

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université D^r. Tahar Moulay SAIDA
Faculté des Sciences et Technologie
Département de Génie des procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة
كلية العلوم و التكنولوجيا
قسم : هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
Pour l'obtention du diplôme Master
En Génie des procédés

Option : Génie Pharmaceutique

Présenté par :

MOKHTARI Amina & REMMAS Aya

***Investigation théorique d'un nouveau composé présentant
de propriétés thérapeutique potentielles***

Soutenu le : 18/06/2026

Devant le jury :

Mr.Boudinar Mohamed Grade MCA
Mme.Belarbi Ouassyla Grade MMA
Mme. Guerroudj Ahlam Grade MCB
Roufieda

Université de Saida Président
Université de Saida Examineur
Université de Saida Rapporteuse

Promotion : 2025-2026

Remerciements

Avant tout, nous remercions **Allah** le Tout-Puissant de nous avoir donné la force, la patience et le courage nécessaires pour mener ce travail à terme.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadreuse, **Madame Guerroudj Ahlam Roufieda**, pour son accompagnement, ses précieux conseils, sa disponibilité ainsi que pour l'attention qu'elle a portée à notre travail tout au long de sa réalisation.

Nous adressons également nos profonds remerciements aux membres du jury, **Mr.Boudinar Mohamed** et **Mme.Belarbi Ouassyla**, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer mon travail et pour l'intérêt qu'ils portent à cette étude.

Nos remerciements s'adressent également à l'ensemble des enseignants du Département de Génie des Procédés de Université Dr Moulay Tahar de Saïda pour la qualité de la formation reçue durant notre parcours universitaire.

Nous exprimons aussi notre gratitude à toutes les personnes ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos familles et à nos proches pour leur soutien moral, leurs encouragements et leur confiance tout au long de nos études.

Dédicace

Tout d'abord, je rends grâce à Allah, qui m'a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener ce travail à bien

À ma très chère mère, pour son amour inconditionnel, sa tendresse infinie et tous les sacrifices qu'elle a consentis pour moi sans jamais compter. Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude ni l'immensité de mon affection envers elle.

À mon cher père, pour sa présence rassurante, son soutien constant, ses conseils précieux et tout ce qu'il a fait pour me permettre d'avancer avec confiance et dignité.

À ma très chère sœur Ikram et à mon frère Abdelkader, pour leur soutien, leur affection et leurs encouragements.

À mes sœurs Siham et Kheira, ainsi qu'à leurs enfants Oussama, Habib, Mayssaa et Ayman, qui je prie Dieu de les protéger et de veiller sur eux.

À mes amis, et tout particulièrement à ma fidèle amie Zahra, pour sa loyauté, sa compréhension et son soutien sincère.

Enfin, à ma binôme et partenaire de travail Aya REMMAS, avec qui j'ai partagé cette belle expérience, je la remercie pour sa patience, son aide précieuse et sa collaboration tout au long de ce projet.

À tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail, je dis simplement : merci

Amina

Dédicace

Je rends grâce à Dieu de m'avoir fait une personne rêveuse, animée d'une grande ambition.

Je dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond respect, mon amour éternel et ma reconnaissance

pour ses innombrables sacrifices.

Puisse Dieu, le Très-Haut, lui accorder santé, bonheur et longue vie.

À mon très cher père,

Pour ses encouragements constants, son soutien indéfectible, ainsi que pour son amour et ses sacrifices,

qui ont grandement contribué à la réussite de mes études.

À mes frères Mohamed et Yacine,

Et à mes sœurs Amina et Yasmine.

À ma meilleure amie Aya, pour sa présence et son soutien.

À mon encadrante, Mme Guerroudj Ahlam Roufieda,

pour son encadrement, ses encouragements et surtout son soutien.

Enfin, je remercie mon binôme, Amina MOKHTARI, pour sa collaboration et sa contribution à la réalisation de ce travail.

Aya

Tableau de matière

Introduction générale		1
Chapitre I	Etude bibliographique	
I.1	La molécule	4
I.1.1	Définition	4
I.1.2	Origine	4
I.1.3	Structure	4
I.1.4	Méthodes de synthèse des hydrazones	5
I.1.5	Applications des hydrazones	7
I.2	Virus de l'immunodéficience humaine	9
I.2.1	Introduction	9
I.2.2	Historique	9
I.2.3	Présentation des rétroviraux	10
I.2.4	Variabilité génétique	11
I.2.5	Transmission	11
I.2.6	Physiopathologie	12
I.2.7	Évolution clinique de l'infection	15
I.2.8	Classification de l'infection par le VIH	16
I.3	Les médicaments antiviraux avec un focus sur le VIH	17
I.3.1	Définition d'un médicament antirétroviral	17
I.3.2	Objectif du traitement	18
I.3.3	Les principales classes d'antirétroviraux	18
I.3.4	Antirétroviraux utilisés dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH	18
I.4	Modélisation Moléculaire	20
I.4.1	Introduction	20
I.4.2	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	20
I.4.3	Logiciels de calcul utilisés	21
I.4.4	Principes et fonctionnelles de la DFT	22
I.4.5	Spectroscopie Infrarouge (IR-FTIR)	23
I.5	Conclusion	25
Chapitre II	Modélisation Moléculaires	
II.1	Introduction	32
II.2	Etude sur la molécule EFDNO	33
II.2.1	Numérotation de la molécule	33
II.2.2	Les distances interatomiques	34
II.2.3	Les angles de valence	37
II.2.4	L'angle de torsion	39
II.2.5	Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	41
II.2.6	Orbitales moléculaires frontières	43

II.3	Analyses spectroscopiques	45
II.3.1	Les types des vibrations	49
II.4	Conclusion	51
Chapitre III	Activité biologique par docking moléculaire	
III.1	Introduction	55
III.2	Généralités sur le docking moléculaire	56
III.3	Principe du docking moléculaire	56
III.4	Les logiciels de docking moléculaire	58
III.5	Protocole de docking (Méthodologie)	59
III.5.1	Préparation de la protéine	59
III.5.2	Préparation du ligand	60
III.5.3	Définition du site actif	61
III.5.4	Paramètres de docking	61
III.5.5	Analyse des résultats	61
III.6	Résultats du docking moléculaire	62
III.7	Analyse Résultats	63
III.8	Conclusion	64
Conclusion générale et perspectives		
Annexe		
Résumé		

Liste des tableaux

Chapitre I	Etude bibliographique	
Tableau.1.1	Récapitulatif du VHI-1 contre le VIH-2	11
Chapitre II	Modélisation Moléculaire	
Tableau II.1	Représente la distance de liaison de la molécule.	35
Tableau II. 2	Angle de valence (°) de la molécule EFDNO	37
Tableau II. 3	Angle de torsion (°) de la molécule EFDNO	39
Le tableau II .4	Les modes de vibrations	45
Chapitre III	Activité biologique par docking moléculaire	
Tableau III.1	Les noms abrégés des acides aminés	57
Tableau III.2	Affinités, distances de liaison, types et catégories de toutes les interactions intermoléculaires entre les résidus protéiques et l'EFDNO.	62

Liste des figures

Chapitre I	Etude bibliographique	
Figure I.1	Représente la structure de hydrazone	5
Figure 1.2	Structure du VIH	10
Figure 1.3	Cycle de réplication des VIH	15
Chapitre II	Modélisation Moléculaire	
figure II.1	Numérotation de la molécule EFDNO	33
Figure II. 2	Représentation des valeurs des distances interatomiques d'EFDNO par la base (6-31 G)	34
Figure II.3	Carte MEP en utilisant la base 6-31 G(d,p)	42
Figure II .4	Les orbitales moléculaire frontières de la molécule EFDNO en utilisant la base 6-31G (d,p)	44
Figure II .5	Spectre FTIR expérimental de la molécule EFDNO	48
Figure II .6	Spectre FTIR théorique de la molécule EFDNO	48
Chapitre III	Activité biologique par docking moléculaire	
Figure III.1	Schéma illustratif du principe du docking moléculaire (interaction ligand–protéine au niveau du site actif)	57
FigureIII.2	Répartition des logiciels de docking moléculaire les plus utilisés dans la littérature scientifique	59
Figure III.3	La protéine PDB-ID : 2IID	60
Figure III.4	Préparation du ligand EFDNO pour le docking moléculaire	61
Figure III.5	Interactions biomoléculaires dans les structures de formation de liaisons 3D et 2D : 2IID, protéine se liant au ligand EFDNO	63

