106.87	107.78	0.85
C12—C11—C16	117.50	117.78	0.23
C16—C11—C10	118.61	117.36	1.05
C12—C11—C10	123.89	124.84	0.76
C8—C10—C11	113.1	113.42	0.28
C5—C6—C1	119.18	119.13	0.04
C5—C6—C7	120.26	121.24	0.81
C1—C6—C7	120.52	119.59	0.77
C4—C5—C6	120.39	120.33	0.04
C10—C8—C7	123.95	124.40	0.36
C7—C8—C9	103.27	103.05	0.21
N1—C7—C8	113.07	112.25	0.72
N1—C7—C6	118.35	118.69	0.28
C8—C7—C6	128.56	128.77	0.16
C2—C1—C6	120.10	120.36	0.21
O3—C16—C15	123.35	123.00	0.28
O3—C16—C11	116.20	116.49	0.24
C2—C3—C4	119.86	119.72	0.11
O2—C9—C8	134.47	133.08	1.03
O1—C9—C8	106.61	106.28	0.30
C1—C2—C3	120.56	120.22	0.28
C5—C4—C3	119.91	120.21	0.25
C14—C15—C16	119.51	119.86	0.29
C14—C13—C12	119.65	119.77	0.10
Accord moyen			0.40

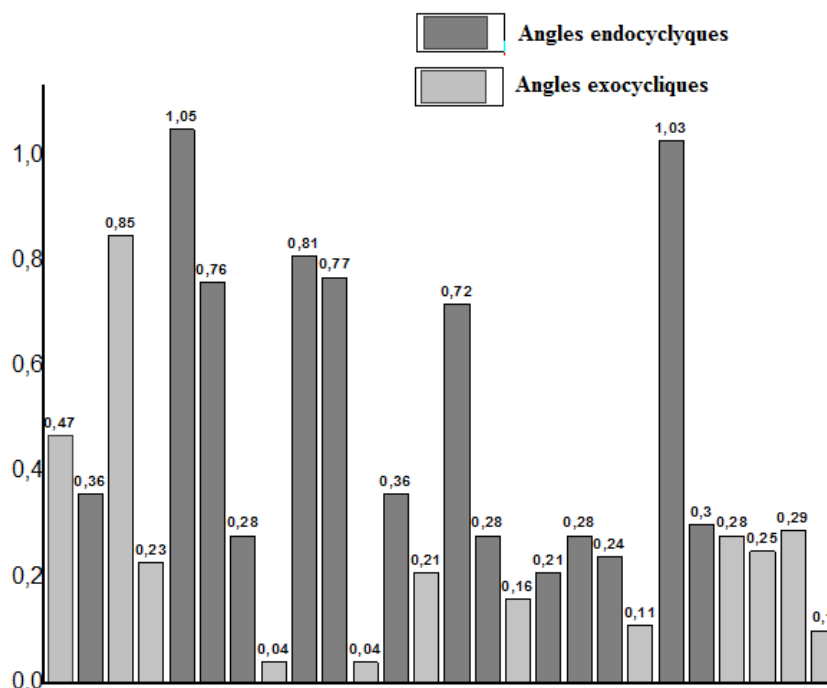
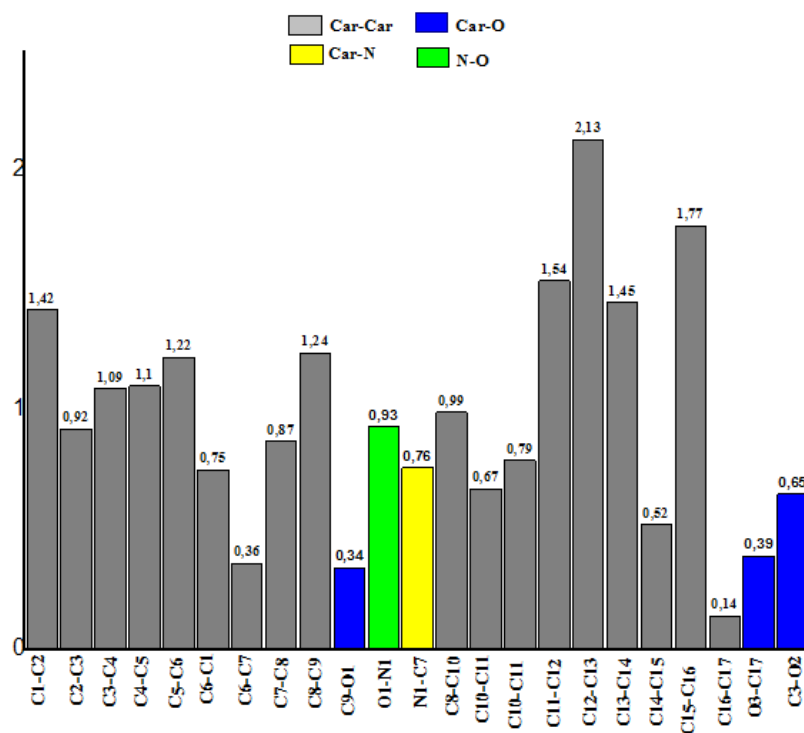


Figure V.2 : Histogramme des valeurs absolues des erreurs relatives entre les résultats expérimentaux et théoriques pour les longueurs de liaison et les angles de liaisons du $C_{17}H_{13}NO_3$

Etude de corrélation

En parallèle une étude de corrélation est entreprise dans cette partie théorique par les méthodes de la chimie quantique basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la combinaison DFT (B3LYP/DGDZVP). Le but de l'étude de corrélation est de faire une comparaison entre les résultats théoriques (DFT) et expérimentales et aboutir à des coefficients de corrélation entre les deux méthodes.

Les figures (V.3, V.4) représentent les courbes de corrélation linéaire entre les résultats expérimentaux et théoriques pour les longueurs de liaison, les angles de liaison ; respectivement, sachant que les courbes sont faites par la méthode des moindres carrés. On constate qu'il y a une très bonne correspondance entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales pour les longueurs de liaison avec un coefficient de corrélation égalant $R^2 = 0.991$ (courbe en bleu). Néanmoins le coefficient de corrélation pour les angles de liaison est $R^2 = 0.937$ (courbe en marron).

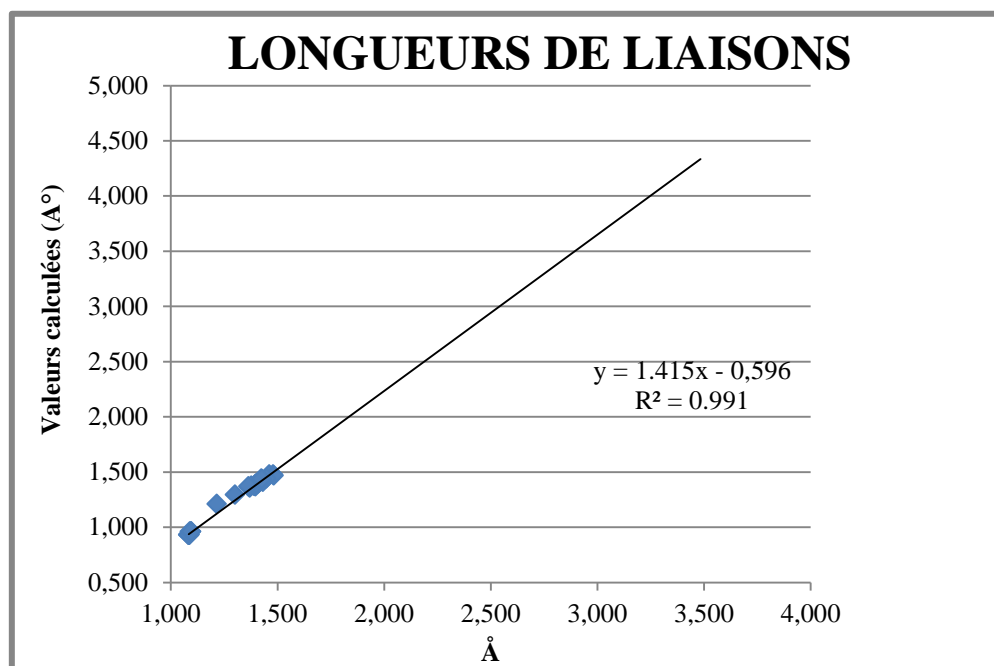


Figure V.3: Courbe de corrélation R^2 des longueurs de liaisons du $C_{17}H_{13}NO_3$

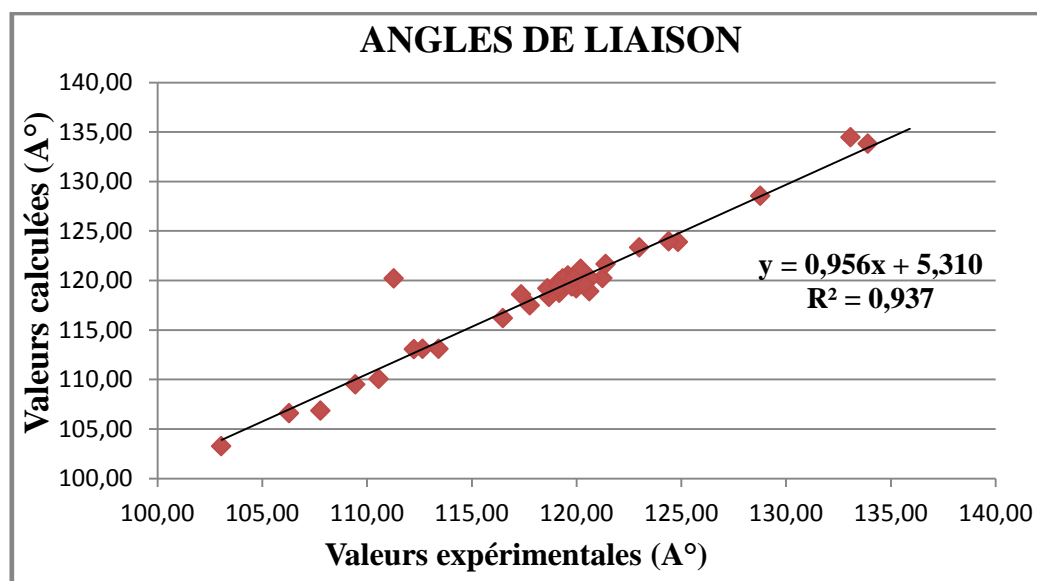


Figure V.4: Courbe de corrélation R^2 des angles de liaison du $C_{17}H_{13}NO_3$

V.2.3. Détermination des modes internes obtenus à partir de la spectroscopie infrarouge

Les résultats cristallographiques de la structure obtenue à partir de la diffraction des rayons X, nous ont aidés dans le choix des fonctionnelles et des jeux de base utilisés lors de l'optimisation moléculaire et puis dans les calculs des fréquences de symétrie relatifs aux modes internes à partir de la DFT.

La molécule de $C_{17}H_{13}NO_3$ possède $3n-6$ degrés de liberté de vibration (modes normaux de vibration). À chaque mode normal de vibration correspond une fréquence d'absorption infrarouge. On distingue plusieurs types de vibration [7]; bending (δ), stretching (ν), twisting (τ), wagging (π) [8, 9, 10]. La meilleure façon de classier les modes normaux est selon leur symétrie moléculaire c'est à dire que si le type de symétrie d'un mode normal est le même qu'un des types de symétrie selon x , y ou z , alors le mode est actif en IR.

Les valeurs des fréquences extraites de spectre expérimental IR sont très voisines de celles trouvées par les calculs de fréquences avec la chaîne du programme GAUSSIAN09. Les écarts trouvés à partir de l'expérience de quelques cm^{-1} sont acceptables comparés à ce qui est généralement admis dans la littérature.

La figure V.5 représente les spectres IR expérimentaux et théoriques obtenus à partir de la mécanique quantique (GAUSSIAN 09 ; B3LYP/DGDZVP).

Le tableau V.7 montre une comparaison entre les fréquences calculées à partir de la DFT et les résultats expérimentaux observés en IR de $C_{17}H_{13}NO_3$ avec les attributions des modes normaux de la molécule.

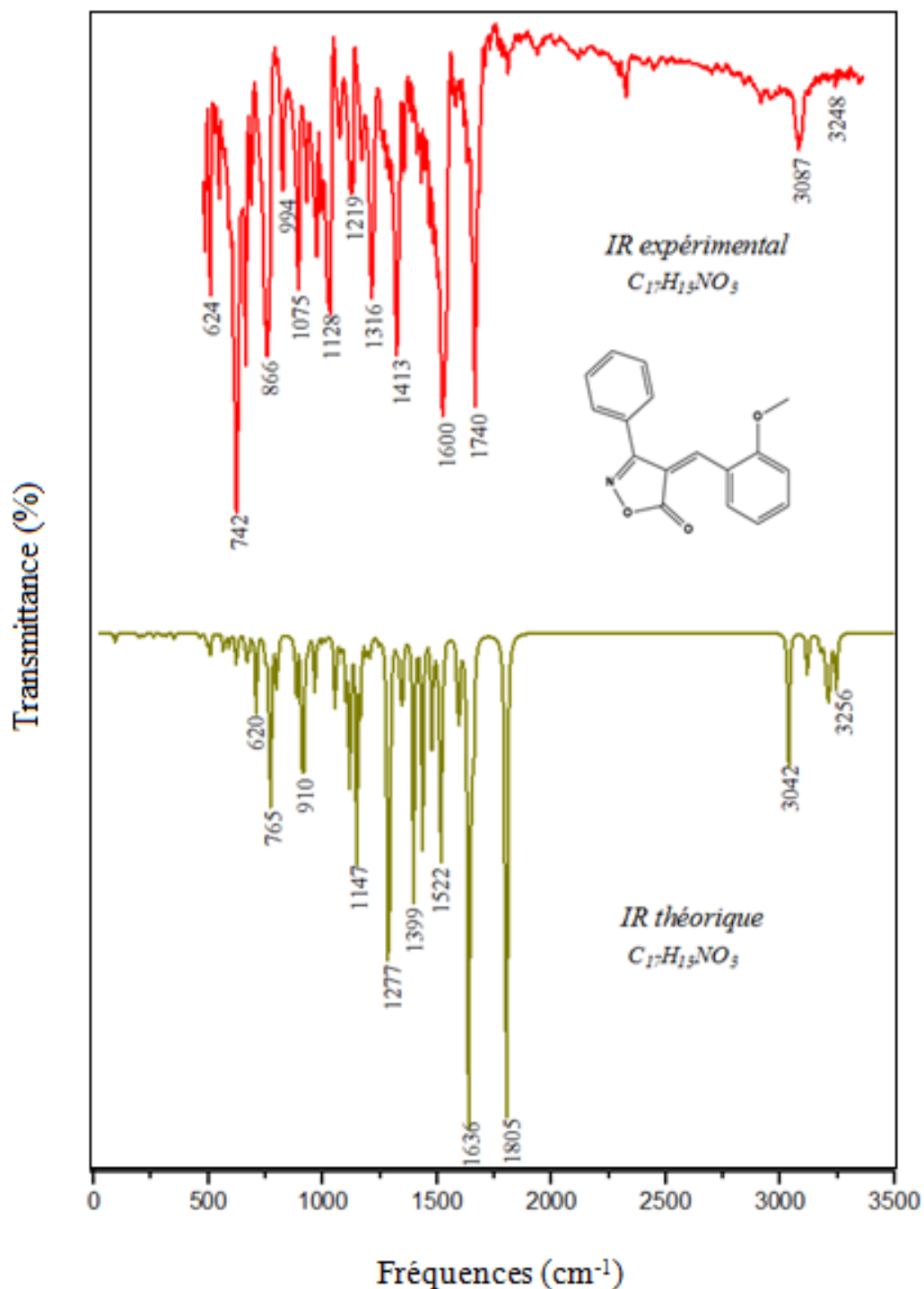


Figure V.5: Comparaison du spectre IR expérimental du $C_{17}H_{13}NO_3$ avec le spectre calculé à partir de la DFT : (en rouge) spectre observé à 293 K, (vert) spectre calculé avec B3LYP/DGDZVP.