Liste des abréviations

DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
VIH	virus de l'Immunodéficience humaine
Gp	glycoprotéines
ARM	Acide Ribonucléique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARV	Antirétroviral
CD4	Cluster de différenciation 4
B3LYP	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Par
d,p	Orbitales atomiques de type d,p
6-31G	Base split-valence double-zeta
IR	Infrarouge
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
EFDNO	Le composé 1-[(E)-2-(2-fluorophenyl) diazan-1-ylidene] naphthalen-2(1H)-one,
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MEP	Molecular Electrostatic Potential
PDB	Protein Data Bank

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale :

Dans le contexte pharmaceutique actuel, l'identification et le développement de nouvelles molécules actives représentent un enjeu majeur, notamment en raison de l'augmentation des maladies émergentes et de la résistance croissante des agents pathogènes aux traitements existants [1,2]. Dans ce cadre, l'intégration des outils numériques et des approches de modélisation moléculaire prend de plus en plus d'importance dans le processus de découverte de nouveaux médicaments. Aujourd'hui, l'ingénierie des procédés pharmaceutiques ne se limite plus uniquement à la production, mais s'étend également aux étapes de conception et de prédiction des propriétés moléculaires [2].

Grâce aux progrès de la chimie computationnelle, il est devenu possible d'anticiper les caractéristiques structurales, électroniques et pharmacologiques des molécules avant leur synthèse. Parmi les approches les plus utilisées, on retrouve l'optimisation géométrique et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui constituent des outils fiables pour l'étude théorique des systèmes moléculaires

Au cours des dernières décennies, la découverte et le développement de nouveaux agents thérapeutiques constituent un enjeu majeur de la recherche pharmaceutique, notamment dans le domaine des maladies virales. Parmi celles-ci, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine demeure un problème de santé publique à l'échelle mondiale, en dépit des avancées considérables réalisées grâce aux thérapies antirétrovirales. Cependant, l'émergence de souches virales résistantes, la toxicité à long terme de certains traitements et les effets indésirables associés aux médicaments existants soulignent la nécessité de développer de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées [3].

Dans ce contexte, la chimie médicinale s'oriente vers l'exploration de nouveaux composés organiques présentant des propriétés biologiques prometteuses. Les hydrazones constituent une classe importante de ces composés, en raison de leurs multiples activités biologiques. Ces molécules, caractérisées par la présence du groupement fonctionnel $>C=N-NH_2$, présentent des propriétés antivirales significatives, notamment contre le VIH-1, en agissant sur différentes cibles enzymatiques telles que la transcriptase inverse ou certaines enzymes impliquées dans la réplication virale. Elles peuvent également interagir avec des protéines virales et perturber leur fonctionnement, ce qui en fait des candidats intéressants dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques [4].

Introduction générale

d'optimiser la structure moléculaire et d'analyser des paramètres essentiels tels que les orbitales moléculaires frontières (HOMO/LUMO) et la distribution électronique, fournissant ainsi des informations précieuses sur la stabilité et la réactivité des composés étudiés [5,6]

En outre, la spectroscopie infrarouge (IR) théorique constitue un moyen efficace pour l'identification des groupements fonctionnels d'une molécule. La comparaison entre les spectres calculés et les données expérimentales permet de confirmer la structure moléculaire et d'interpréter les différents modes vibrationnels [7].

Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents anti-VIH, le docking moléculaire représente une approche *in silico* largement utilisée pour prédire les interactions entre une molécule et une cible biologique. Cette méthode permet d'évaluer l'affinité de liaison et de proposer le mode d'interaction ligand–protéine. Elle est notamment appliquée à des protéines impliquées dans le cycle de réplication du VIH, comme la protéase du VIH-1, afin d'estimer le potentiel inhibiteur des composés étudiés [8,9].

La présente étude s'inscrit dans cette démarche et porte sur l'investigation théorique du composé 1-[E-2-(2-fluorophényl)diazénylidène]naphtalène-2(1H)-one, appartenant à la famille des hydrazones aromatiques. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, à l'aide des méthodes de modélisation moléculaire, les propriétés structurales, électroniques et biologiques potentielles de ce composé, en vue de son application éventuelle comme candidat thérapeutique anti-VIH

Ce mémoire est structuré en trois chapitres principaux :

- **Chapitre I** : présente une étude bibliographique détaillée portant sur les infections virales, en particulier le VIH, ainsi que sur les hydrazones aromatiques et leur importance dans le domaine de la chimie médicinale et du développement de nouveaux agents anti-VIH, ainsi sur la modélisation moléculaire.
- **Chapitre II** : est consacré à la modélisation moléculaire du composé étudié à l'aide de la méthode DFT, incluant l'optimisation de la géométrie moléculaire et l'analyse approfondie de ses propriétés structurales et électroniques, telles que les orbitales moléculaires frontières et le potentiel électrostatique.
- **Chapitre III** : porte sur l'étude de l'activité biologique théorique du composé, en mettant l'accent sur l'analyse de ses interactions avec une cible biologique du VIH

References

- [1] World Health Organization. Global health and infectious diseases report. Geneva: World Health Organization; **2024**.
- [2] Fauci AS, Lane HC. HIV/AIDS: science and medicine progress. Nat Rev Immunol. **2020**.
- [3] UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics—fact sheet [Internet]. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA. Available from: <https://www.unaids.org/>
- [4] Singh S, Sharma B, Siddiqi NJ. Hydrazones as prospective anti-VIH agent. Eur J Biomed Pharm Sci. **2016**;3(4):454–458.
- [5] Koch W, Holthausen MC. A chemist's guide to density functional theory. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH; **2015**.
- [6] Cramer CJ. Essentials of computational chemistry. 2nd ed. Wiley; **2004**.
- [7] Smith BC. Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy. 2nd ed. CRC Press; **2011**.
- [8] Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. In: Kukol A, editor. Molecular modeling of proteins. Totowa (NJ): Humana Press; **2008**.
- [9] Wlodawer A, Vondrasek J. Inhibitors of HIV-1 protease: a major success of structure-assisted drug design. Annu Rev Biophys Biomol Struct. **1998**;27:249–284.

Chapitre I

Etude bibliographique

I.1 La molécule EFDNO

I.1.1 Introduction

Les composés biologiquement actifs occupent une place essentielle dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et industriel, car ils constituent la base de nombreux principes actifs à usage thérapeutique. Une proportion importante de ces molécules appartient à la famille des composés hétérocycliques, reconnus pour la diversité de leurs structures et la richesse de leurs propriétés chimiques [1].

L'intérêt porté à cette classe de composés s'est considérablement accru au cours des dernières années, en raison de leur capacité à intégrer différents hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre, conférant ainsi des caractéristiques électroniques et structurales particulières.

Parmi ces hétérocycles, les hydrazones suscitent une attention particulière grâce à leur grande flexibilité structurale et à leurs multiples applications en chimie organique et médicinale [1].

I.1.2 Définition

Les hydrazones constituent une sous-classe des bases de Schiff résultant généralement de la condensation d'une hydrazine avec un composé carbonylé. Leur structure est caractérisée par la présence du motif fonctionnel $-C=N-NH-$, pouvant être représenté sous la forme générale $R^1R^2C=NNR^3R^4$ [2].

La présence de deux atomes d'azote aux propriétés électroniques différentes confère à ces composés une réactivité particulière. Le carbone de la liaison imine ($C=N$) peut présenter un comportement électrophile, tandis que l'azote terminal conserve un caractère nucléophile marqué [3].

I.1.3 Origine

Les hydrazones sont principalement des composés de synthèse, mais des dérivés naturels existent. Les dérivés naturels de l'hydrazone ont été identifiés à partir de diverses sources naturelles, notamment les bactéries, les plantes, les champignons et les organismes marins [4].

I.1.4 Structure

Les hydrazones sont des composés organiques caractérisés par la présence du groupement fonctionnel $-C=N-NH-$, formé par la condensation d'une hydrazine avec un aldéhyde ou une cétone. Cette fonction confère aux hydrazones une géométrie plane ou quasi plane autour de

la liaison C=N, favorisant l'existence d'isomères E/Z. La présence de plusieurs atomes d'azote rend ces composés capables d'établir des liaisons hydrogène et de coordonner des ions métalliques, ce qui contribue à leur réactivité chimique et à leurs propriétés biologiques [5, 6]

Ces caractéristiques structurales sous-tendent leur rôle essentiel en tant qu'intermédiaires clés en synthèse organique, notamment pour la construction de composés hétérocycliques. La conjugaison des hydrazones avec d'autres groupes fonctionnels conduit à des dérivés aux propriétés modulables [7].

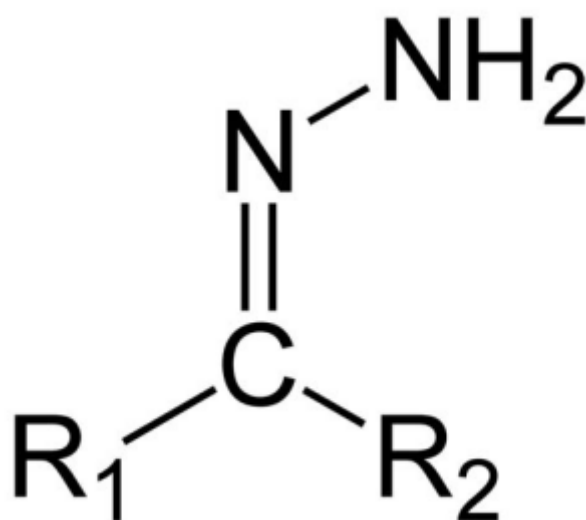


Figure I.1 : représente la structure de hydrazone

I.1.5 Méthodes de synthèse des hydrazone

I.1.6 Japp klingemann Réaction

La réaction de Japp–Klingemann représente une voie synthétique importante pour la préparation des hydrazones aromatiques. Elle met en jeu l'interaction entre un composé β -cétonique (tel qu'un β -céto-ester ou un β -céto-acide) et un sel de diazonium aromatique en milieu basique [9].

I.1.6.1.1 Mécanisme

Dans des conditions appropriées, la base provoque la formation d'un ion énolate à partir du composé β -cétonique. Cet intermédiaire nucléophile réagit ensuite avec le sel de diazonium pour donner un composé azoïque intermédiaire. Ce dernier est généralement instable et évolue

rapidement, notamment par hydrolyse, vers la formation finale d'une hydrazone, accompagnée de l'élimination d'un fragment carboxylique selon la nature du substrat utilisé.

Il est important de noter que, contrairement à une simple réaction de couplage azoïque, le produit final obtenu dans la réaction de Japp–Klingemann est une hydrazone. La régiosélectivité de la transformation dépend de la structure du substrat β -cétonique ainsi que des conditions réactionnelles employées [10].

I.1.6.2 Réaction de condensation entre l'hydrazine et les composés carbonylés

La condensation de l'hydrazine avec des composés carbonylés est la méthode de synthèse la plus employée, en raison de sa simplicité, de sa facilité d'exécution et des rendements élevés qu'elle permet d'obtenir. Cette réaction peut être réalisée en milieu acide. L'acide sulfurique ou l'acide acétique glacial est généralement employé en faible quantité catalytique dans un solvant alcoolique afin d'accélérer la formation de l'hydrazone et d'améliorer le rendement de la réaction [8].

Dans ce contexte, plusieurs dérivés hydrazone ont été synthétisés se basant sur cette méthode tel que:

Bessy Raj et al. ont synthétisé N-2-hydroxy-4-methoxyacetophenone-N'-4-nitrobenzoyl hydrazine par condensation du 2-hydroxy-4-methoxyacétophénone avec le 4-nitrobenzoyl hydrazine en présence de DMF [11].

Shan et al. ont synthétisé le composé Benzaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone, par condensation de benzaldehyde avec 2,4-dinitrophenylhydrazine [11].

I.1.6.3 N-arylation des dérivés de l'hydrazine

La N-arylation des dérivés de l'hydrazine avec des halogénures d'aryle est réalisée de manière efficace grâce au couplage C–N catalysé par le palladium (Pd) ou le cuivre (Cu), offrant une voie polyvalente vers les hydrazines substituées par des groupes aryles, y compris les N-aryl hydrazides et les N,N-diarylhydrazines. L'utilisation de ligands tels que les dérivés de type MOP ou de phosphine avec des catalyseurs au palladium ou au cuivre(I) permet des conditions douces et une bonne tolérance aux groupes fonctionnels [12].

I.1.7 Applications des hydrazones

Les hydrazones et leurs dérivés présentent un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques prometteuses, incluant des effets antimicrobiens, anticancéreux,

anti-inflammatoires, analgésiques, anticonvulsivants, anti-VIH, antidiabétiques et cardioprotecteurs, entre autres. En raison de ce profil bioactif puissant, elles sont considérées comme des squelettes moléculaires de grande valeur en chimie médicinale et hétérocyclique [5].

Dans ce contexte, nous présentons quelques domaines d'application importants:

I.1.7.1 Activité biologique

I.1.7.1.1 Activité anticonvulsivant

L'épilepsie est un trouble neurologique fréquent et un terme collectif désignant un ensemble de syndromes caractérisés par une activité électrique spontanée, intermittente et anormale dans le cerveau. La pharmacothérapie de l'épilepsie a connu des avancées importantes au cours de la dernière décennie. Par ailleurs, bien que de nouveaux médicaments antiépileptiques aient été introduits en pratique clinique au cours des vingt dernières années, les tests de décharge électro convulsive maximale (MES) et de pentylènetétrazole sous-cutané (scPTZ) restent les modèles animaux les plus utilisés pour évaluer et caractériser l'activité anticonvulsivant des composés [13].

I.1.7.1.2 Activité antimicrobienne

L'émergence de la résistance bactérienne constitue un problème majeur et largement répandu dans le traitement de nombreuses infections. Par conséquent, la recherche de nouveaux agents antimicrobiens demeure une tâche continue et essentielle. De nos jours, de nombreux dérivés d'hydrazone ont été développés et évalués pour leur activité antibactérienne, montrant l'intérêt croissant de cette classe de composés en tant que candidats thérapeutiques potentiels [14, 15].

I.1.7.1.3 Activité analgésique et anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés en pratique clinique pour le traitement des affections inflammatoires et douloureuses, notamment la polyarthrite rhumatoïde, les lésions des tissus mous et de la cavité buccale, les infections des voies respiratoires ainsi que la fièvre. Toutefois, l'utilisation prolongée de ces médicaments est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux et à une certaine toxicité [16].

Dans ce contexte, plusieurs dérivés d'hydrazone ont été développés afin de réduire les troubles gastro-intestinaux et la toxicité, tout en améliorant le profil de tolérance et de sécurité des composés [17].

I.1.7.1.4 Activités anticancéreuses

Le cancer correspond à un ensemble de pathologies caractérisées par une prolifération cellulaire anarchique résultant d'altérations génétiques affectant les mécanismes normaux de régulation du cycle cellulaire. Cette croissance incontrôlée peut conduire à l'invasion des tissus voisins et à la formation de métastases dans des organes distants [18].

L'augmentation constante de l'incidence du cancer souligne le besoin urgent de nouvelles stratégies thérapeutiques, stimulant la recherche tant sur des approches inspirées de produits naturels que sur des composés synthétiques pour identifier de potentiels médicaments anticancéreux à base de métaux [19].