Tableau V.7 : Comparaison entre les fréquences calculées à partir de la DFT et les résultats expérimentaux observés en IR de $C_{17}H_{13}NO_3$ avec les attributions des modes normaux de la molécule.

Fréquence IR théorique	Fréquence IR expérimentale	Mode de vibration
41.37		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
80.63		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + CH ₃ bending δ (CH ₃)
128.92		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} +(C-N) _{ring} bending δ (CN) _{ring} + CH ₃ bending δ (CH ₃)
208.64		CH ₃ twisting τ (CH ₃)
288.85		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + CH ₃ wagging π (CH ₃)
315.82		(C-C) _{ring} stretching ν (CC) _{ring} + +(C-N) _{ring} stretching ν (CN) _{ring}
349.16		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} +(C-N) _{ring} bending δ (CN) _{ring} + CH ₃ bending δ (CH ₃)
462.24		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} +(C-N) _{ring} bending δ (CN) _{ring} + CH ₃ bending δ (CH ₃)
566.72		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + (C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} +(C-N) _{ring} wagging π (CN) _{ring} + CH ₃ bending δ (CH ₃)
622.36	624	(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring} + (C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring} +(C-N) _{ring} twisting τ (CN) _{ring}
626.79		(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring}
707.28		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring}
748.84	742	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} +(C-N) _{ring} bending δ (CN) _{ring} + CH ₃ bending δ (CH ₃)
758.84		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-O twisting τ (C-N) _{ring}
792.96		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
803.51		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + C- O twisting τ (C-N) _{ring}
855.08		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring}
865.76	866	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring}
996.50	994	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C- H wagging π (CH)
912.07		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + N-O stretching ν (CN) _{ring}

965.29		+(C-N) _{ring} twisting τ (CN) _{ring}
982.57		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} + C-H wagging π (CH)
1014.34		(C-C) _{ring} wagging π (CC) _{ring} +(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring}
1054.84		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-O stretching ν (CO)
1079.15	1075	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring}
1118.04	1128	(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-H bending δ (CH)+ C-O twisting τ (CN) _{ring}
1174.19		CH ₃ bending δ (CH ₃)
1190.51		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + CH ₃ wagging π (CH ₃)
1206.89	1219	CH ₃ wagging π (CH ₃)
1287.66		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-O stretching ν (CO)
1396.34		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-H bending δ (CH) + C-C twisting τ (CN) _{ring}
1434.91	1413	C-H wagging π (CH)
1523.17		CH ₃ twisting τ CH ₃)
1592.43		(C-C) _{ring} bending δ (CC) _{ring} + C-N twisting τ (CN) _{ring}
1613.51	1600	(C-C) _{ring} twisting τ (CC) _{ring}
1638.37		C-H wagging π (CH) +C-C stretching ν (CC)
1801.27	1740	C-O stretching ν (CO)
3035.46	3087	C-H stretching ν (CH ₃)
3194.06		C-H stretching ν (CH ₃)
3245.71	3248	C-H stretching ν (CH ₃)

Mouvement des cycles

Les mouvements de cisaillement (bending) des deux cycles benzénique / isoxazole sont actifs dans la gamme de fréquences : 128.92 cm⁻¹, 349.16 cm⁻¹, 462.16 cm⁻¹, 566.72 cm⁻¹, 707.28 cm⁻¹, 748.84-1079.15 cm⁻¹

Les mouvements de balancement hors du plan (wagging) sont observés aux fréquences : 80.63 cm⁻¹, 41.37 cm⁻¹, 288.85- 566.72 cm⁻¹

Un mouvement d'élongation (stretching) est observé à 315.82 cm⁻¹, alors que les mouvements de torsion (twisting) hors du plan sont actifs dans les raies : 622.36 cm⁻¹, 626.79 cm⁻¹ et 1396.34 cm⁻¹ (tableaux V.7).

Mouvement du méthyle

Le méthyle présente des mouvements de cisaillement (bending) aux fréquences 349.16cm^{-1} , 462.24cm^{-1} , 566.72cm^{-1} , 784.84 et 1174.19cm^{-1} ; un mouvement de balancement (wagging) hors du plan à 288.85cm^{-1} et 1190.51cm^{-1} ; un mouvement de torsion (twisting) hors du plan actif à 208.64cm^{-1} et un mouvement de cisaillement trouvé à la fréquence 128.92cm^{-1}

Mouvement du C-H

La liaison C-H présente deux mouvements de balancement (wagging) aux raies 996.50cm^{-1} , 1434.91cm^{-1} , 1638.37cm^{-1} et un mouvement de cisaillement (bending) à la fréquence IR 1396.34cm^{-1} . Un mouvement d'élongation (stretching) est trouvé dans les fréquences : 3035.46cm^{-1} , 3194.06cm^{-1} , 3245.77cm^{-1}

Mouvement du C-N, N-O et C-O

Pour la liaison C-N_ Un mouvement d'élongation (stretching) est trouvé autour de la fréquence 1807.27cm^{-1} et un mouvement de torsion (twisting) hors du plan est actif dans la raie 1592.43cm^{-1}

Pour la liaison C-O un mouvement de torsion (twisting) hors du plan est actif dans les raies : 758.84cm^{-1} et 803.51 . Un mouvement d'élongation (stretching) de la liaison N-O est situé dans la raie 912.07cm^{-1}

V.3. Conformation moléculaire et spectroscopie infrarouge du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2 - yl-méthylidene) isoxazol - 5(4H) - one.

La structure cristalline du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen - 2 - yl-méthylidene) isoxazol-5(4H) -one a été résolue à partir de la diffraction des rayons X à la température 301K. Les enregistrements sont faites sur un diffractomètre (CrysAlis PRO; Agilent, 2013). L'étude expérimentale détaillée ainsi que les résultats du composé $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ sont au chapitre VI.

En parallèle de l'étude expérimentale, une étude théorique de mécanique quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est entreprise par le code de calcul Gaussian 09.

V.3.1. Optimisation par le Gaussian 09 du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) - one.

Le but des calculs théoriques est d'avoir une bonne conformation moléculaire géométrique du (Z) - 3-méthyl - 4 - (thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol - 5(4H) - one et renseigner sur un certain nombre de propriétés spectroscopiques telles que les fréquences relatives à chacun des modes internes moléculaires. Ces calculs théoriques sont basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en s'aidant de la chaîne de programme Gaussian 09.

Pour réaliser un calcul théorique de la mécanique quantique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), on doit suivre les étapes suivantes : nous avons pris un fichier de départ en format MOL2 extrait du logiciel Mercury , ensuite nous avons lancé un calcul basé sur le choix de plusieurs bases et fonctionnelles hybrides qui ont conduit à plusieurs conformations moléculaires et à partir de ces conformations nous avons choisi la bonne combinaison fonctionnelle/base avec la condition que cette combinaison donne la bonne conformation géométrique avec l'énergie minimale qui traduit la stabilité de la structure . Dans ces calculs théoriques les interactions intermoléculaires entre molécules ne sont pas prises en considération c'est à dire que la molécule est isolé OK. Une fois la bonne fonctionnelle/base est choisie, un calcul théorique des fréquences sera possible, afin de déterminer dans notre cas les différents modes de vibrations de la molécule.

Les calculs de conformations moléculaires sont faits à partir de la fonctionnelle B3LYP avec le jeu des bases 6311G et DGDZVP, qui ont conduit à des conformations de symétrie C_1 avec des énergies de formation minimales voisines.

Les résultats des énergies de formation et des accords dans chaque calcul sont résumés dans le tableau V.8. D'après ces résultats, on peut confirmer que le jeu de base et fonctionnelle B3LYP/DGDZVP donne l'énergie de formation minimale correspondante à la molécule $C_9H_7NO_2S$ avec $E = -950.53680939$ eV et un moment dipolaire inférieur égal à 7.1221 et une symétrie C_1 .

Tableau V.8 : Energies minimales de formations obtenues à partir des différentes fonctionnelles et jeux de base utilisés du (Z) – 3 – methyl - 4 - (thiophen – 2 - ylmethylidene) isoxazol-5(4H) –one

Fonctionnelles/ Bases	Energie (eV)	Moment Dipolaire (Debye)	Symétrie
B3lyp/6-311G	-950.45452292	8.0921	C ₁
B3lyp/DGDZVP	-950.53680939	7.1221	C ₁

Les paramètres géométriques trouvés par les calculs de la DFT pour les longueurs de liaisons, les angles de liaisons et les angles de torsions sont rassemblés dans les tableaux (V.9), (V.10) et (V.11), respectivement. La conformation moléculaire du (Z) - 3 – methyl - 4 - (thiophen -2 -ylmethylidene) isoxazol-5(4H) –one de symétrie C₁ optimisée par le logiciel GaussView 5.0 avec par la combinaison B3LYP/DGDZVP est illustrée dans la (figure V.6).

Tableau V. 9: Les paramètres de la structure C₉H₇NO₂S : longueurs de liaison calculées par la B3LYP/ DGDZVP.

C ₉ H ₇ NO ₂ S	B3LYP/DGDZVP.
Longueur de liaison	Valeurs (Å)
S ₁ —C ₉	1.71997
S ₁ —C ₆	1.75916
O ₂ —C ₁	1.37723
O ₁ —N ₁	1.43198
O ₁ —C ₁	1.21594
N ₁ —C ₃	1.29899
C ₅ —C ₂	1.36711
C ₅ —C ₆	1.43266
C ₅ —H ₅	1.09073
C ₃ —C ₂	1.45218
C ₃ —C ₄	1.49804
C ₆ —C ₇	1.39737
C ₉ —C ₈	1.38078
C ₉ —H ₉	1.08406
C ₇ —C ₈	1.41127

C ₇ —H ₇	1.08631
C ₂ —C ₁	1.47416
C ₈ —H ₈	1.08493
C ₄ —H _{4A}	1.09193
C ₄ —H _{4B}	1.09565
C ₄ —H _{4C}	1.09563

Tableau V. 10: Les paramètres de la structure C₉H₇NO₂S : les angles de liaison calculées par la B3LYP/ DGDZVP.

C ₉ H ₇ NO ₂ S	B3LYP/DGDZVP.
Angles de liaison	Valeurs (Å)
C ₉ —S ₁ —C ₆	91.21975
C ₁ —O ₁ —N ₁	109.98567
C ₃ —N ₁ —O ₂	107.88512
C ₂ —C ₅ —C ₆	132.92774
C ₂ —C ₅ —H ₅	115.11437
C ₆ —C ₅ —H ₅	111.95789
N ₁ —C ₃ —C ₂	112.01425
N ₁ —C ₃ —C ₄	120.10593
C ₂ —C ₃ —C ₄	127.87982
C ₇ —C ₆ —C ₅	121.91455
C ₇ —C ₆ —S ₁	110.02749
C ₅ —C ₆ —S ₁	128.05795
C ₈ —C ₉ —S ₁	113.22609
C ₈ —C ₉ —H ₉	124.03525
S ₁ —C ₉ —H ₉	119.47546
C ₆ —C ₇ —C ₈	113.84652
C ₆ —C ₇ —H ₇	122.11823
C ₈ —C ₇ —H ₇	124.03525
C ₅ —C ₂ —C ₃	126.64804
C ₅ —C ₂ —C ₁	129.58455
C ₃ —C ₂ —C ₁	103.76740
C ₉ —C ₈ —C ₇	111.68015

C ₉ —C ₈ —H ₈	123.78359
C ₇ —C ₈ —H ₈	124.53627
O ₁ —C ₁ —O ₂	122.21888
O ₁ —C ₁ —C ₂	106.34756
O ₂ —C ₁ —C ₂	131.43356
C ₃ —C ₄ —H _{4A}	109.75468
C ₃ —C ₄ —H _{4B}	110.92722
H _{4A} —C ₄ —H _{4B}	108.65428
C ₃ —C ₄ —H _{4C}	110.92143
H _{4A} —C ₄ —H _{4C}	108.65319
H _{4B} —C ₄ —H _{4C}	107.85826

Tableau V. 11: Les paramètres de la structure C₉H₇NO₂S : les angles de torsions calculées par la B3LYP/ DGDZVP.

C ₉ H ₇ NO ₂ S	B3lyp/DGDZVP.
Angles de torsion	Valeurs (Å)
C ₁ —O ₁ —N ₁ —C ₃	-0.00151
C ₂ —C ₅ —C ₆ —C ₇	-179.99751
C ₂ —C ₅ —C ₆ —S ₁	0.00461
C ₉ —S ₁ —C ₆ —C ₇	0.00282
C ₉ —S ₁ —C ₆ —C ₅	-179.99909
C ₆ —S ₁ —C ₉ —C ₈	-0.00273
C ₅ —C ₆ —C ₇ —C ₈	179.99945
S ₁ —C ₆ —C ₇ —C ₈	-0.00232
C ₆ —C ₅ —C ₂ —C ₃	179.98942
C ₆ —C ₅ —C ₂ —C ₁	0.01736
N ₁ —C ₃ —C ₂ —C ₅	-179.97764
C ₄ —C ₃ —C ₂ —C ₅	0.03443
N ₁ —C ₃ —C ₂ —C ₁	0.00000
C ₄ —C ₃ —C ₂ —C ₁	-179.98774
S ₁ —C ₉ —C ₈ —C ₇	0.00189
C ₆ —C ₇ —C ₈ —C ₉	0.00034
N ₁ —O ₁ —C ₁ —O ₂	-179.9985

$N_1—O_1—C_1—C_2$	0.00158
$C_5—C_2—C_1—O_1$	179.97584
$C_3—C_2—C_1—O_1$	-0.00108
$C_5—C_2—C_1—O_2$	-0.02404
$C_3—C_2—C_1—O_2$	179.99904

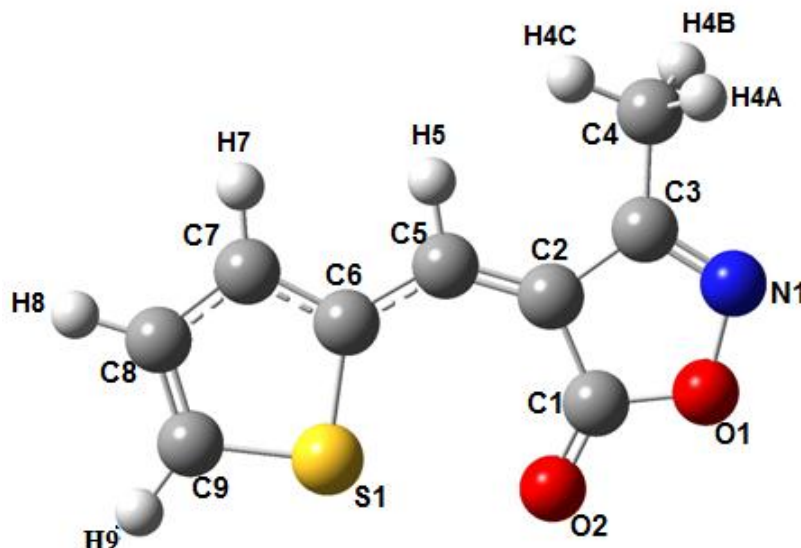


Figure V.6 : Conformation moléculaire de la molécule $C_9H_7NO_2S$ (symétrie C_1) obtenue à partir de la combinaison B3LYP/DGDZVP

L'analyse des résultats calculés à partir de la mécanique quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) par la combinaison B3LYP/DGDZVP à 0 K, par rapport aux longueurs de liaison trouvées par la diffraction des rayons X à 301K, montrent qu'ils sont proches avec ± 0.01 Å exceptées 0.16 Å pour la liaison $O_2—C_1$ et 0.02 Å pour $S_1—C_9$.