I.1.7.1.5 Activité anti-VIH

La découverte et le développement de nouveaux inhibiteurs actifs contre les variantes du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sont essentiels pour surmonter les échecs thérapeutiques. Plusieurs études indiquent que les hydrazones pourraient présenter une activité anti-VIH. Les mécanismes possibles de cette activité incluent la suppression de la réplication virale ou l'inhibition des enzymes virales. Certains dérivés d'hydrazone ciblent des phases spécifiques du cycle de vie du VIH, ce qui les rend intéressants pour un usage en association avec les antirétroviraux. L'évaluation du potentiel des hydrazones dans la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le VIH nécessite une étude approfondie de leurs caractéristiques structurales et des interactions moléculaires responsables de leurs effets anti-VIH [20, 21].

I.1.7.2 Inhibiteurs de corrosion

La corrosion représente un phénomène électrochimique conduisant à la dégradation progressive des matériaux métalliques sous l'effet de leur interaction avec l'environnement. Ce processus peut entraîner des pertes économiques importantes et compromettre la sécurité des structures industrielles [22].

Les composés organiques riches en hétéroatomes, notamment les hydrazones, présentent une capacité notable à s'adsorber à la surface des métaux, formant ainsi une barrière protectrice limitant les réactions d'oxydation [23].

I.2 Virus de l'immunodéficience humaine

I.2.1 Introduction

Le VIH est un virus scientifiquement nommé virus de l'Immunodéficience humaine et responsable du syndrome de l'Immunodéficience acquise que tout le monde connaît sous le nom de SIDA. Cet agent pathogène est responsable d'une symptomatologie non spécifique avec notamment amaigrissement, fièvre, pneumonie, et sarcome de Kaposi entraînant des tumeurs cutanées violacées [24].

Depuis plusieurs années, les médias traitent régulièrement des sujets liés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et au syndrome d'immunodéficience acquise (sida). À la suite de sa découverte en 1979, le sida a éveillé un vif intérêt scientifique, tant sur le plan médical que psychosocial. Grâce à des recherches approfondies dans le domaine médical, l'agent infectieux responsable a été isolé, des tests de dépistage ont été élaborés et de nouveaux traitements médicaux ont vu le jour. Toutefois, bien que pour le moment il soit possible d'apporter de l'espoir aux individus porteurs du VIH/sida grâce aux traitements disponibles, il est impossible d'éliminer le virus qui s'est installé dans le corps humain [24].

I.2.2 Historique

Les premiers cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ont été signalés aux États-Unis en juin 1981 chez de jeunes hommes, puis rapidement décrits dans plusieurs pays européens. À cette période, l'agent responsable de cette pathologie n'était pas encore identifié comme un rétrovirus humain. Ce n'est qu'en 1983 qu'un rétrovirus a pu être isolé à partir de cellules lymphoïdes, et il sera ultérieurement désigné sous le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [25].

Les études réalisées en 1985 sur des isolats viraux provenant de patients infectés ont conduit à proposer l'existence d'une importante diversité génétique du VIH. Dans ce contexte, un autre virus, présentant des similarités avec le premier mais possédant des caractéristiques génétiques distinctes, a été identifié en 1986 chez des patients atteints du SIDA originaires d'Afrique de l'Ouest. Ces deux types de virus, appartenant à une même espèce virale, ont par la suite été désignés sous les appellations VIH-1 et VIH-2 [25].

Le premier cas de SIDA enregistré en Algérie a été identifié en décembre 1985. Depuis lors, l'évolution de l'épidémie a conduit à une augmentation progressive du nombre de personnes vivant avec le VIH, pour atteindre, en 2015, un effectif global d'environ 8800 cas. Parmi ceux-ci, près de 8600 concernent des sujets âgés de 15 ans et plus, incluant approximativement 3900 femmes, tandis qu'environ 200 cas ont été rapportés chez des enfants de moins de 14 ans [25].

I.2.3 Présentation des rétroviraux

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient au genre Lentivirus, inclus dans la famille des rétrovirale, et présente une organisation structurale caractéristique. Il est constitué d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées deux glycoprotéines majeures, gp120 et gp41, impliquées respectivement dans la reconnaissance du récepteur CD4 des lymphocytes et dans la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte [26].

Le cœur du virion renferme une capside formée principalement des protéines p24 et p17, qui entoure deux copies d'ARN viral associées à trois enzymes indispensables au cycle viral : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. La transcriptase inverse et l'intégrase assurent respectivement la conversion de l'ARN viral en ADN et l'insertion de cet ADN proviral dans le génome de la cellule infectée [26].

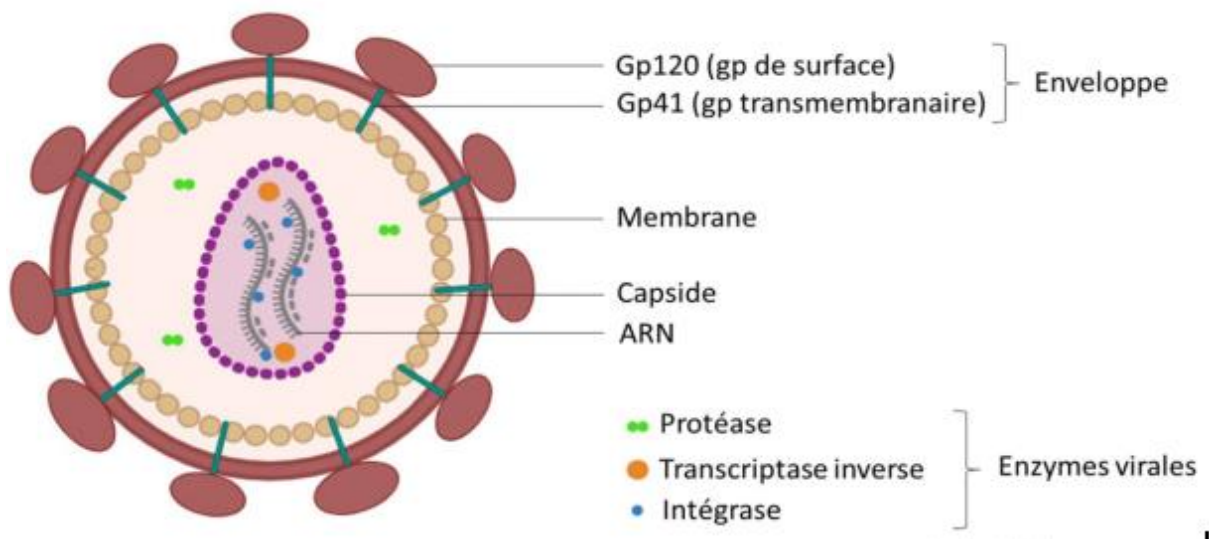


Figure 1.2 Structure du VIH. Gp : glycoprotéine. [27]

I.2.4 Variabilité génétique :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se décline en deux types principaux : le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1, largement répandu à l'échelle mondiale, est le principal responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), alors que le VIH-2, moins virulent, reste essentiellement limité à certaines régions d'Afrique de l'Ouest [28].

Ainsi, les références générales au VIH concernent le plus souvent le VIH-1. Selon l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD, 2015), ce type viral trouve ses origines au Cameroun et en République Démocratique du Congo. Sur le plan génétique, plus de la moitié des séquences diffèrent entre le VIH-1 et le VIH-2, ce qui explique les variations observées en termes de transmissibilité et de progression de la maladie [28].

Tableau.1 Récapitulatif du VIH-1 contre le VIH-2

VIH-1	VIH-2
• plus répandu dans le monde • plus pathogène • progresse rapidement vers le SIDA • transmissibilité supérieure • charges virales importantes, millions • de copies /ml • ne ressemble pas au virus du macaque • protéines de l'enveloppe (17, 24, 15(6,7))	• l'Afrique de l'ouest • moins pathogène • progresse moins vers le SIDA • transmissibilité inférieure • charges virales inférieures à 10.000 copies/ml • plus proche du virus du macaque • protéines de l'enveloppe (16 et 26)

I.2.5 Transmission

Les particules du VIH se retrouvent dans divers liquides biologiques : les fluides sexuels (spermatozoïdes, sécrétions vaginales), le sang et le lait maternel.