L'exploitation des résultats des paramètres des angles de liaison calculés par la B3LYP/DGDZVP montre que les valeurs calculées sont proches de ceux trouvés par la diffraction des rayons X avec des écarts de $\pm 1^\circ$. Une différence est quand même observée pour les angles : $S_1—C_9—H_9$ (3.92°), $C_6—C_5—H_5$ (1.74°) et $C_2—C_5—H_5$ (1.41°)

V.3.2. Comparaison des résultats calculés à partir de la DFT de la conformation moléculaire avec les résultats expérimentaux de la diffraction des rayons X ($C_9H_7NO_2S$).

Pour étudier le taux de concordance entre les valeurs calculées par la théorie de la mécanique quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et les valeurs

calculées expérimentalement par la diffraction des rayons X à 301K, on doit estimer l'accord relative entre ces deux méthodes de calcul. L'accord entre les valeurs obtenues expérimentalement (angles et longueurs de liaison) et celles calculées par la DFT sont résumées aux tableaux V.11, V12, V.13)

Les tableaux (V.12), (V.13) et la figure (V.7) illustrent les accords entre les valeurs obtenues expérimentalement (angles et longueurs de liaison) et celles calculées par la DFT

A partir du tableau V.12, on note un bon accord des résultats théoriques des longueurs de liaison Car- Car. Un écart est remarqué pour les liaisons C₉-C₈ avec 1.97%, S₁-C₉ avec 1.47%, S₁-C₆ avec 1.98% et pour N₁-C₃ avec 1.48%. Un bon accord 0.34% est noté pour la liaison O₁-N₁. Les longueurs de liaison autres que les liaisons des atomes d'hydrogènes ne sont pas prises en compte car les positions sont introduites géométriquement et affinés par riding. Les écarts trouvés peuvent être attribués aux interactions intermoléculaires dans le champ cristallin.

Concernant les angles de liaison l'accord moyen entre les résultats calculés par la DFT et la diffraction des rayons X est d'ordre de **0.6 %** par rapport à l'expérience en sachant que les longueurs de liaisons des atomes d'hydrogènes du méthyle C₄H₃ ne sont pas prises en compte. On remarque que le plus grand accord moyen trouvé est de l'ordre de **3.18%** pour l'angle exocyclique S₁ - C₉ - H₉ et **1.53%** pour C₆ - C₅ - H₅.

Tableau V. 12 : Accord des longueurs de liaison calculées à partir de la DFT B3lyp/DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 301K de la molécule C₉H₇NO₂S.

Longueur de liaison (Å)	Théoriques (B3LYP, DGDZVP)	Expérimentales	ACC(%)
S ₁ —C ₉	1.71997	1.695 (3)	1.47
S ₁ —C ₆	1.75916	1.725 (2)	1.98
O ₂ —C ₁	1.37723	1.365 (4)	0.89
O ₁ —N ₁	1.43198	1.437 (4)	0.34
O ₁ —C ₁	1.21594	1.210 (4)	0.49
N ₁ —C ₃	1.29899	1.280 (4)	1.48
C ₅ —C ₂	1.36711	1.354 (3)	0.96
C ₅ —C ₆	1.43266	1.427 (3)	0.39

C ₃ —C ₂	1.45218	1.444 (4)	0.56
C ₃ —C ₄	1.49804	1.487 (4)	0.74
C ₆ —C ₇	1.39737	1.399 (3)	0.11
C ₉ —C ₈	1.38078	1.354 (5)	1.97
C ₇ —C ₈	1.41127	1.400 (4)	0.80
C ₂ —C ₁	1.47416	1.460 (4)	0.96
Accord moyen			0.93

Tableau V. 13 : Accord entre les valeurs des angles de liaison calculées à partir de la DFT B3LYP/ DGDZVP et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 301K du C₉H₇NO₂S.

Angles de liaison (Å)	Théoriques (B3LYP, DGDZVP)	Expérimentales	ACC(%)
C ₉ —S ₁ —C ₆	91.21975	91.80 (14)	0.63
C ₁ —O ₁ —N ₁	109.98567	109.8 (2)	0.16
C ₃ —N ₁ —O ₂	107.88512	107.3 (2)	0.54
C ₂ —C ₅ —C ₆	132.92774	132.6 (2)	0.24
C ₂ —C ₅ —H ₅	115.11437	113.7	1.24
C ₆ —C ₅ —H ₅	111.95789	113.7	1.53
N ₁ —C ₃ —C ₂	112.01425	112.8 (3)	0.69
N ₁ —C ₃ —C ₄	120.10593	120.2 (3)	0.07
C ₂ —C ₃ —C ₄	127.87982	127.0 (3)	0.69
C ₇ —C ₆ —C ₅	121.91455	122.3 (2)	0.31
C ₇ —C ₆ —S ₁	110.02749	109.93 (19)	0.08
C ₅ —C ₆ —S ₁	128.05795	127.71 (18)	0.27
C ₈ —C ₉ —S ₁	113.22609	113.2 (2)	0.02
C ₈ —C ₉ —H ₉	124.03525	123.4	0.51
S ₁ —C ₉ —H ₉	119.47546	123.4	3.18
C ₆ —C ₇ —C ₈	113.84652	112.8 (3)	0.93
C ₆ —C ₇ —H ₇	122.11823	123.6	1.19
C ₈ —C ₇ —H ₇	124.03525	123.6	0.35
C ₅ —C ₂ —C ₃	126.64804	126.2 (2)	0.35
C ₅ —C ₂ —C ₁	129.58455	130.3 (2)	0.54

$C_3-C_2-C_1$	103.76740	103.5 (2)	0.25
$C_9-C_8-C_7$	111.68015	112.3 (3)	0.55
$C_9-C_8-H_8$	123.78359	123.9	0.09
$C_7-C_8-H_8$	124.53627	123.9	0.67
$O_1-C_1-O_2$	122.21888	121.1 (3)	0.92
$O_1-C_1-C_2$	106.34756	106.6 (2)	0.23
$O_2-C_1-C_2$	131.43356	132.2 (3)	0.57
Accord moyen			0.6

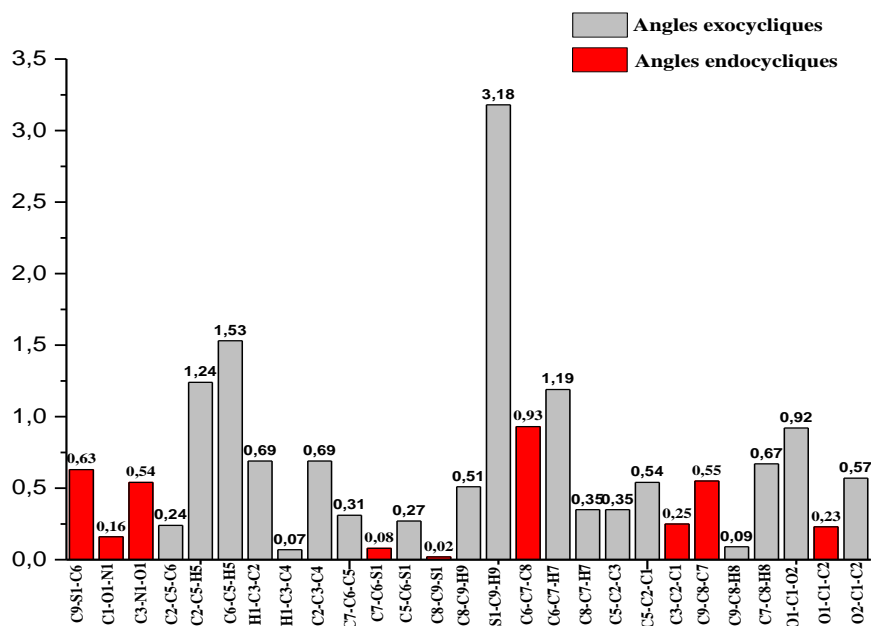
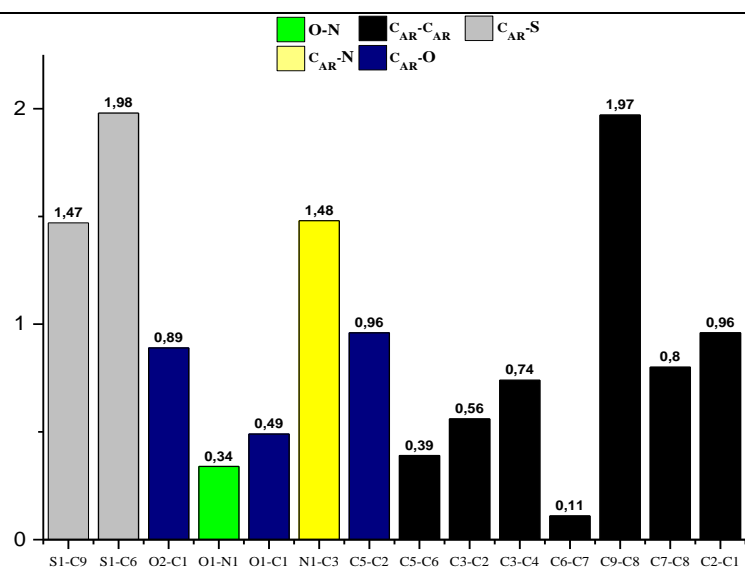


Figure V.7 : Histogramme des valeurs absolues des erreurs relatives entre les résultats expérimentaux et théoriques pour les longueurs de liaison et les angles de liaison du $C_9H_7NO_2S$

Etude de corrélation

Pour une meilleur comparaison entre les résultats théoriques (DFT) et expérimentaux, une étude de corrélation entre les deux méthodes s'impose dans cette partie.

Les figures (V.8, V.9) représentent les courbes de corrélation linéaire entre les résultats expérimentaux et théoriques pour les longueurs de liaison, les angles de liaison ; respectivement, sachant que les courbes sont faites par la méthode des moindres carrés. On constate qu'il y a une bonne correspondance entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales pour les longueurs de liaison avec un coefficient de corrélation égalant $R^2 = 0.995$ (courbe en bleu). Néanmoins le coefficient de corrélation pour les angles de liaison est $R^2 = 0.987$ (courbe en marron).

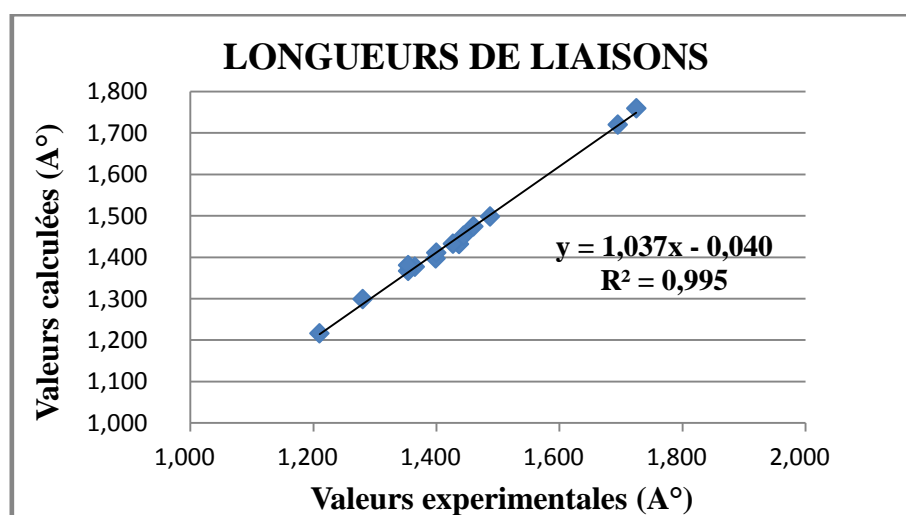


Figure V.8: Courbe de corrélation R^2 des longueurs de liaisons du $C_9H_7NO_2S$

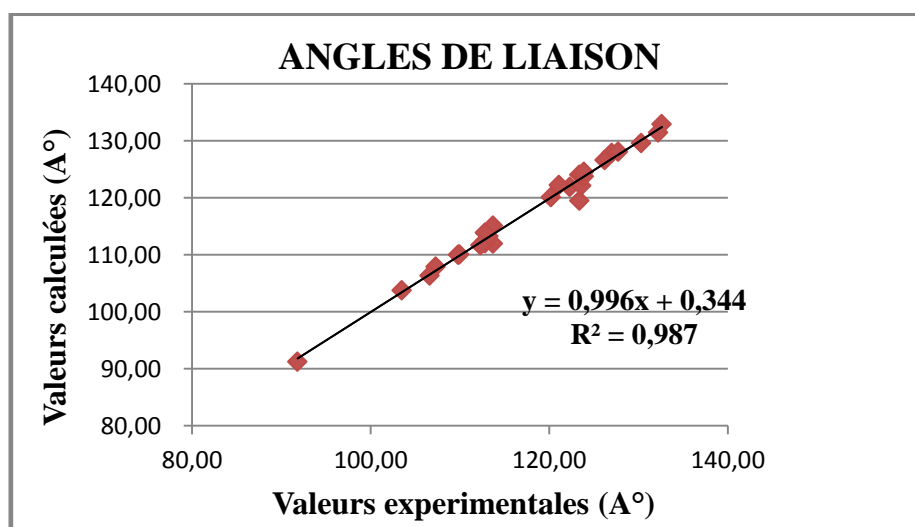


Figure V.9: Courbe de corrélation R^2 des angles de liaisons du $C_9H_7NO_2S$

V.3.3. Détermination des modes internes de la spectroscopie infrarouge

Nous présentons dans cette partie les résultats de calcul spectroscopique obtenus après optimisation géométrique en s'aidant de la chaîne de programme gaussian09. En utilisant la fonctionnelle et les jeux de base B3LYP/ DGDZVP, ces calculs ont mené à une conformation stable avec une énergie minimale de $E = -950.53680939$ ev et une symétrie C_1 pour le produit $C_9H_7NO_2S$.

Les calculs théoriques de ces fréquences ont été faits après optimisation de la molécule. Les modes normaux sont décrits par la représentation ($3N-6 = 54$) en concordance avec la symétrie C_1 .

Les valeurs des fréquences extraites de spectre expérimental IR sont très voisines de celles trouvées par les calculs. Les écarts trouvés à partir de l'expérience de quelques cm^{-1} sont acceptables comparés à ce qui est généralement admis dans la littérature.

Les bandes supérieures à 3000 cm^{-1} observées en IR sont assez larges, car les mesures sont effectuées à la température ambiante, et elle montre bien des bandes intenses.

La Figures V.10 représente les spectres IR expérimentaux et théoriques obtenus à partir de la mécanique quantique à l'aide de logiciel Gaussian 09 par la B3LYP/DGDZVP.

Le tableau V.14 résume les modes actifs en IR avec l'assignement de chaque mouvement de vibration correspondant à chaque fréquence du $C_9H_7NO_2S$, avec une comparaison entre les fréquences calculées à partir de la DFT et les résultats expérimentaux observés en IR. L'assignement est fait en s'aidant du logiciel GAUSVIEW

Tableau V.14: Comparaison entre les fréquences calculées à partir de la DFT et les résultats expérimentaux observés en IR de $C_9H_7NO_2S$ avec les attributions des modes normaux de la molécule

Fréquence IR théorique	Fréquence IR expérimentale	Mode de vibration
255.45		(C S) _{ring} bending δ (C S) _{ring} + (C-N) _{ring} bending δ (CN) _{ring}
375.59		(C S) _{ring} bending δ (C S) _{ring} + (C-N) _{ring} bending δ (CN) _{ring}
522.90		(C-N) _{ring} wagging π (CN)
618.52	609	C-H wagging π (CH ₃)
636.45		C- S wagging π (CS)+ (C-N) _{ring} twisting τ (CN) _{ring}
664.39		C-S twisting τ (CS) _{ring} + (C-N) _{ring} wagging π (CN) _{ring}

755.15	757	(C-S) _{ring} bending $\delta(\text{CS})_{\text{ring}^+}$ + C-N wagging $\pi(\text{CN})_{\text{ring}}$
762.75		(C-S) _{ring} wagging $\pi(\text{CS})_{\text{ring}^+}$ + C-N bending $\delta(\text{CN})_{\text{ring}}$
814.84		(C-S) _{ring} bending $\delta(\text{CS})_{\text{ring}^+}$ (C-N) _{ring} bending $\delta(\text{CN})_{\text{ring}}$
873.02	881	C-S wagging $\pi(\text{CS})_{\text{ring}}$
910.13		C-O wagging $\pi(\text{CN})_{\text{ring}}$
1014.60		C-CH ₃ wagging $\pi(\text{CCH}_3)$
1044.93		(C-N) _{ring} bending $\delta(\text{CN})_{\text{ring}}$ + C-CH ₃ bending $\delta(\text{CCH}_3)$
1085.76	1088	(C-S) _{ring} bending $\delta(\text{CS})_{\text{ring}}$
1152.30		(C-S) _{ring} bending $\delta(\text{CS})_{\text{ring}}$ + C-O bending $\delta(\text{CN})_{\text{ring}^+}$ CH ₃ wagging $\pi(\text{CH}_3)$
1235.08	1248	(C-S) _{ring} wagging $\pi(\text{CS})_{\text{ring}}$
1340.48	1360	(C-S) _{ring} wagging $\pi(\text{CS})_{\text{ring}}$ + C-CH ₃ wagging $\pi(\text{CCH}_3)$
1443.43		CH ₃ bending $\delta(\text{CH}_3)$
1463.02		(C-S) _{ring} bending $\delta(\text{CS})_{\text{ring}}$
1498.39	1484	CH ₃ bending $\delta(\text{CH}_3)$
1541.70	1585	(C-S) _{ring} bending $\delta(\text{CS})_{\text{ring}}$
1631.14		C-N stretching $\nu(\text{CN})_{\text{ring}^+}$ C-CH ₃ wagging $\pi(\text{CCH}_3)$
1661.02		(C-N) _{ring} stretching $\nu(\text{CN})_{\text{ring}}$
1805.74	1738	C-O stretching $\nu(\text{CN})_{\text{ring}}$
3046.11	3069	CH ₃ stretching $\nu(\text{CH}_3)$
3155.50		CH stretching $\nu(\text{CH})$
3161.89		CH ₃ stretching $\nu(\text{CH}_3)$
3233.65		CH stretching $\nu(\text{CH})$
3256.70		CH stretching $\nu(\text{CH})$

Mouvement des cycles

Les modes normaux et les modes de réseau sont généralement indiscernables dans la gamme de fréquence 50 cm⁻¹ à 200 cm⁻¹.

Les fréquences allant de 1631.14cm⁻¹ jusqu'à 1805.74cm⁻¹ sont caractérisées par un mouvement d'élongation des atomes des cycles thiophène et isoxazole.

Un mouvement de cisaillement dans le plan (bending) apparaît dans les fréquences allant de 255.45 cm^{-1} , 375.59 cm^{-1} , 522.90 cm^{-1} , 755.15 cm^{-1} , 814.84 cm^{-1} , 1044.93 cm^{-1} , 1085.76 cm^{-1} , 1152.30 cm^{-1}

Les mouvements hors du plan tels que le balancement et la torsion (wagging, twisting) sont respectivement trouvés dans les fréquences suivantes : 522.90 cm^{-1} 755.15 cm^{-1} 762.75 cm^{-1} 762.75 cm^{-1} 873.02 cm^{-1} 910.13 cm^{-1} et 1014.60 cm^{-1}

Mouvement du méthyle

Dans les fréquences IR, le méthyle présente deux mouvements de cisaillement (bending) autour des fréquences 1443.43 cm^{-1} et 1498.39 cm^{-1} , un mouvement stretching à 3046.11 cm^{-1} et de balancement (wagging) hors du plan trouvé autour 1152.30 cm^{-1}

Mouvement du C-CH₃

La liaison C-CH₃ présente deux mouvements de balancement (wagging) situé dans les raies $1014.60 - 1631.14\text{ cm}^{-1}$ et un mouvement de bending à la fréquence IR 1044.93 cm^{-1} .

Mouvement du C-N et C-S

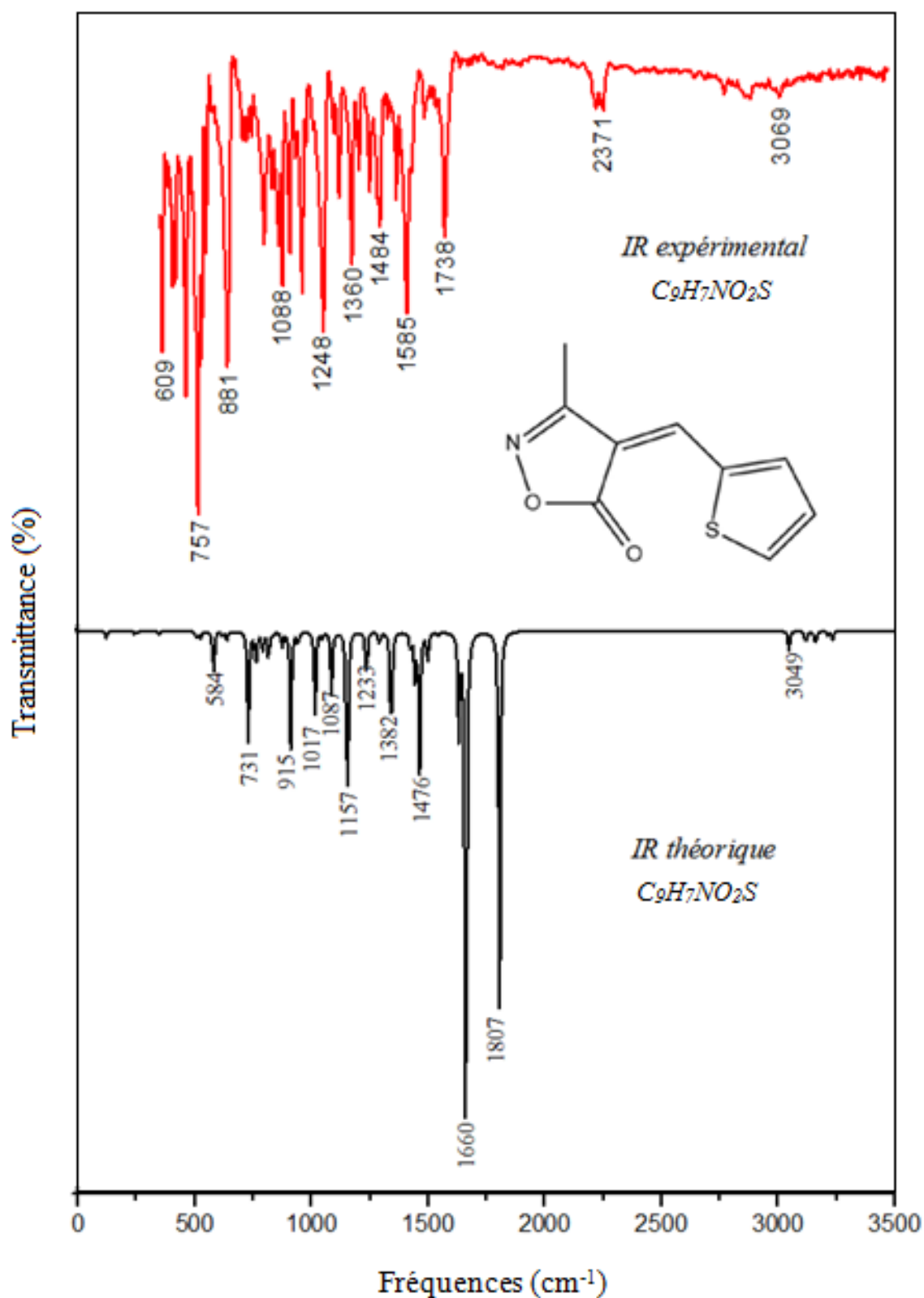
Un mouvement d'élongation (stretching) de la liaison C-N est trouvé autour de la fréquence IR 1631.14 cm^{-1} . Le mouvement de balancement (wagging) hors du plan est trouvé à une fréquence de 762.75 cm^{-1} et mouvement de cisaillement (bending) à 55.15 cm^{-1}

Le mouvement de balancement (wagging) hors du plan de la liaison C-S est trouvé autour 873.02 cm^{-1} et 636.45 cm^{-1} . Un mouvement de torsion hors du plan (twisting) est observé à 664.39 cm^{-1}

Mouvement du C-H et C-O

Nous avons remarqué un mouvement d'élongation (stretching) de la liaison C-O situé à 1805.75 cm^{-1} , un autre mouvement de balancement (wagging) hors du plan est trouvé à une fréquence de 618.52 cm^{-1} et 910.13 cm^{-1} , aussi un mouvement de cisaillement (bending) à 1152.30 cm^{-1}

Trois types de mouvements d'élongation (stretching) de la liaison C-H sont situés dans les raies 3155.50 cm^{-1} - 3233.65 cm^{-1} - 3256.70 cm^{-1}



Figures V.10 : Comparaison du spectre IR expérimental du $C_9H_7NO_2S$ avec le spectre calculé à partir de la DFT : (en rouge) spectre observé à 293 K, (noir) spectre calculé avec B3LYP/DGDZVP.

Références

- [1]M. J. Frisch & al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004
- [2]W. Gaussview, AE. Frisch, A.B. Nielsen, A.J. Holder, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburg, PA 15106, USA, 2001.
- [3]K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople, "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 20. Basis set for correlated wave-functions," J. Chem. Phys., 72 650-54, 1980.
- [4]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., Vol. 70, pp. 560-71.1992
- [5]J. W. Ochterski, Thermochemistry in Gaussian.Gaussian, 2000. Hyperlink: http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo/thermo.pdf, accessed in may 2013
- [6]G. Te Velte, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. Van Gisbergen, J. G. Snijders et T. Ziegler, J. Comp. Chem. 22, 931. 2001.
- [7] Y. Morino, T. Shimanouchi, Pure Appl. Chem. 50 -1707. 1978.
- [8]Meirovitch, Elements of vibration analysis, 2^e éd. Mac Graw Hill, 1986.
- [9]M. Hesse. H. Meier. B. Zeeh. Méthodes spectroscopiques pour la chimie organique. Masson. Paris, 1997.
- [10]J. M. Hollas. Spectroscopie. Dunod. Paris, 2003.



CHAPITRE VI

LES ACTIVITES BIOLOGIQUES

VI.1.Introduction

L'activité biologique décrit les effets bénéfiques ou indésirables d'un médicament sur la matière vivante. Dans ce cas, on considère un matériau comme bioactif s'il a une interaction ou un effet sur un tissu cellulaire quelconque du corps humain.

L'objectif principal de ce travail est de trouver les activités biologiques des deux produits : (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one et (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol-5(4H) -one ainsi que leurs d'applications. L'étude de docking moléculaire est établie sur la molécule du CHMA relaxée à l'aide du programme Autodock vina.

VI.2. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante et anti-tumorale du (Z) – 4 - (2 - methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol-5 (4H) - one. (C₁₇H₁₃NO₃).

VI.2.1. Méthode

L'analyse du docking moléculaire (amarrage moléculaire) est une méthode fiable pour l'évaluation de l'affinité de liaison et la prédiction des interactions intermoléculaires de nouveaux composés contenant des récepteurs potentiels [1, 2] ainsi que 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).

Pour atteindre nos objectifs nous avons besoin d'un programme de docking moléculaire, il s'agit du logiciel qui simule les interactions entre une protéine et un ligand. Les ligands sont des molécules qui sont capables de se loger dans le site actif de l'enzyme, et cela dit que la structure tridimensionnelle de l'enzyme. Il existe plusieurs structures tridimensionnelles dans la Protéine Data Bank (PDB) [3], dont environ la moitié sous forme de complexes. Après avoir obtenu ces composés protéine/ligand nous devons impérativement faire appel au programme de docking moléculaire. Lors du docking moléculaire, le programme autodock vina4.2 [4] tient compte de la flexibilité conformationnelle du ligand, le niveau ou le type d'interaction entre la protéine et son ligand et enfin la fonction de score utilisée pour classer les solutions ou les résultats de docking par évaluation de leur énergie d'interaction.

Le docking moléculaire est subdivisé en trois étapes :

- caractérisation du site actif
- positionnement du ligand dans le site actif
- évaluation des interactions entre la protéine et le ligand

Une fois que le complexe est formé nous effectuerons un calcul de mécanique et dynamique moléculaire pour chercher la conformation la plus stable sachant que le meilleur résultat du docking est la conformation avec une faible énergie, et enfin l'analyse des résultats.

Les dérivés de l'isoxazole ont été largement étudiés dans différents domaines de la chimie, y compris les industries chimiques et pharmaceutiques. Les produits hétérocycliques sont susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés biologiques, relatives au traitement de la malaria [5], des maladies cardiovasculaires [6], antifongiques [7], antibiotiques [8], anti-tumorales [9], antimicrobiennes[10].

Dans notre travail de recherche, nous nous intéressons entre autre à l'étude de l'activité antioxydante et anti tumorale du produit (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) - one.

VI.2.2. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) - 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one.