- ❖ **La voie sexuelle est le mode de transmission principal du VIH**, représentant plus de 95% des cas de contamination à l'échelle mondiale.

L'infection se propage par contact avec des fluides sexuels infectés lors de rapports hétérosexuels, homosexuels ou urogénitaux.

Le danger de transmission du virus dépend de plusieurs facteurs, tels que le niveau d'infection chez la personne infectée (la contagiosité est particulièrement forte lors de la première infection), mais aussi l'existence de plaies génitales ou de saignements (risque accru). Par ailleurs, l'administration d'un traitement ARV aux individus infectés diminue ce risque [29, 30].

- ❖ **La contamination peut se réaliser par la voie sanguine**, principalement via le partage de seringues infectées parmi les consommateurs de drogues injectables. ou lors d'un incident d'exposition au sang, en particulier parmi les professionnels de la santé [30].
- ❖ **La transmission de la mère séropositive à son enfant**, lors de l'accouchement et/ou pendant la période d'allaitement. Le taux de propagation du VIH-1 est approximativement de 20 à 40% si la femme n'est pas soignée (< 5% pour le VIH-2), mais tombe à 0,3% si elle bénéficie d'un traitement ARV précoce et performant, et que son nourrisson reçoit une prophylaxie [30].

I.2.6 Physiopathologie

I.2.6.1 Cycle de réplication du virus VIH

Le VIH est un microorganisme extrêmement réduit et ne peut exister qu'en tant que particule infectieuse minimale. Pour assurer sa réplication, il infiltre une cellule hôte et utilise ses mécanismes métaboliques et enzymatiques. Le lymphocyte T CD4+, ou TCD4, constitue la principale cellule cible du virus. Le cycle de réplication du VIH se déroule en plusieurs étapes coordonnées, chacune jouant un rôle crucial dans la propagation de l'infection [27].

I.2.6.1.1 Fixation :

La protéine de surface gp120 du VIH se lie spécifiquement au récepteur CD4 des cellules cibles. Cette interaction est facilitée par des corécepteurs cellulaires, à savoir CCR5, présents sur les macrophages, et CXCR4, exprimés sur les lymphocytes. Ces corécepteurs sont des récepteurs de cytokines jouant un rôle clé dans le recrutement des leucocytes lors des réponses inflammatoires [31].

Par ailleurs, les cellules dendritiques, spécialisées dans la présentation de l'antigène, capturent le virus via le récepteur DC-SIGN, conférant ainsi une certaine protection au virus contre les mécanismes de défense immédiate de l'hôte. Après cette fixation, les cellules migrent vers les

ganglions lymphatiques, où le VIH rencontre une forte densité de lymphocytes et les récepteurs nécessaires à sa pénétration. Il est important de noter que le virus se réplique exclusivement dans les lymphocytes, tandis que d'autres cellules capables de le fixer agissent comme des vecteurs, guidant le virus vers des zones riches en lymphocytes [31].

I.2.6.1.2 Pénétration :

L'interaction de la gp120 avec le corécepteur induit une exposition de la protéine transmembranaire gp41, qui s'intègre ensuite à la membrane plasmique de la cellule hôte. Cette insertion provoque une fusion membranaire, créant un passage permettant l'introduction de la nucléocapside virale dans le cytoplasme cellulaire, étape cruciale pour le début du cycle de réplication du virus [32].

I.2.6.1.3 Rétro transcription et intégration

Cette étape de réplication est caractéristique des rétrovirus. La transcriptase inverse, enzyme virale essentielle, convertit le brin d'ARN viral en ADN simple brin, puis le réplique pour former un ADN proviral double brin, structurée de manière analogue à la double hélice de l'ADN humain. L'ADN proviral, en association avec l'intégrase virale, migre vers le noyau de la cellule hôte. L'intégrase possède la capacité de cliver l'ADN cellulaire et d'y insérer l'ADN viral [32].

La transcriptase inverse se distingue par un taux élevé d'erreurs lors de la transcription, expliquant la grande variabilité génétique du VIH. Une fois intégré, l'ADN viral peut rester latent pendant de longues périodes, entraînant une infection chronique de la cellule. Il peut également s'exprimer activement, permettant la production du génome viral et des autres composants nécessaires à l'assemblage de nouvelles particules virales, ce qui représente le mode de réplication le plus fréquent [32].

I.2.6.1.4 Expression de l'ADN intégré :

L'ARN polymérase de la cellule hôte transcrit l'ADN viral intégré en ARN messager, qui remplit un double rôle : servir de matrice pour la traduction des protéines virales par les ribosomes cellulaires et constituer l'ARN génomique destiné aux nouvelles particules virales. Parallèlement, les six gènes accessoires du VIH sont exprimés [32].

Ces gènes codent principalement pour des protéines régulatrices, qui interagissent avec des facteurs cellulaires afin d'orienter l'activité de l'ARN polymérase vers la transcription des gènes responsables de la synthèse des protéines structurales et enzymatiques du virus, notamment group-spécifique Antigène gène, polymérase gène et enveloppe. Deux polyprotéines, group-spécifique Antigène gène et polymérase gène, sont ainsi produites et migrent vers la membrane plasmique. Au cours de la maturation virale, ces polyprotéines sont clivées par la protéase virale en protéines de la capside et en enzymes fonctionnelles [32].

La polyprotéine enveloppe est également synthétisée, puis modifiée par glycosylation dans l'appareil de Golgi pour former la gp160. Cette dernière est clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, qui s'insèrent ensuite dans la membrane plasmique et jouent un rôle clé lors de l'assemblage et de la fusion des nouvelles particules virale [32].

I.2.6.1.5 Assemblage, libération et maturation :

L'assemblage des nouvelles particules virales se déroule sous la membrane plasmique, dans des zones spécialisées modifiées par l'ancrage des protéines gp120 et gp41. Les protéines structurales s'agrègent autour des deux molécules d'ARN viral, et la membrane cellulaire commence à bourgeonner, englobant progressivement ces composants pour former des virions immatures [32].

La maturation virale est assurée par l'action de la protéase virale, qui clive les précurseurs protéiques en formes fonctionnelles. Les virions matures ainsi formés sont capables d'infecter de nouvelles cellules, garantissant la persistance du virus au sein des réservoirs cellulaires et la propagation continue de l'infection [32].

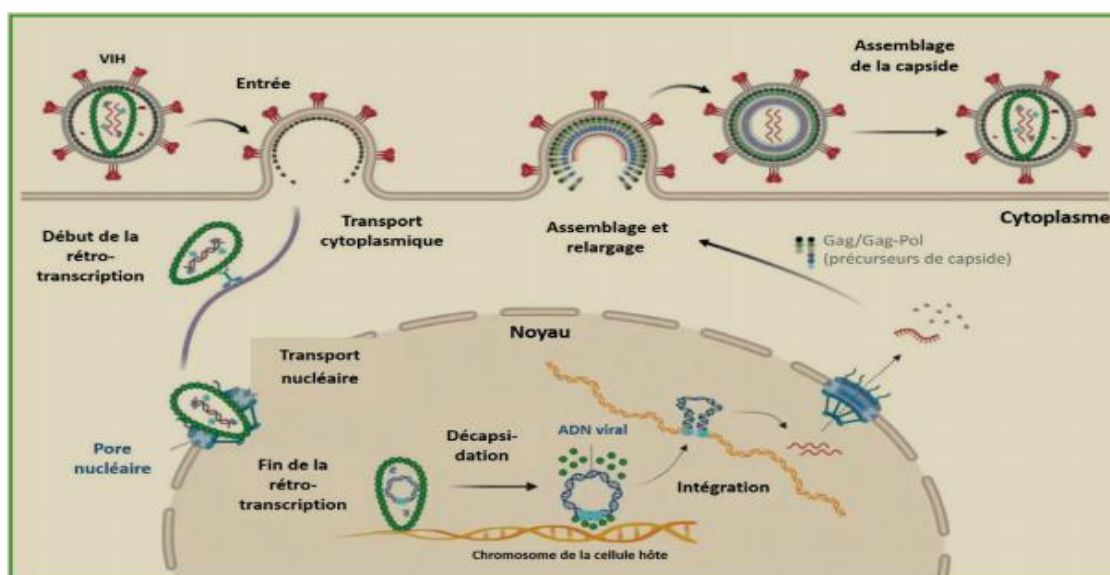


Figure 1.3. Cycle de réplication des VIH [33]

I.2.7 Évolution clinique de l'infection

La symptomatologie associée à l'infection par le VIH est liée aux maladies opportunistes qui se manifestent en raison de la déficience immunitaire. L'évolution se déroule en trois étapes : l'infection initiale, la phase clinique de latence et la phase symptomatologie [34].