Les antioxydants sont des molécules capables de ralentir ou d'empêcher l'oxydation d'autres substances chimiques à leur contact, naturellement présentes dans de nombreux aliments. Pour étudier la capacité antioxydante du $C_{17}H_{13}NO_3$, on doit suivre les étapes suivantes pour un calcul théorique de la modélisation moléculaire :

VI.2.2.1. Préparation du complexe protéine / ligand :

Les protéines sont des molécules que l'on retrouve dans l'ensemble des cellules vivantes. Celles-ci, constituées de chaînes d'acides aminés assurent de multiples rôles dans l'activité et le développement des cellules.

La protéine est téléchargée à partir de la base de données Protéine Data Bank où son identification est ID : 6m30 (Crystal structure of a mutant Staphylococcus equorum manganese superoxide dismutase N73F), après le téléchargement de la protéine, il faut éliminer les molécules d'eau pour ne pas gêner l'interaction protéine /ligand. La figure VI.1

présente La structure de la Protéine ID : 6m30 et le tableau VI.1 présente les propriétés cristallographiques de la Protéine ID : 6m30.

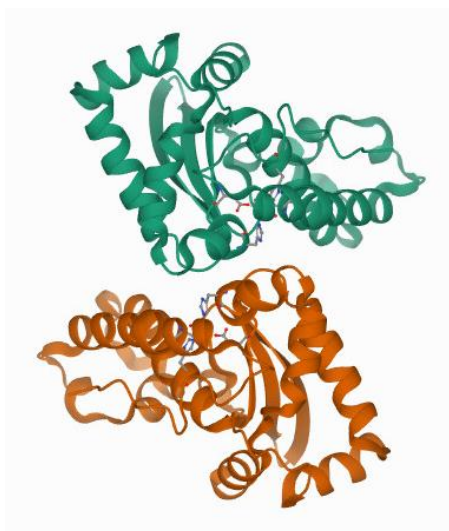


Figure VI.1 : Structure de la Protéine ID : 6m30.

Tableau VI.1 : Données cristallographiques de la protéine ID : 6m30

Protéine	Classification	Chaîne	Résolution (A°)	Longueur (A°)	Angle(°)
Superoxide dismutase ProteinID PDB : 6m30	Oxidoreductase	A B C D E F	1.74	a = 69.123 b = 132.504 c = 80.507	$\alpha = 90$ $\beta = 110.67$ $\gamma = 90$

Le ligand est une petite molécule qui se lie à un site actif ou le site actif est la zone de protéine active qui interagisse physiquement avec le ligand pour la formation de composé docking. Le calcul théorique de la conformation moléculaire obtenue par le Gaussian 09 (DFT) de la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$ permet de choisir la molécule la plus stable.

Après la préparation du complexe ligand / protéine, un calcul de docking moléculaire est lancé à l'aide du logiciel Autodock vina 4.2 [4].

VI.2.2.2. Résultats et discussion

Pour obtenir de meilleurs sites de liaison, on a opté dans le calcul pour huit configurations possibles de complexe $C_{17}H_{13}NO_3/6m30$. Les énergies de formation et les constantes d'inhibition du complexe $C_{17}H_{13}NO_3/6m30$ sont rassemblés dans le tableau VI.2.

Tableau VI.2 : Résultats du docking moléculaire du complexe $C_{17}H_{13}NO_3/6m30$.

Configuration	ΔG	Ki
	Energie de formation (Kcal/mol)	Constante d'inhibition (μM)
1	-7.1	1.79
2	-7.0	22.98
3	-7.0	3.06
4	-6.9	2.04
5	-6.8	22.72
6	-6.7	24.68
7	-6.7	2.58
8	-6.6	22.95

A partir des résultats présentés dans le tableau VI.2, la première configuration indique une bonne affinité de liaison du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ avec l'enzyme 6m30 avec une énergie de formation minimale de $\Delta G = -7.1$ Kcal/mol et une constante d'inhibition de $K_i = 1.79 \mu M$. Ces résultats montrent que le composé a établi une bonne interaction avec les acides aminés de l'enzyme dans le site actif, ce qui résulte la formation d'un complexe fort.

Comme il est montré à partir des résultats précédents que la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$ montre une bonne activité antioxydante, il serait donc avantageux de comparer les interactions intermoléculaires avec les atomes d'hydrogène et les acides aminés. Comme le montre la figure VI.2 le composé $C_{17}H_{13}NO_3$ a effectué deux interactions de type liaison hydrogène avec ASN148 et PRO144, ainsi que trois interactions de type Pi-anion que fait le cycle benzène avec trois acides aminés ASP61, ASP147 et GLU152, deux interactions de type Pi-alkyl avec les deux acides VAL144 et PRO149, et une seule liaison de type Pi-sigma avec l'acide aminé THR143. Ces résultats prouvent des capacités antioxydantes importantes de la molécule étudiée, qui peut être envisagée en tant qu'agents antioxydants possibles dans l'industrie pharmaceutique.

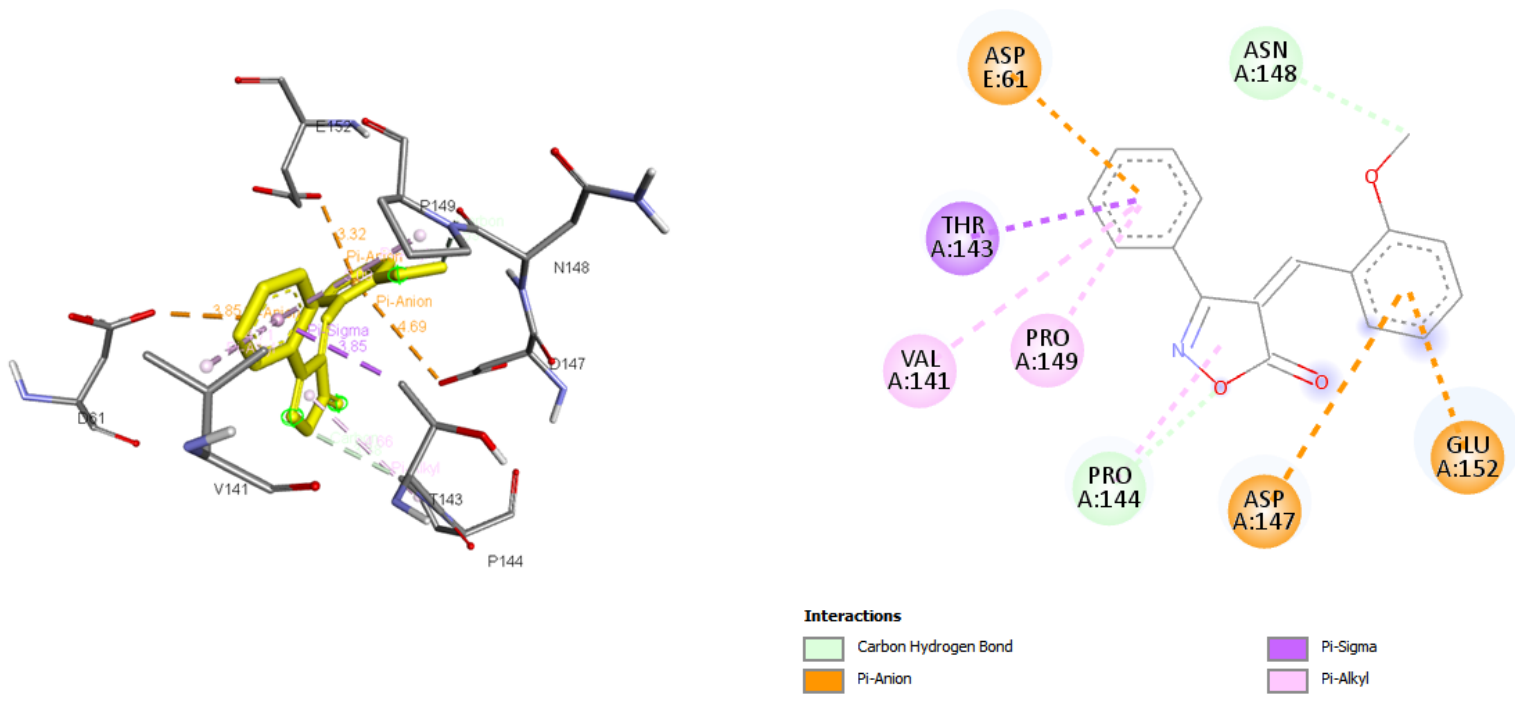


Figure VI.2 : Illustration des interactions entre la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$ et les acides aminés du site actif de l'oxydant PDB : 6m30

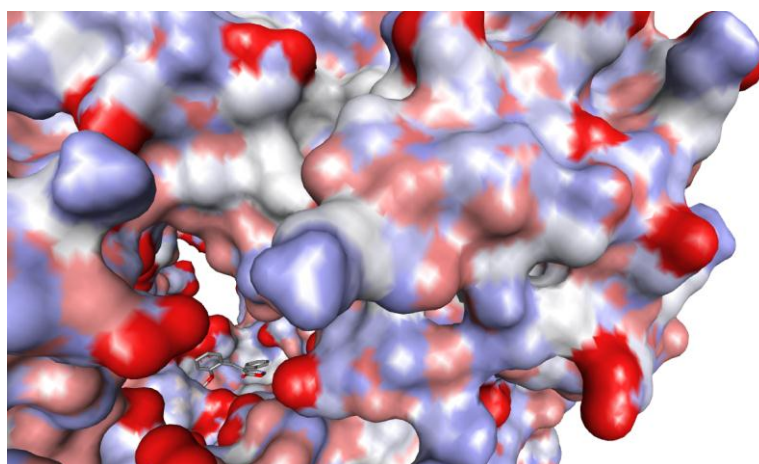


Figure VI.3 : La position du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ dans le site actif de l'oxydant PDB : 6m30

VI.2.3. Docking moléculaire pour l'activité anti - tumorale du (Z) - 4 - (2 methoxybenzylidene) 3 - phenylisoxazol5 (4H) - one.

L'immunothérapie anti tumorale a pour but d'exploiter les mécanismes naturels de défense de l'organisme, les booster ou les modifier afin de permettre au système immunitaire du patient de reconnaître et contrôler les cellules malignes. Pour mieux comprendre ce

phénomène, et ainsi prévenir le développement de tumeurs, les équipes de recherche se sont intéressées à une famille de protéines, c'est-à-dire de molécules biologiques présentes dans le corps humain, particulièrement impliquées dans le processus de l'apoptose : **les protéines Bcl-2.** [11.12]

L'objectif du présent travail est l'étude des effets de l'interaction d'un enzyme anti-tumorale au niveau cellulaire avec les inhibiteurs du ligand.

VI.2.3.1. Préparation des molécules protéine/ligand

Pour étudier l'affinité anti-tumorale de la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$, nous avons adopté un calcul théorique de docking moléculaire afin de déterminer les affinités et de mettre en évidence les liaisons hydrogènes impliquées dans la formation du complexe ligand-protéine.

La protéine choisie est téléchargée à partir de la base de données Protéine Data Bank où son identification est ID : 5TSW (Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha)), facteur alpha de nécrose (TNF) est une molécule de protéine de cytokine de la tumeur, elle est importante pour la résistance aux infections et aux cancers [13]. Afin de réaliser correctement notre calcul théorique de docking moléculaire, nous avons éliminé les molécules d'eau.

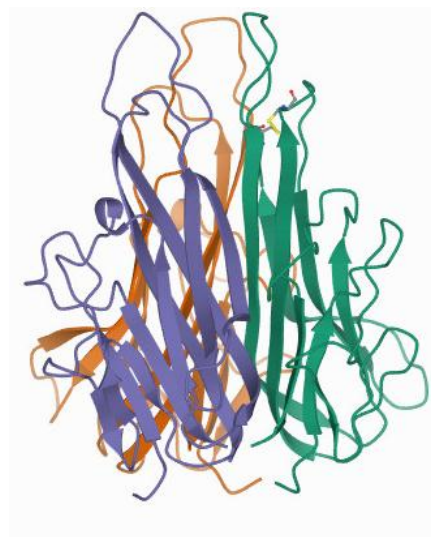


Figure VI.4 : Structure de la Protéine ID : 5TSW. Protéin Data Bank.

Tableau VI.3. Données cristallographiques de la protéine ID : 5TSW

Protéine	Classification	Chaîne	Résolution (Å°)	Longueur (Å°)	Angle(°)

Protein (Tumor Necrosis Factor-Alpha) Protein ID PDB : 5TSW	Lymphokine	A	2.50	a = 94.17	$\alpha = 90$
		B		b = 94.56	$\beta = 90$
		C		c = 95.89	$\gamma = 90$
		D			
		E			
		F			

Le ligand a été choisi à partir des résultats de calcul de la mécanique quantique réalisés par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour déterminer les conformations moléculaires de la molécule isolée à 0K. Le choix s'est porté sur la géométrie la plus stable pour la molécule $C_{17}H_{13}NO_3$

VI.2.3.2. Résultats et discussion

Pour le calcul théorique de docking moléculaire sur le site actif, on a choisi huit configurations pour rechercher les meilleurs sites de liaison. Les énergies de formation et les constantes d'inhibition du complexe $C_{17}H_{13}NO_3/6m30$ sont illustrées dans le tableau VI.4.

Tableau VI.4 : Résultats du docking moléculaire du complexe $C_{17}H_{13}NO_3/5TSW$

Configuration	ΔG Energie de formation (Kcal/mol)	Ki Constante d'inhibition (μM)
1	-6.3	5.93
2	-6.4	9.16
3	-6.4	8.13
4	-6.5	1.69
5	-6.3	1.73
6	-6.2	9.80
7	-6.0	6.94
8	-6.0	9.73

A partir des résultats présentés dans le tableau VI.4 la quatrième configuration indique une bonne affinité de liaison du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ avec l'enzyme 5TSW avec une énergie de formation minimale de $\Delta G = -6.5$ Kcal/mol et une constante d'inhibition de $K_i = 1.69 \mu M$,

sachant que la constante d'inhibition (K_i) est une mesure du potentiel thérapeutique d'un médicament pour inhiber l'activité d'une enzyme. Ces résultats montrent que le composé a établi une bonne interaction avec les acides aminés de l'enzyme dans le site actif.

L'interaction entre l'enzyme anti tumorale 5TSW et les inhibiteurs du ligand dans le site actif a produit des interactions entre le ligand et les atomes d'hydrogène ainsi qu'avec les acides aminés de l'enzyme. La figure VI.5 présente les interactions d'hydrogène. Dans la figure VI.6 sont rassemblées les distances séparant les acides aminés du site actif et le ligand.

D'après la figure VI.5 on distingue que l'interaction du complexe 5TSW/ $C_{17}H_{13}NO_3$ dans le site actif a produit deux types d'interaction d'hydrogène, cette interaction est créée entre l'atome d'oxygène et l'acide aminé T105 avec une liaison de 3.93 Å et avec un autre acide aminé E104 avec une liaison de 2.54 Å.

Selon les résultats des interactions et les distance séparant les acides aminés illustrés dans la figure VI.6, on constate que la distance la plus courte est celle entre l'acide aminée ARG103 et le radical méthyle CH_3 avec 3.92Å.

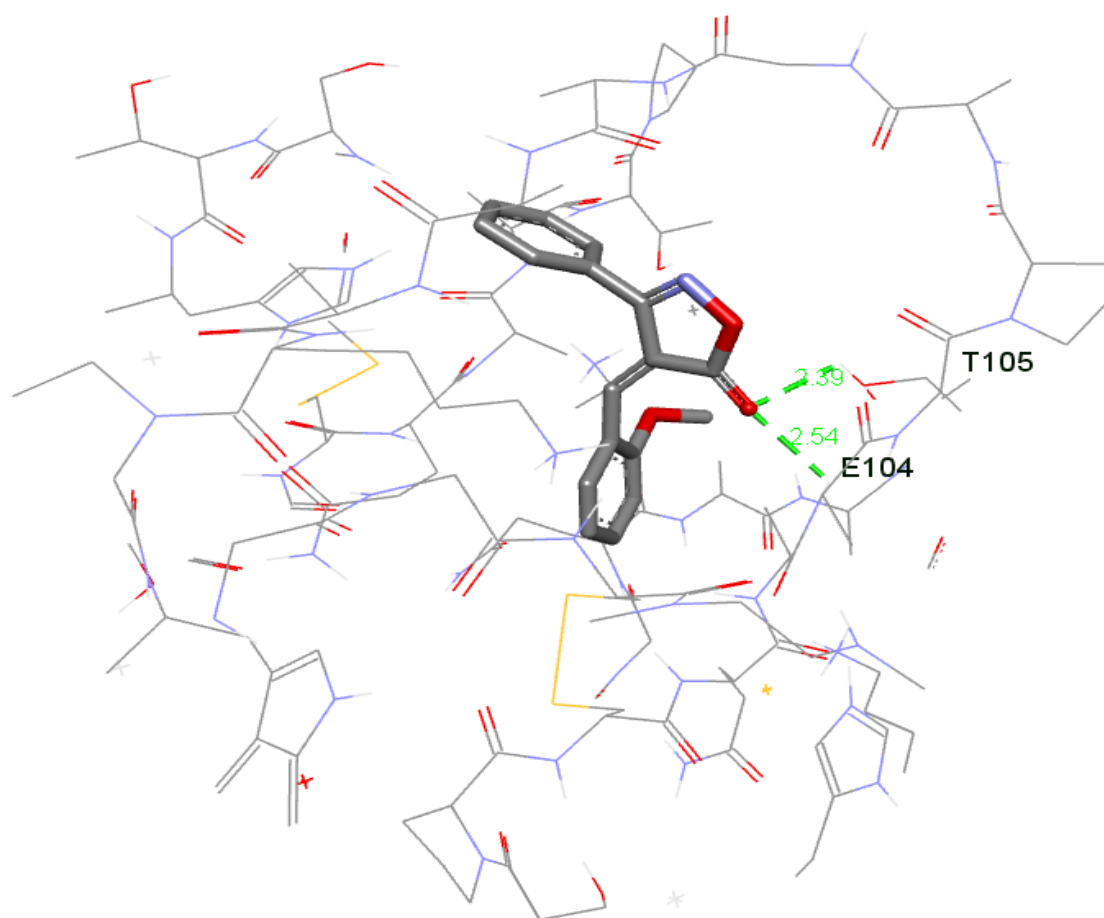


Figure VI.5 : Les interactions d'hydrogène du site actif et le ligand

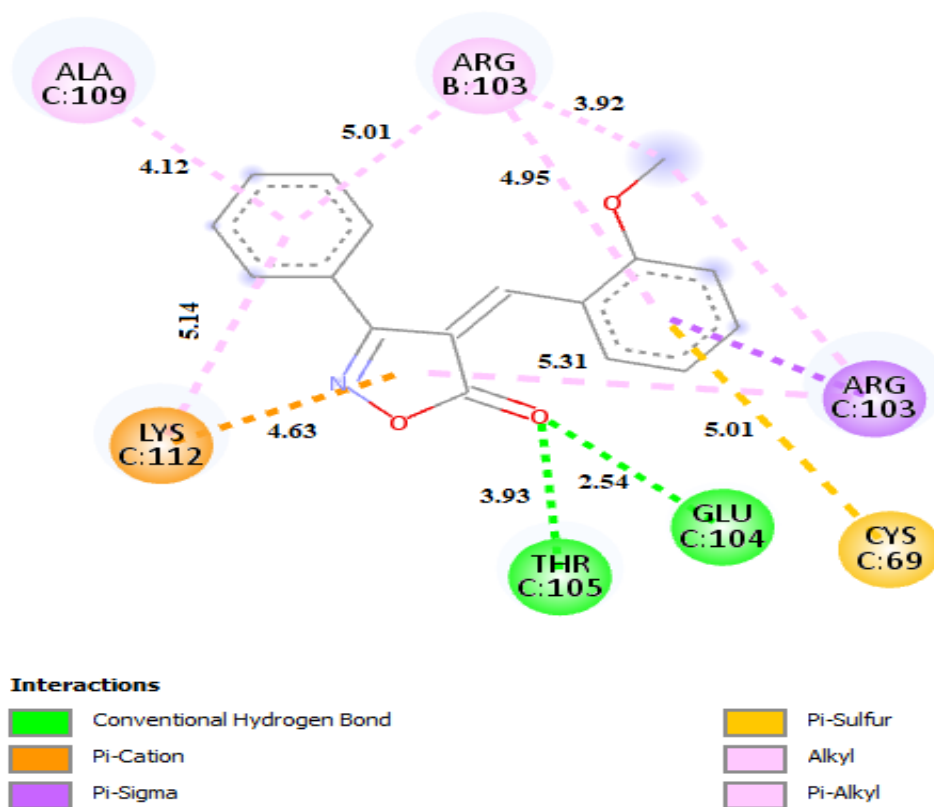


Figure VI.6 : Les distances séparant les acides aminés du site actif et le ligand.

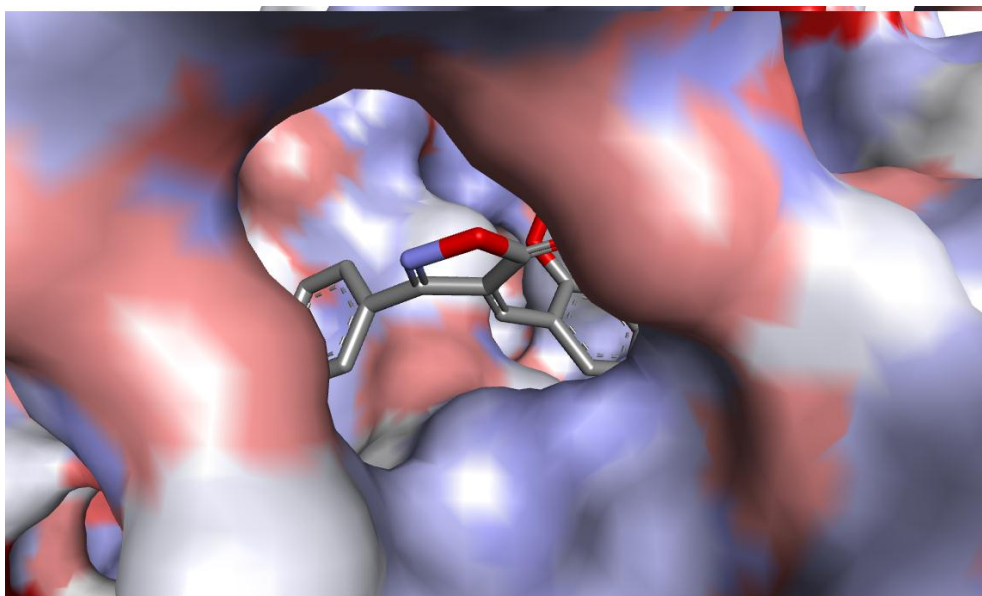


Figure VI.7 : La position du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ dans le site actif de l'enzyme PDB : 5TSW

VI.3. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante et anti-bactérienne (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylméthylidène) isoxazol-5(4H) -one (C₉H₇NO₂S)

VI.3.1. Conception

Le docking moléculaire (amarrage moléculaire) est une technique utile dans la conception de médicaments basée sur la structure, une méthode de calcul utilisée pour prédire l'interaction de deux molécules générant un modèle de liaison. Dans de nombreuses applications de découverte de médicaments, l'amarrage se fait entre une petite molécule et une macromolécule, par exemple l'amarrage protéine-ligand. Plus récemment, l'amarrage est également appliqué pour prédire le mode de liaison entre deux macromolécules, par exemple l'amarrage protéine-protéine.

L'amarrage moléculaire a été effectué par le logiciel Autodock vina 4.2 [4], sa conception est basée tout d'abord par la préparation du ligand et la protéine à l'aide du programme PyMol [14]. Au préalable la protéine est nettoyée en éliminant la molécule complexe liée à des molécules d'eau non essentielles et de tous les hétéroatomes. Après la préparation du récepteur et du ligand, une analyse de l'amarrage moléculaire est effectuée pour évaluer l'interaction de liaison hydrogène et leurs affinités de liaison.

VI.3.2. Docking moléculaire pour l'activité antioxydante du (Z) - 3 - méthyl - 4 - (thiophen - 2 - ylméthylidène) isoxazol-5(4H) - one (C₉H₇NO₂S).

Le choix de l'étude de l'activité antioxydante de la molécule C₉H₇NO₂S est dû au contexte chimique des molécules substituées à base d'isoxazole car le cycle d'isoxazole est un composant de nombreuses molécules naturelles et médicinales actives qui présentent des activités biologiques intéressantes [15].

VI.3.2.1. Préparation du complexe protéine / ligand :

La protéine choisie pour cette étude est PDBID : 6onz, le téléchargement de la protéine est fait à partir de la base de données Protein Data Bank (figure VI.8). Toutes les données cristallographiques de la protéine sont illustrées dans le tableau VI.5.

Pour **le ligand**, on a choisi l'optimisation la plus stable car le calcul théorique de la conformation moléculaire obtenue par le Gaussian 09 (DFT) de la molécule C₉H₇NO₂S a montré un bon accord avec l'expérience.

Après la préparation du complexe ligand / protéine, un calcul de docking moléculaire est lancé à l'aide du logiciel Autodock vina 4.2 [4].

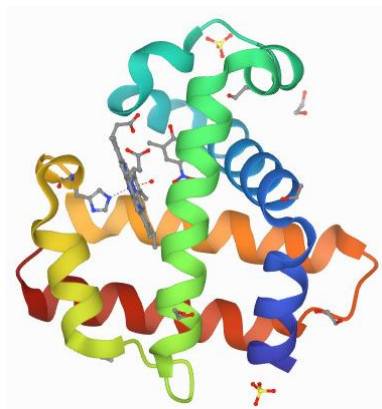


Figure VI.8 : Structure de la Protéine ID : 6onz

Tableau VI.5 : Donnée cristallographique de la protéine ID : 6onz

Protéine	Classification	Chaîne	Résolution (Å°)	Longueur (Å°)	Angle(°)
Dehaloperoxidase B ProteineID PDB : 6onz	Oxidoreductase	<u>A</u> <u>B</u>	1.80	a = 58.6 b = 67.73 c = 67.91	$\alpha = 90$ $\beta = 90$ $\gamma = 90$

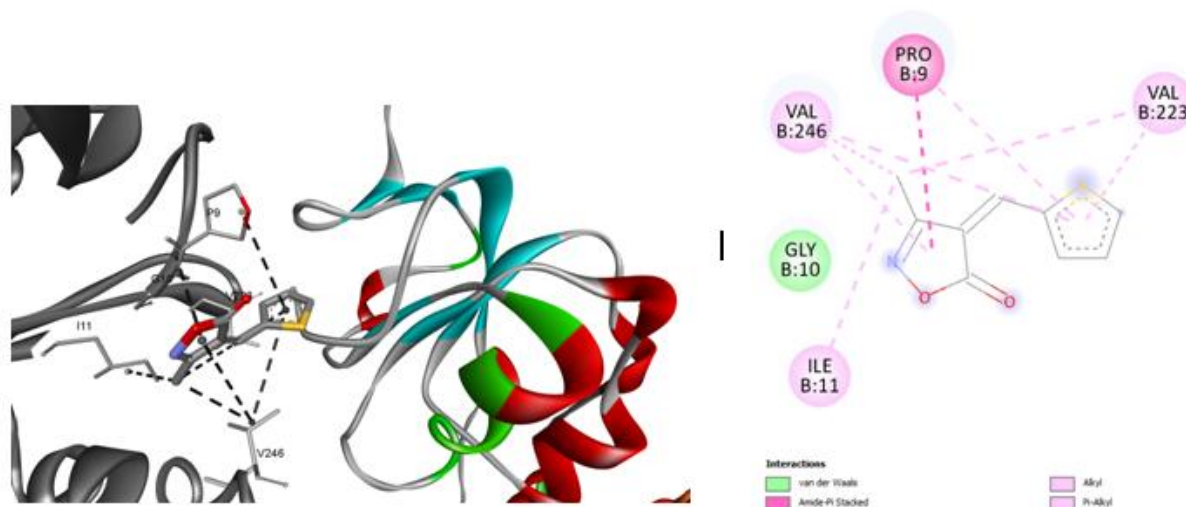
VI.3.2.2. Résultats et discussion

A la fin du calcul, huit configurations possibles de complexe $C_9H_7NO_2S$ /6onz ont été établies avec les énergies de formation minimale et les constantes d'inhibition. Le choix de la meilleure pose dépend de ces deux facteurs (énergie de formation, la constante d'inhibition K_i). Plus l'énergie de formation est faible plus le complexe est stable et plus la constante d'inhibition K_i est petite, plus l'affinité de liaison est grande et plus la quantité de médicament nécessaire pour inhiber l'activité de cette enzyme est faible. Le tableau VI.6 illustre les huit poses obtenues avec leurs énergies de formation et constantes d'inhibition.

Tableau VI.6 : Résultats du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S/6onz$

Configuration	ΔG Energie de formation (Kcal/mol)	Ki Constante d'inhibition (μM)
1	-4.9	2.89
2	-4.8	3.05
3	-4.8	3.05
4	-4.7	16.30
5	-4.7	8.54
6	-4.5	3.11
7	-4.5	14.44
8	-4.4	2.98

Selon les résultats (tableau VI.6) du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S/6onz$, on constate que la première configuration présente une énergie de formation $\Delta G = -4.9$ Kcal/mol et une constante inhibitrice $K_i = 2.89 \mu M$. Ces résultats confirment que la structure de $C_9H_7NO_2S$ a la bonne affinité de ce ligand avec l'enzyme 6onz. Ces résultats permettent de conclure que le composé $C_9H_7NO_2S$ est stabilisé à l'intérieur du site actif de liaison de la protéine (6onz). De plus, il a été stabilisé à l'intérieur du site actif par rapport à une seule liaison Van der Waals (VdW) liées avec GLY10 à 4.07 \AA . D'autre part le ligand a réalisé quatre autres liaisons avec les acides aminés dans le site actif avec VAL223, PRO9, VAL246 et ILE11 à 4.43 , 5.06 , 3.92 et 4.57 \AA , respectivement.