➤ La phase de primo-infection :

Cette phase correspond à la primo-infection et survient après la première exposition au VIH, avec une durée généralement comprise entre deux et six semaines. La réplication virale est alors particulièrement intense, chaque jour produisant entre un et dix milliards de nouvelles particules virales, accompagnée d'une destruction massive des lymphocytes T CD4+. Cette dynamique explique le pic d'infection et le risque élevé de transmission du virus au cours de cette période [35].

Initialement, le nombre de lymphocytes CD4+ diminue rapidement, ces cellules étant détruites plus vite qu'elles ne sont régénérées par les organes lymphoïdes. Durant cette phase, les anticorps dirigés contre le VIH ne sont pas encore détectables dans le sang, correspondant à la période dite de fenêtre sérologique. Les individus infectés peuvent ainsi transmettre le virus malgré un test sérologique négatif. En général, après trois semaines, les anticorps anti-VIH deviennent détectables et la sérologie se révèle positive

➤ La phase chronique de latence Clinique avec séropositivité :

De durée variable de 2 à 15 ans, la réplication virale est plus faible que pendant la primo-infection, grâce au système immunitaire, mais elle est continue. C'est une phase asymptomatique et la sérologie est positive donc les anticorps anti-VIH peuvent être détectés [35]

➤ La phase symptomatologique avec apparition d'infections opportunistes :

Peut s'étendre sur plusieurs mois à plusieurs années. Durant cette période, la réplication virale n'est plus efficacement contrôlée par le système immunitaire, entraînant une réduction de la production de lymphocytes T CD4+ par les organes lymphoïdes et une diminution marquée de leur nombre. Les organes lymphoïdes ne parviennent plus à compenser la destruction cellulaire induite par la réplication virale, ce qui accentue le déficit immunitaire. Cette immunodépression sévère favorise le développement d'infections opportunistes et définit le stade SIDA de l'infection par le VIH [35]

I.2.8 Classification de l'infection par le VIH

Depuis 1993, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta, aux États-Unis, a proposé une classification de l'infection par le VIH en trois stades progressifs de gravité, fondée à la fois sur des critères cliniques et immunologiques. En 2007, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une autre classification, organisée en quatre étapes. Cette dernière repose uniquement sur des critères cliniques et ne tient pas compte de la numération des lymphocytes T CD4+ [36].

- **Phase clinique 1** : Après une période asymptomatique, le patient présente des adénopathies généralisées persistantes, qui constituent le principal signe clinique de ce stade initial de l'infection [36].
- **Phase clinique 2** : Ce stade se caractérise par une perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel total, l'apparition de manifestations cutanéomuqueuses mineures telles que la dermatite séborrhéique ou les ulcères buccaux récurrents, ainsi que par la survenue d'un épisode de zona au cours des cinq dernières années. Les infections récidivantes des voies respiratoires supérieures sont également fréquentes à ce stade [36].
- **Phase clinique 3** : Ce stade se distingue par une perte de poids supérieure à 10 % de la masse corporelle, une diarrhée chronique d'étiologie indéterminée durant plus de trente jours, ainsi qu'une fièvre persistante, inexpliquée, pendant un mois ou davantage. Sur le plan buccal, apparaissent une candidose (muguet) et une leucoplasie avec formation d'une "cavité buccale velue". Par ailleurs, des antécédents de tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente et la survenue d'infections bactériennes sévères, telles que des pneumonies, sont fréquents à ce stade [36].
- **La phase clinique 4** : est déterminé lorsque le patient souffre de pneumocystose, de toxoplasmose cérébrale, de la maladie de Kaposi, d'un lymphome ou d'une mycobactériose atypique généralisée. Et de manière plus globale, toute affection sérieuse observée chez un individu porteur du VIH, présentant une diminution significative de son immunité (nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³) [36].

I.3 Les médicaments antiviraux avec un focus sur le VIH

I.3.1 Définition d'un médicament antirétroviral

Un médicament antirétroviral est une molécule à action virostatique dont le rôle principal est d'inhiber la réplication du virus au sein de l'organisme sans pour autant l'éliminer complètement. Le cycle de réplication du VIH comporte plusieurs étapes clés constituant autant de cibles thérapeutiques potentielles, notamment la transcriptase inverse, la protéase, le mécanisme de fusion virus-cellule ainsi que, plus récemment, l'intégrase. L'association de plusieurs antirétroviraux au sein d'un même schéma thérapeutique a conduit au développement des traitements combinés dits hautement actifs (HAART, pour « Highly Active Antiretroviral Therapy »), introduits à partir de 1996. Cette stratégie thérapeutique a profondément modifié l'évolution et le pronostic de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, en réduisant de manière significative la morbidité et la mortalité associées [36].

I.3.2 Objectif du traitement

Les objectifs du traitement antirétroviral sont d'obtenir une suppression prolongée de la charge virale, idéalement inférieure à 50 copies/ml, correspondant à un niveau indétectable par les techniques standards, de restaurer l'immunité cellulaire en augmentant le taux de lymphocytes T CD4⁺ sanguins au-delà de 200/mm³, et de préserver un bon état général en prévenant la survenue d'infections opportunistes, la progression vers le stade SIDA ainsi que l'apparition de manifestations cliniques liées à l'infection par le VIH. L'efficacité du traitement par ARV est principalement appréciée par l'atteinte d'une charge virale plasmatique VIH-1 indétectable dans un délai maximal de six mois après l'instauration de la thérapie, tout en assurant une tolérance clinique satisfaisante. En pratique, une diminution d'au moins 2 log copies/ml est généralement observée dès le premier mois, avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml au troisième mois. L'échec thérapeutique primaire est retenu lorsque la charge virale demeure détectable après douze mois de traitement malgré une prise en charge adéquate [37].

I.3.3 Les principales classes d'antirétroviraux

Actuellement, les ARV sont classés selon leur mécanisme d'action au cours du cycle viral, ce qui permet d'agir à différentes étapes de la réplication du VIH [37]

- Les inhibiteurs d'entrée
- Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Les inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- Les inhibiteurs de la protéase (IP)
- Les inhibiteurs de capsid (IC)

I.3.4 Antirétroviraux utilisés dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH

Les antirétroviraux (ARV) constituent la base de la prise en charge thérapeutique du VIH conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé [38].

- Le schéma de première intention chez l'adulte repose principalement sur l'association TDF/3TC/DTG (TLD : ténofovir disoproxil fumarate + lamivudine + dolutégravir), en raison de son efficacité virologique élevée et de sa bonne tolérance.
- En cas d'intolérance, des alternatives sont proposées telles que TDF/3TC/EFV 400 mg ou ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg.
- Chez l'enfant, la combinaison pédiatrique ABC/3TC/DTG (pALD) 60/30/5 mg est recommandée en première intention entre 6 et 25 kg.
- D'autres bases nucléosidiques peuvent être utilisées selon les situations cliniques : AZT/3TC, ABC/3TC ou TDF/XTC.
- Les inhibiteurs de protéase comme LPV/r, ATV/r ou DRV/r sont indiqués principalement en deuxième ou troisième intention.
- Le raltégravir (RAL) et le darunavir (DRV) interviennent dans les lignes thérapeutiques avancées ou dans des cas particuliers.
- Le ténofovir alafénamide (TAF/XTC/DTG) est réservé à certaines situations cliniques (insuffisance rénale, atteinte osseuse).
- Certains médicaments anciens (EFV 600 mg, AZT en monothérapie, anciennes formulations pédiatriques) sont progressivement abandonnés.