**Figure VI.9 :** Illustration des interactions du complexe $C_9H_7NO_2S/6onz$ dans le site actif

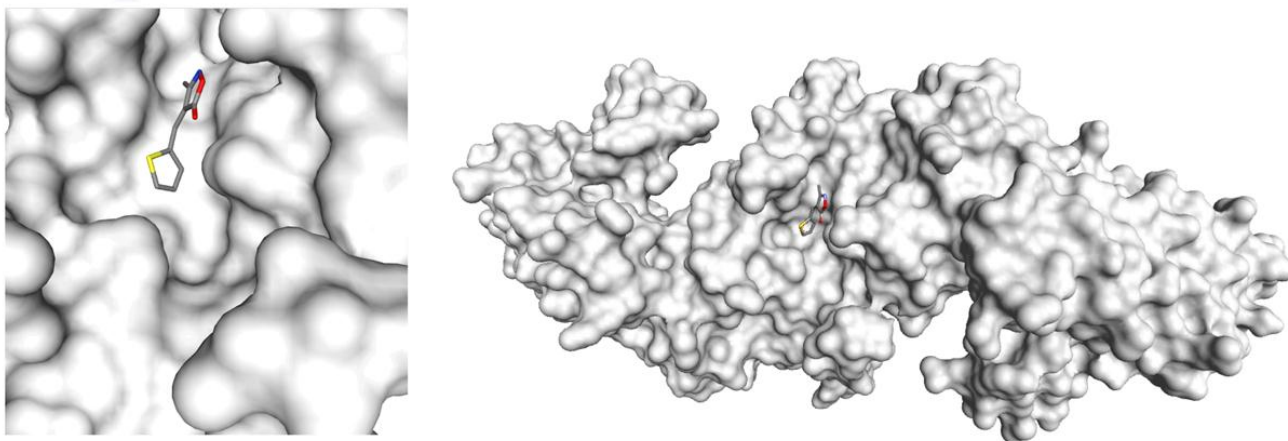


Figure VI.10 : La position du ligand $C_9H_7NO_2S$ dans le site actif de l'enzyme PDB : 6onz

VI.3.3. Docking moléculaire pour l'activité antibactérienne du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) – one ($C_9H_7NO_2S$).

Les isoxazoles sont signalés pour leurs diverses activités biologiques [16 . 17]. Au vu de leurs activités biologiques intéressantes, nous avons synthétisé la molécule (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) –one et évaluer leurs activités antibactériennes à l'aide de l'amarrage moléculaire.

VI.3.3.1. Préparation du complexe protéine / ligand :

Le **ligand** est choisi à partir des calculs théoriques de la conformation moléculaire obtenue par le Gaussian 09 (DFT). La conformation moléculaire du $C_9H_7NO_2S$ la plus stable retenue pour la suite de notre étude correspond à l'énergie minimale de formation.

La **protéine** Mycobacterium avium code ID : **4lk5** téléchargée à partir de la base de données Protéine Data Bank est une mycobactérie et une espèce opportuniste chez l'homme. C'est en fait un complexe de **mycobactéries** non tuberculeuses qui vont causer 2 types d'infections chez l'homme. (figure VI.11).

Après la préparation du complexe $C_9H_7NO_2S/4lk5$, un calcul théorique à l'aide de l'Autodock vina 4.2 est lancé pour huit configurations. Sachant que tous les atomes d'eau et les hétéroatomes ont été retirés avant la simulation.

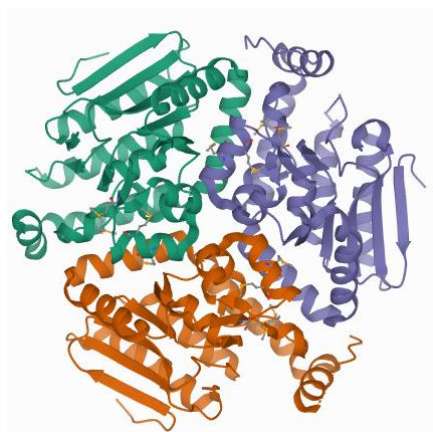


Figure VI.11: Structure de la Protéine ID : 4lk5

Tableau VI.7 : Données cristallographiques de la protéine ID : 4lk5

Protéine	Classification	Chaîne	Résolution (Å°)	Longueur (Å°)	Angle(°)
Enoyl-CoA hydratase ProtéineID PDB : 4lk5	LYASE	<u>A</u> <u>B</u> C	2.50	a = 78,328 b = 78,328 c = 212,933	$\alpha = 90$ $\beta = 90$ $\gamma = 120$

VI.3.3.2. Résultats et discussion

Les résultats de l'amarrage moléculaire du ligand $C_9H_7NO_2S$ avec l'enzyme Mycobacterium avium code ID : 4lk5 dans le site actif et après huit poses sont illustrés dans le tableau VI.8.

Tableau VI.8 : Résultats du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S/4lk5$.

Configuration	ΔG Energie de formation (Kcal/mol)	Ki Constante d'inhibition (μM)
1	-5.4	1.74
2	-5.0	27.71
3	-4.9	2.84
4	-4.9	18.67

5	-4.7	17.80
6	-4.7	30.44
7	-4.6	3.15
8	-4.5	2.87

Selon les résultats présentés dans le tableau VI.8, la première configuration indique une bonne affinité de liaison du ligand $C_9H_7NO_2S$ avec l'enzyme 4lk5 avec une énergie de formation minimale de $\Delta G = -5.4$ Kcal/mol et une constante d'inhibition de $K_i = 1.74 \mu M$. Ces résultats montrent que le composé a établi une bonne interaction avec les acides aminés de l'enzyme dans le site actif. Cette affinité indique que le composé a établi une bonne interaction avec les acides aminés de l'enzyme dans le site actif.

Ces résultats montrent des liaisons bien établies avec un ou plusieurs acides aminés dans le site actif (figure VI.12). Il y a une seule formation de liaison hydrogène entre l'atome d'azote du composé $C_9H_7NO_2S$ et un atome d'hydrogène (HH) de GLY120 avec une distance de contact hydrogène de 3.55 Å. D'autre part le ligand a réalisé quatre liaisons avec les acides aminés dans le site actif avec ILE147, PHE259, ALA119, ILE11, ALA143 et MSE141 à 3.58, 4.66, 3.92, 3.29, 3.72 et 4.48 Å, respectivement.

On conclue que la molécule $C_9H_7NO_2S$ est biologiquement active, ainsi que la configuration des liaisons hydrogène dans le site actif de la protéine a confirmé la forte propriété inhibitrice de la molécule. Ces constatations indiquent que la molécule actuelle a une action en tant qu'agent antimicrobien.

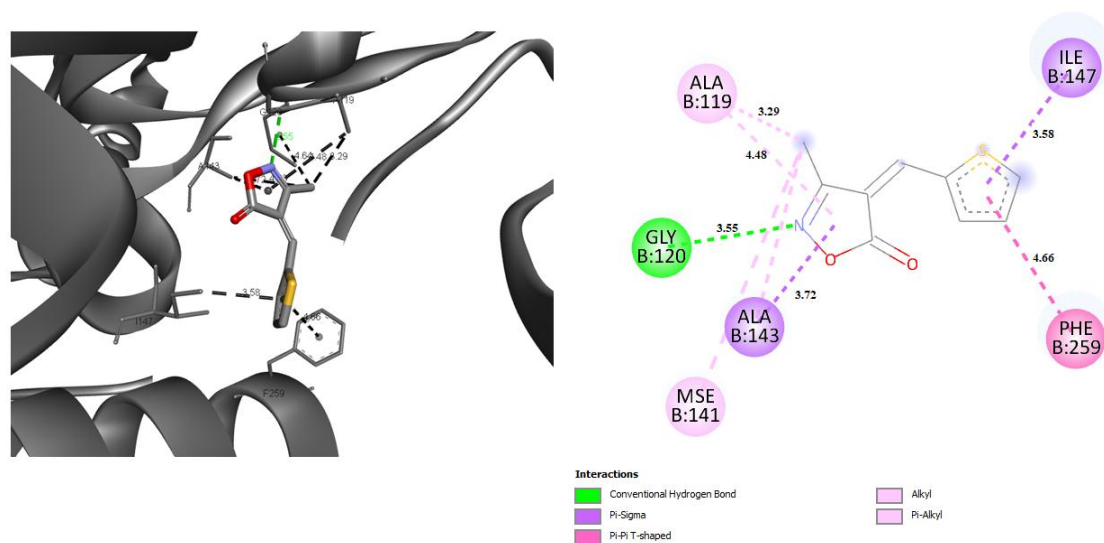


Figure VI.12 : Illustration des interactions du complexe $C_9H_7NO_2S/4lk5$ dans le site actif

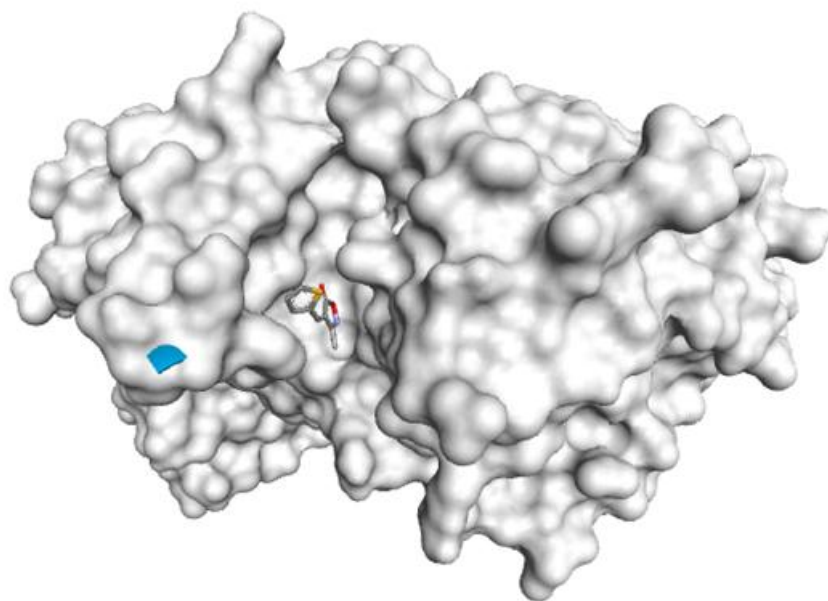


Figure VI.13 : Position du ligand $C_9H_7NO_2S$ dans le site actif de l'enzyme PDB : 4lk5

Référence

- [1] P. Brisou, J. M Chamouilli, T. Gaillard, Y. Muzellec Infections à pneumocoque. EMC-Pédiatrie, 1 : 410–431. 2004.
- [2] C. Chidiac Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Médecine et maladies infectieuses, 41 : 221-228. 2011.
- [3] <https://www.rcsb.org>
- [4] M. Thompson, Planaria software LLC. Seattle (<http://www.arguslab.com>).
- [5] P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, J Am. Chem. Soc, 116, 6015-6016, 1994
- [6] R.P. Yejella,; S.R. Atla, A Study of Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of New 2, 4, 6-Trisubstituted Pyrimidines. Chem. Pharm. Bull., 59, 1079–1082, 2011.
- [7] N.D. Jayanna, Vagdevi H.M., Dharshan J.C., R. Raghavendra, T. Sandeep Synthesis, antimicrobial, analgesic activity, and molecular docking studies of novel 1-(5,7-dichloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde derivatives. Med Chem Res; 22:1-9. 2013.
- [8] M. Carochio and I. C. F. R. Ferreira A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. Food Chem. Toxicol., 51: 15-25. 2013.
- [9] A. I. Khlebnikov, I. A. Schepetkin, N. G. Domina, L. N. Kirpotina and M. T. Quinn. Improved quantitative structure–activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems. Bioorganic Med. Chem., 15: 1749-1770. 2007.
- [10] X.L. Wang, K. Wan, C.H. Zhou Synthesis of novel sulfanilamide derived 1, 2, 3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. Eur J Med Chem; 45:4631-9. 2010.
- [11] M. Kozarski, A. Klaus, M. Niksic, et al. Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, *Ganoderma lucidum* and *Phellinus linteus*. Food Chem. 129. 2011.
- [12] C.F. Yuan, X.N. Huang, Li Cheng, et al. Evaluation of antioxidant and immune activity of *Phellinus ribis* glucan in mice. Food Chem. 115 – 581 - 584. 2009.
- [13] Z.Y. Wang, C.Y. Wang, Y. Quan. Extraction of polysaccharides from *Phellinus nigricans* mycelia and their antioxidant activities in vitro. Carbohydr. Polym. 99-110-115. 2014.

- [14]B Hu, MA. Lill WAT site: hydration site prediction program with PyMOL interface. *J Comput Chem*, 35:1255–1260. 2014
- [15]C. López-Alarcón et A. Denicola 2013. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta*, 763: 1-10.
- [16]A.M.. Fahim, A.M. Farag, Synthesis, Antimicrobial Evaluation, Molecular Docking and Theoretical Calculations of Novel Pyrazolo [1, 5-a] Pyrimidine Derivatives. *J. Mol. Struct.*, 1199, 127025, 2020.
- [17]A. Chikhi .Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase substances antibactériennes à l'aide de techniques de "docking" (arrimage) moléculaire. Thèse de Doctorat en microbiologie. Algérie : Université Mentouri Constantine: 126 p, 2007.

A thick, dark purple vertical bar runs down the left side of the page. A horizontal arrow of the same color points from the bar towards the right.

Conclusion générale



Notre étude est le fruit de la collaboration de deux laboratoires de la faculté des sciences exactes de l'Université frères Mentouri Constantine1 : laboratoire de cristallographie, faculté de physique et laboratoire de chimie, faculté de chimie. L'un des buts de recherche était une étude expérimentale de détermination structurale deux produits organiques grâce aux méthodes de diffraction des rayons X, une étude expérimental spectroscopique IR, ainsi qu'une analyse de la surface d'Hirshfeld, qui consiste à quantifier de façon détaillée les interactions intra et intermoléculaires au sein des cristaux. D'autre part une étude théorique consiste à effectuer des calculs à partir des méthodes théoriques de chimie quantique (DFT) et en parallèle des calculs sur les activités biologiques ont été entrepris grâce au logiciel Autodock 4.2. L'objectif de ce travail était aussi de faire une comparaison précise entre les résultats obtenus à partir des calculs théoriques (DFT) avec celles obtenues expérimentalement pour les molécules du (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H)-one et du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one.

Etude expérimentale

Au cours de ce travail, nous avons déterminé les structures cristallines de deux produits organiques à partir de la diffraction des rayons X, le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one à 293 K et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H)-one à 301 K.

Le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one

L'affinement des positions atomiques et des paramètres de déplacement atomique anisotropes du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one à 293 K a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R = 5.7\%$ et pondéré $R_w = 10.1\%$ avec une variance (facteur de Goodness) estimée à $S = 1.00$.

Le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one appartient au système cristallin monoclinique et cristallise dans le groupe d'espace $C2/c$ avec huit molécule par maille.

La structure plane de la molécule constituant l'unité asymétrique pour le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol5 (4H)-one est trouvée par la diffraction des

Conclusion générale

rayons X. Cette planéité vient confirmer celles des produits iso types (produits benzéniques substitués par des halogènes et des méthyles) déjà trouvées dans la littérature.

L'empilement moléculaire du composé $C_{17}H_{13}NO_3$ se fait suivant l'axe cristallographique le plus court **b**.

Dans le produit $C_{17}H_{13}NO_3$, la cohésion du cristal est assurée par les forces d'interaction prépondérantes de type C4 - H4 ...O1 et C14 - H14...N1 qui présentent les plus courtes distances de contact au niveau des mêmes couches et dans l'empilement moléculaire (inter-couches) et est en partie d'origine π - π .

La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg₁ et Cg₃ où les distances inter-centroïdes sont 3.7049 (9)° d'une chaîne et 3.9200 (9) ° de la chaîne suivante, ces deux centroïdes sont entre le cycle isoxazole (C₇, C₈, C₉, N₁, O₁) et le cycle benzène (C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆).

La cohésion moléculaire intra et inter couches est dictée par les forces de contact de deux types d'interaction :

- Les forces de contact de type H...O sont entre l'atome d'oxygène O₂ et O₃ et les hydrogène H₄ et H₅ et H_{17A} (C4—H4...O2ⁱ, C5—H5...O2ⁱⁱ et C17—H17A...O3^{iv}) (Codes de symétrie: (i) x, -y + 1, z + 1/2 ; (ii) -x + 1, -y + 1, -z + 1 ; (iv)- x + 1, y, -z + 3/2).
- La force de contact de type H...N est entre l'atome d'azote N₂ et l'hydrogène H₁₄ (C14—H14...N1ⁱⁱⁱ) (Codes de symétrie: (iii) x - 1/2, y - 1/2, z)
- L'interaction de type C-H... π est entre les deux hydrogènes H_{17C} (C17—H17C...Cg^{iv}) (Codes de symétrie: (iv)- x + 1, y, -z + 3/2).

L'analyse de la surface de Hirshfeld montre clairement les interactions intermoléculaires dans le produit $C_{17}H_{13}NO_3$ à 293K, construites autour de l'unité asymétrique, qui permet d'analyser les empreintes digitales dans les environnements cristallins pour obtenir la contribution de divers contacts intermoléculaires. Les contacts de type H...H, N...H/H...N, H ... O / O ... H, C...H/H...C contribuent presque avec 86.3%, ce

Conclusion générale

qui signifie que les liaisons hydrogène contribuent principalement à la cohésion cristalline dans le produit.

Le (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one

L'affinement des positions atomiques et des paramètres de déplacement atomique anisotropes du (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one à 301 K a conduit aux facteurs d'accord finaux suivants $R=0.09$ et $R_w=0.9$ et le $S=1.07$ (facteur de Goodness).

La structure moléculaire du composé ($C_9H_7NO_2S$) (Z)-3-méthyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one cristallise dans le système cristallin monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/c$ avec huit molécules par maille ($Z=8$).

La résolution de la molécule indique que la structure cristalline ($C_9H_7NO_2S$) est ordonnée et aucun désordre dynamique ou statique n'a été remarqué à 301K.

Le composé (Z) - 3 - méthyl - 4 - (thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one cristallise avec deux molécules indépendantes (la molécule A et la molécule B) dans l'unité asymétrique. La structure moléculaire a la configuration Z autour de la liaison $C2=C5$ [1.354 (3) Å] (molécule A) et $C11=C14$ [1.357 (3) Å] (molécule B).

La structure plane de la molécule constituant l'unité asymétrique pour le (Z) - 3 - méthyl - 4 - (thiophen - 2 - ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one est trouvée par la diffraction des rayons X. Cette planéité vient confirmer celles des produits iso types (produits benzéniques substitués par des halogènes et des méthyles) déjà trouvées dans la littérature.

L'empilement moléculaire du composé $C_9H_7NO_2S$ se fait suivant l'axe cristallographique le court b .

La cohésion structurale dans l'édifice cristallin du (Z) - 3 - méthyl - 4 - (thiophen-2ylmethylidene) isoxazol - 5(4H) - one est assurée par des liaisons de type C-H...O et C-H...N pour former une chaîne unidimensionnelle suivant la direction [010].

La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg_1 , Cg_2 , Cg_3 et Cg_4 (figure IV.17) où $Cg1...Cg2^i = 3.701(2)$ Å et $Cg3...Cg4^{ii} = 3.766(2)$ Å où Cg_1 , Cg_2 , Cg_3 et Cg_4 sont les centroïdes des cycles suivants : O2A/N1A/C1A-C3A, S2B/C15B-C18B, S1A/C6A-C9A et O3B/N2B/C10B-C12B respectivement, avec un code de symétrie : [(i) -x, 1/2 + y, 1/2 - z; (ii) -x, 1/2 - y, 1/2 + z].

Conclusion générale

La cohésion moléculaire intra et inter couches est dictée par les forces de contact de deux types d'interaction :

- Les forces de contact de type H---O soit entre l'atome d'oxygène O₄ et l'hydrogène H₇ (C7—H7---O4ⁱ) (Codes de symétrie: (i) $-x+1, -y + 1, -z+1$).
- La force de contact de type H...N soit entre l'atome d'azote N₁ et les hydrogènes H₈ et H13c (C8—H8---N1ⁱⁱ et C13—H13c--N1ⁱⁱⁱ) (Codes de symétrie: (ii) $x - 1, y, z$; (iii) $x - 1, -y + 1/2, z-1/2$.)

L'analyse de la surface de Hirshfeld du produit C₉H₇NO₂S à 293K permet d'analyser les empreintes digitales dans les environnements cristallins pour obtenir la contribution de divers contacts intermoléculaires. Les contacts de type H...H, N...H/H...N, H ... O / O ... H, contribuent presque avec 79 %, ce qui signifie que les liaisons hydrogène contribuent au maximum à la cohésion cristalline dans le produit.

Etude théorique

L'étude théorique a porté essentiellement sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisé à partir de la chaîne de programme Gaussian09 lors de notre travail pour déterminer les conformations moléculaires du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol-5(4H) -one et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one à 293 k.

La conformation moléculaire des deux composés a été réalisée à l'aide du programme Gaussian09 (DFT) avec la fonctionnelle d'échange corrélation "B3LYP" et la base "DGDZVP" en utilisant la symétrie C₁.

Le calcul confirme la planéité du squelette de la conformation moléculaire pour chacun des deux composés.

La conformation obtenue pour chacun des deux composés a donné des résultats pour les angles et des longueurs de liaisons proches de ceux obtenus expérimentalement à partir de la cristallographie.

Conclusion générale

Pour le produit $C_{17}H_{13}NO_3$, on note un coefficient de corrélation $R^2=0.991$ entre les longueurs de liaison calculées et observées, et un coefficient de corrélation $R^2=0.931$ linéaire entre les valeurs les angles de liaison calculées et celles obtenues par la diffraction des rayons X à 293K

Pour le produit $C_9H_7NO_2S$, un accord remarquable avec un coefficient de corrélation de l'ordre $R^2=0.995$ est trouvé entre les longueurs de liaison calculées et observées expérimentales, et $R^2=0.995$ entre les valeurs des angles de liaison calculées et celles fournies par l'expérience.

Les deux composés présentent des moments dipolaires assez intéressants de l'ordre de 9.724 Debyes ($C_{17}H_{13}NO_3$) et 8.0921 debyes ($C_9H_7NO_2S$). Cette polarité peut expliquer en partie les propriétés des activités biologiques trouvées pour chacun des deux composés.

Spectroscopie :

- ✓ La conjonction des résultats obtenus à partir de la chimie quantique (DFT) et le spectre expérimental (température ambiante) a permis l'attribution des différents modes de vibration des différentes parties du squelette de la molécule et leurs effets sur le reste de la molécule.
- ✓ Les données spectroscopiques ont été caractérisées et comparées avec celles fournies par l'expérience (IR).
- ✓ L'attribution des différents modes de vibration de la molécule de spectre IR a montré à partir des fréquences obtenues expérimentalement et des calculs théoriques des écarts de quelques cm^{-1} .

Activités biologiques :

Produit : $C_{17}H_{13}NO_3$

A partir des résultats trouvés pour le composé $C_{17}H_{13}NO_3$, une configuration indique une bonne affinité de liaison du ligand avec l'enzyme 6m30 avec une énergie de formation minimale de $\Delta G=-7.1$ Kcal/mol et une constante d'inhibition de $K_i=1.79\mu M$. Ces

Conclusion générale

résultats prouvent des capacités antioxydantes importantes de la molécule étudiée, qui peut être envisagée en tant qu'agents antioxydants possibles dans l'industrie pharmaceutique.

Le composé $C_{17}H_{13}NO_3$ montrent qu'une configuration présente une bonne affinité de liaison du ligand $C_{17}H_{13}NO_3$ avec l'enzyme 5TSW avec une énergie de formation minimale de $\Delta G = -6.5$ Kcal/mol et une constante d'inhibition de $K_i = 1.69 \mu M$.

L'interaction entre l'enzyme anti tumorale 5TSW et les inhibiteurs du ligand dans le site actif a produit des interactions entre le ligand et les atomes d'hydrogène ainsi qu'avec les acides aminés de l'enzyme.

Produit : $C_9H_7NO_2S$

Selon les résultats du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S/6onz$, on constate qu'une configuration présente une énergie de formation $\Delta G = -4.9$ Kcal/mol et une constante inhibitrice $K_i = 2.89 \mu M$. Ces résultats confirment que la structure de $C_9H_7NO_2S$ a la bonne affinité de ce ligand avec l'enzyme 6onz et présente des propriétés antioxydantes

Les résultats du docking moléculaire du complexe $C_9H_7NO_2S/6onz$, indiquent qu'une configuration présente une énergie de formation $\Delta G = -4.9$ Kcal/mol et une constante inhibitrice $K_i = 2.89 \mu M$. Ces résultats confirment que la structure de $C_9H_7NO_2S$ a la bonne affinité de ce ligand avec l'enzyme 6onz. et permettent de conclure que le composé $C_9H_7NO_2S$ est stabilisé à l'intérieur du site actif de liaison de la protéine (6onz) et que la molécule est biologiquement active, ainsi que la configuration des liaisons hydrogène dans le site actif de la protéine a confirmé la forte propriété inhibitrice de la molécule.

Ces constatations indiquent que la molécule actuelle a une action en tant qu'agent antimicrobien.

Perspectives :

- Des mesures à basses températures sur ces produits et des produits isotopes à partir de la diffraction des neutrons sont nécessaires pour mieux statuer sur le comportement du radical méthyle.

Conclusion générale

- Des mesures biologiques expérimentaux in-vivo complètent les calculs de l'amarrage moléculaire "molecular docking" pour trouver les liaisons qui établissent la relation ligand - protéines.

Résumé

Etude spectroscopique et structurale des produits halogéno-méthyles des produits benzéniques présentant un intérêt biologique

Dans l'intérêt de la recherche portée sur les produits organiques biologiquement actifs, notre travail de thèse consiste sur une étude spectroscopique et structurale des produits halogéno-méthylés des produits benzéniques présentant un intérêt biologique

L'étude expérimentale est basée sur la résolution structurale à partir de la diffraction des rayons X du (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one à 293 k et (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one à 301 k. L'analyse de la surface de Hirshfeld est générée par le programme CrysAl Explorer, elle apporte des informations précises sur les interactions existantes dans la structure des deux produits et aide à comprendre son empilement cristallin.

En parallèle, une étude théorique a été entreprise grâce aux calculs de la conformation moléculaire de la molécule isolée en utilisant les méthodes de la DFT (Density Functional Theory) et des modes normaux de vibration.

Les calculs d'optimisation de la conformation moléculaire ont été réalisés par le logiciel GUAUSSIAN09 avec la fonctionnelle B3LYP et la base DGDZVP où les calculs ont conduit à des résultats proches de l'expérience pour les angles et longueurs de liaison.

Les calculs théoriques de spectroscopie ont permis d'exploiter des informations sur les différents types des modes de vibration de la molécule.

Un calcul de l'amarrage moléculaire "molecular docking" a été entrepris grâce au logiciel Autodock 4.2, le but est de prédire comment un Target (enzyme, DNA, Protéine) interagit avec des ligands (petites molécules).

Mots clés : diffraction des rayons X, DFT, spectroscopie IR, docking, activités biologiques.

Abstract

Structure and spectroscopy of halogeno-methyl of benzene products of biological interest

In the interest of research on biologically active organic products, our thesis work consists of a spectroscopic and structural study of halogenated methylated products of benzene products of biological interest

The experimental study is based on the structural resolution from X-ray diffraction of (Z)-4-(2-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol-5(4H)-one at 293 k and (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H)-one at 301 k. The analysis of the Hirshfeld surface is generated by the program Crystlal Explorer, it brings precise information on the interactions existing in the structure of the two products and helps to understand its crystal stacking.

In parallel, a theoretical study has been undertaken through calculations of the molecular conformation of the isolated molecule using the methods of DFT (Density Functional Theory) and normal modes of vibration.

The optimization calculations of the molecular conformation were performed by the GUAUSSIAN09 software with the B3LYP functional and the DGDZVP base where the calculations led to results close to those of the experimental ones for the bond angles and lengths

Theoretical calculations of spectroscopy have allowed to exploit information on the different types of vibrational modes of the molecule.

A calculation of molecular docking was undertaken using Autodock 4.2 software, the goal is to predict how a Target (enzyme, DNA, Protein) interacts with ligands (small molecules).

Key words: X-ray diffraction, DFT, IR spectroscopy, docking, biological activities.

ملخص

الدراسة الطيفية والهيكلية لمنتجات هالوجين ميثيل لمنتجات البنزين ذات الأهمية البيولوجية

لصالح البحوث المتعلقة بالمنتجات العضوية النشطة بيولوجيا ، تتألف أطروحتنا من دراسة طيفية وهيكلية لمنتجات الهالوجينات من منتجات البنزين ذات الأهمية البيولوجية وتستند الدراسة التجريبية إلى الاستبانة البنوية للأشعة السينية للمركبين-4(2)-(Z) methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol5 (4H) -one في درجة الحرارة 293 و-3-(Z) methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one في درجة الحرارة 301. يتم إنشاء تحليل Hirshfeld السطحي الثلاثي الأبعاد باستخدام Crystal Explorer ، لفهم التفاعلات الموجودة بين جزيئات كل مركب التي تضمن تماسكها البلوري.

وبالتوازي مع ذلك ، أجريت دراسة نظرية باستخدام حسابات التطابق الجزيئي للجزيء المعزول باستخدام أساليب (نظرية الكثافة الوظيفية) وأساليب الاهتزاز العادية.

GUAUSSIAN09 وأجريت حسابات التوافق الجزيئي على النحو الأمثل بواسطة البرنامج الحاسوبي حيث أدت الحسابات إلى نتائج قريبة DGDZVP الوظيفية وقاعدة بيانات B3IYP مع قاعدة بيانات من نتائج التجربة بالنسبة لزاويا وأطوال الاتصال

وقد مكنت الحسابات الطيفية النظرية من استغلال المعلومات المتعلقة بأنواع مختلفة من طرق الاهتزاز في الجزيء.

لقد تم اجراء حساب التفاعل البيولوجي في الجزيئات باستخدام برنامج اوتودوك 4.2 ، والهدف هو التنبؤ بكيفية تفاعل الهدف (الانزيم ، الحمض النووي ، البروتين) مع الرابط (الجزيئات الصغيرة)

الكلمات المفتاحية: الأشعة السينية DFT ، طيف الأشعة تحت الحمراء، التفاعل البيولوجي