- La prophylaxie préexposition (PrEP) repose essentiellement sur TDF/XTC en administration quotidienne ou intermittente.
- D'autres stratégies préventives incluent l'anneau vaginal à la dapivirine (DPV) et le cabotégavir injectable (CAB) à libération prolongée.
- La prophylaxie postexposition (PEP) chez l'adulte utilise préférentiellement TDF/3TC/DTG pendant 28 jours.
- La prophylaxie postnatale repose principalement sur la zidovudine (AZT) et la névirapine (NVP) en solution buvable.
- Le choix des ARV dépend du poids, de l'âge, des comorbidités (co-infection tuberculose ou hépatite B) et des interactions médicamenteuses (rifampicine).
- La planification thérapeutique tient également compte des aspects programmatiques, économiques et de disponibilité sur le marché pharmaceutique [38].

I.4 Modélisation Moléculaire

I.4.1 Introduction

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functional Theory) représente aujourd'hui une méthode incontournable dans l'étude quantique de la structure électronique des systèmes atomiques, moléculaires et des matériaux solides. Grâce à son compromis efficace entre précision et coût computationnel, elle est largement utilisée aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie théorique pour décrire les propriétés électroniques, énergétiques et structurales de la matière. Les fondements conceptuels de cette approche trouvent leur origine dans le modèle statistique proposé par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Toutefois, la formulation rigoureuse de la DFT moderne repose sur les théorèmes établis en 1964 par Pierre Hohenberg et Walter Kohn, démontrant que l'énergie fondamentale d'un système électronique est une fonctionnelle unique de la densité électronique. Par la suite, l'introduction des équations de Kohn–Sham en 1965, développées par Walter Kohn et Lu Sham, a permis de rendre cette théorie applicable en pratique, ouvrant la voie à son utilisation extensive dans les calculs numériques modernes [39].

I.4.2 Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

I.4.2.1 Définition et fondements théoriques

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functional Theory) constitue aujourd'hui une méthode computationnelle incontournable pour l'étude des structures électroniques et atomiques de la matière, qu'il s'agisse de systèmes atomiques, moléculaires ou de matériaux condensés. Dans le domaine de la catalyse, la DFT est particulièrement utile pour prédire les mécanismes réactionnels et obtenir des informations détaillées sur la structure électronique et atomique des catalyseurs, souvent difficiles à obtenir par des méthodes expérimentales seules [40].

Fondamentalement, la DFT reformule le problème quantique à N corps en utilisant la densité électronique comme grandeur principale, plutôt que la fonction d'onde multiélectronique employée dans les méthodes de Hartree ou Hartree-Fock. Cette approche permet de réduire considérablement la complexité des calculs pour les systèmes contenant un grand nombre d'électrons, tout en fournissant une description fiable des propriétés physiques et chimiques des systèmes complexes. Ainsi, la DFT combine efficacité computationnelle et précision, ce qui en fait un outil majeur en chimie quantique, en physique de la matière condensée et en catalyse computationnelle [41].

I.4.2.2 Les Avantages de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité se distingue par sa rapidité et son efficacité en calcul, ce qui permet d'étudier des systèmes moléculaires et solides volumineux qui seraient difficiles à traiter par des méthodes *ab initio* plus complexes. Elle offre des prévisions fiables pour la structure électronique à l'état fondamental, notamment pour les énergies, la distribution de la densité électronique et la géométrie des molécules. De plus, DFT est très polyvalente et peut servir de point de départ pour des analyses plus avancées, comme la modélisation de matériaux ou des investigations en chimie computationnelle appliquée [42].

I.4.2.3 Inconvénients et limitations de la DFT

Malgré ses forces, DFT comporte plusieurs limitations. La qualité des résultats dépend fortement du type de fonctionnelle utilisée, certaines pouvant introduire des erreurs notables, notamment le problème d'auto-interaction. Cette méthode peut également rencontrer des difficultés avec les systèmes à forte corrélation électronique, les états excités ou les multiplicités complexes, et certaines propriétés comme les états de spin ou les interactions

faibles (van der Waals) peuvent être mal représentées. Des ajustements ou méthodes complémentaires sont parfois nécessaires pour obtenir des résultats précis [42].

I.4.3 Logiciels de calcul utilisés

Les calculs théoriques ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian/GaussView. Gaussian est un logiciel polyvalent de chimie computationnelle qui permet de réaliser une large gamme de calculs, notamment en mécanique moléculaire, chimie quantique semi-empirique, champ auto-cohérent (SCF), théorie des perturbations de Møller–Plesset, théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et espace actif complet (CAS). Pour faciliter son utilisation,[43] GaussView 6 fournit une interface graphique permettant de créer les fichiers d'entrée pour Gaussian, d'exécuter les calculs sans recourir à la ligne de commande, et d'interpréter les résultats de manière visuelle, par exemple en traçant des propriétés moléculaires, en animant des vibrations ou en visualisant des spectres calculés. Ensemble, Gaussian et GaussView simplifient le flux de travail en chimie computationnelle, rendant les analyses quantiques complexes plus accessibles et compréhensibles [44].

I.4.4 Principes et fonctionnelles de la DFT

I.4.4.1 Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP est l'une des fonctionnelles d'échange-corrélation les plus utilisées dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Elle appartient à la famille des fonctionnels hybrides, car elle combine une fraction d'échange exact issue de la méthode de Hartree–Fock (HF) avec des termes d'échange et de corrélation provenant d'approximations de type gradient généralisé (GGA). Le nom B3LYP signifie : B pour Becke (fonction d'échange de Becke), 3 pour trois paramètres empiriques, et LYP pour Lee–Yang–Parr (fonctionnelle de corrélation). Mathématiquement, B3LYP est une combinaison linéaire de l'échange exact Hartree–Fock, de l'échange de Becke (1988), de la corrélation locale (LDA) et de la corrélation de Lee–Yang–Parr (1988). L'introduction d'une portion d'échange exact améliore considérablement la précision des calculs par rapport aux fonctionnelles purement locales ou GGA, notamment pour les énergies de liaison, les géométries moléculaires, les fréquences vibrationnelles et les propriétés thermochimiques. C'est pour ces raisons que B3LYP est largement utilisée en chimie organique, en chimie des matériaux et en modélisation moléculaire [45].

I.4.4.2 Base 6-31G(d)

La base 6-31G est une base gaussienne de type split-valence largement utilisée en chimie computationnelle dans les méthodes ab initio et DFT. Elle appartient à la famille des bases développées par Pople et collaborateurs. Dans cette base, les orbitales internes (de cœur) sont décrites par une combinaison de six fonctions gaussiennes contractées, tandis que les orbitales de valence sont représentées par deux ensembles de fonctions gaussiennes (3 + 1), ce qui permet une meilleure flexibilité dans la description de la distribution électronique de valence. Cette séparation des orbitales de valence améliore la précision des calculs par rapport aux bases minimales, tout en maintenant un coût computationnel raisonnable. Des versions étendues comme 6-31G(d) ou 6-31G (d, p) incluent des fonctions de polarisation afin d'améliorer la description des interactions électroniques et des propriétés structurales des molécules [46].

I.4.4.3 Base 6-311G (d,p)

La base 6-311G appartient à la célèbre famille des bases de Pople, largement employée en chimie quantique, notamment dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Introduite en 1980 par Krishnan et ses collaborateurs, elle constitue une amélioration de la base antérieure 6-31G. Sa dénomination repose sur une logique précise : le chiffre "6" indique que les orbitales de cœur sont représentées par une combinaison linéaire de six fonctions gaussiennes primitives. Quant à la séquence "311", elle décrit la couche de valence à l'aide de trois fonctions : la première est issue de la contraction de trois gaussiennes primitives, tandis que les deux suivantes correspondent chacune à une seule gaussienne primitive. Cette structure confère à la base une plus grande flexibilité pour modéliser avec précision le comportement des électrons de valence, essentiels dans la formation des liaisons chimiques [47].

Cette base constitue un compromis idéal entre précision et coût computationnel pour l'étude des systèmes moléculaires en DFT.

I.4.5 Spectroscopie Infrarouge (IR-FTIR)

I.4.5.1 Introduction

La chimie analytique joue un rôle fondamental dans la compréhension de la composition, de la structure et des propriétés des substances chimiques. Au fil des années, diverses techniques instrumentales ont été développées afin d'assurer des analyses qualitatives et quantitatives

précises des matériaux. Parmi ces techniques, les méthodes spectroscopiques occupent une place centrale en raison de leur sensibilité, de leur fiabilité et de leur grande polyvalence. La spectroscopie repose sur l'interaction entre le rayonnement électromagnétique et la matière, permettant ainsi d'obtenir des informations détaillées sur les structures atomiques et moléculaires. Les différentes régions du spectre électromagnétique donnent lieu à divers types de techniques spectroscopiques, chacune étant associée à des phénomènes moléculaires ou atomiques spécifiques [48].

I.4.5.2 Principe de la spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique analytique utilisée pour caractériser les matériaux en fonction de leur interaction avec le rayonnement infrarouge à travers différentes régions du spectre électromagnétique. Le domaine infrarouge est généralement divisé en trois régions principales : le proche infrarouge (near-IR, $13\,500\text{--}4\,000\text{ cm}^{-1}$; $780\text{--}2\,500\text{ nm}$), l'infrarouge moyen (mid-IR, $4\,000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$; $2\,500\text{--}25\,000\text{ nm}$) et l'infrarouge lointain (far-IR, $400\text{--}10\text{ cm}^{-1}$; $25\,000\text{--}1\,000\,000\text{ nm}$) [49]. Chaque région fournit des informations spécifiques en fonction de l'énergie du rayonnement et du type de mouvement moléculaire impliqué.

Comparées au rayonnement ultraviolet et visible, les ondes infrarouges possèdent une énergie plus faible, car elles induisent principalement des transitions vibrationnelles plutôt que des excitations électroniques. Pour cette raison, la spectroscopie IR est particulièrement sensible aux vibrations moléculaires telles que l'élongation et la flexion des liaisons chimiques. Lorsque le rayonnement infrarouge traverse un échantillon, l'absorption ne se produit que si la fréquence du rayonnement incident correspond à la fréquence vibratoire naturelle d'une liaison et entraîne un changement du moment dipolaire moléculaire. Cette condition de résonance génère des bandes d'absorption caractéristiques qui constituent le spectre infrarouge [50].

Différents groupes fonctionnels absorbent le rayonnement infrarouge à des fréquences spécifiques déterminées par leur structure chimique et leur environnement de liaison. Par conséquent, le spectre vibrationnel obtenu sert de « empreinte moléculaire », permettant l'identification des groupes fonctionnels et contribuant à l'élucidation de la structure. En comparant les bandes d'absorption observées avec des tables de corrélation établies, il devient possible de déterminer les groupes fonctionnels présents et, par conséquent, d'inférer la structure moléculaire du composé analysé [50].

I.4.5.3 Principes et applications de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une technique spectrale largement utilisée qui repose sur les mouvements vibrationnels et rotationnels des atomes pour étudier les structures internes des molécules dans divers domaines scientifiques [51]. Cette méthode est particulièrement puissante pour sonder les caractéristiques vibrationnelles des acides aminés et des cofacteurs, qui sont très sensibles aux variations structurales subtiles. Bien que la spectroscopie FTIR soit généralement non spécifique, cette propriété lui permet d'examiner presque tous les cofacteurs, les chaînes latérales des acides aminés, et même les molécules d'eau au sein d'un échantillon. De plus, en utilisant la spectroscopie de différence FTIR induite par réaction, il devient possible d'isoler et d'étudier les vibrations associées à des groupes chimiques individuels qui participent à des réactions biochimiques spécifiques, offrant ainsi une compréhension plus ciblée des changements moléculaires [52].

I.4.5.4 Avantages de la FTIR

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est reconnue pour sa polyvalence et ses nombreux avantages. Elle est notamment non destructive, ne nécessite aucune ou peu de préparation d'échantillon et offre une excellente sensibilité pour identifier la composition chimique et la structure des matériaux [53]. De plus, sa capacité à fournir une "empreinte digitale" chimique unique permet une analyse qualitative et quantitative fiable, et les développements récents en imagerie FTIR permettent d'obtenir des informations chimiques avec une résolution spatiale élevée [54].

I.4.5.5 Inconvénients de la FTIR

Malgré ses atouts, la technique FTIR présente certaines limites. L'interprétation des spectres peut être complexe et nécessite une expertise, notamment lors de l'analyse de mélanges [53]. La résolution spatiale des instruments FTIR conventionnels est fondamentalement limitée par la diffraction de la lumière infrarouge, ce qui peut restreindre l'analyse de très petits échantillons [55]. De plus, la forte absorption de l'eau dans l'infrarouge peut masquer les signaux d'intérêt dans les échantillons biologiques ou humides [53].

I.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié la famille des hydrazones, qui sont des composés cycliques hétérogènes polyvalents. Elle s'est imposée dans la synthèse organique et l'analyse

chimique, notamment dans l'identification des composés carbonyles et leur utilisation comme composés intermédiaires principaux dans la production de préparations pharmaceutiques, de produits chimiques agricoles et de nombreux autres produits.

À cet égard, nous avons expliqué ce virus contraignant, sa structure et son cycle de vie, ainsi que ses caractéristiques qui rendent difficile la mise au point d'un traitement approprié et donné des exemples et des informations sur les médicaments antiviraux.

Nous avons également mis en lumière la théorie de la densité fonctionnelle, qui offre de grandes possibilités pour étudier et confirmer l'efficacité ou l'inefficacité de ces composés en analysant leurs propriétés électroniques, ainsi que la spectroscopie infrarouge (IR) utilisée pour identifier les groupes fonctionnels. Ces outils seront essentiels dans les chapitres suivants pour établir la relation entre la structure moléculaire et l'activité biologique du composé étudié.

Références

- [1] ZIZI, S.e.I., S, *Synthèse de molécules homologues d'isoniazides et recherche d'activité biologique*, 2020, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- [2] Kajal, A., Bala, S., Kamboj, S., Sharma, N., & Saini, V, *Therapeutic potential of hydrazones as anti-inflammatory agents*. International Journal of Medicinal Chemistry, 2014.
- [3] Verma, G., Marella, A., Shaquiquzzaman, M., Akhtar, M., Ali, M. R., & Alam, M. M, *A review exploring biological activities of hydrazones*. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 2014. 6(2): p. 69–80.
- [4] Mohamed, H.M.e.a., *Natural Hydrazone Derivatives. Their Sources, Structures, and Bioactivities*, 2025.
- [5] Pai, K.N.B., K. S, *An overview on synthetic aspects and biological activity profiles of hydrazone derivatives*. Discover Chemistry, 2025.
- [6] Tayade, K., Yeom, G.-S., Sahoo, S. K., Puschmann, H., Nimse, S. B., & Kuwar, A, *Exploration of molecular structure, DFT calculations, and antioxidant activity of a hydrazone derivative*. Antioxidants. 2022. 11(11): p. 2138.
- [7] Belskaya, N.P., Dehaen, W., & Bakulev, V. A, *Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions*. ARKIVOC, 2014. 275–332.
- [8] Fahmi, M.R.G., & Kurniawan, Y. S, *Heterocyclic hydrazone derivatives as potential antitubercular agent against Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Experimental and Clinical Microbiology, 2019. 2(2): p. 16–21.

- [9] Adjissi, L., et al., *New aromatic hydrazones: Synthesis, structural analysis, DFT study, biological activity, ADME-T properties and in silico evaluation of their inhibition of SAS-CoV-2 main protease*. Journal of Molecular Structure, **2023**. 1279: p. 134997.
- [10] Parikh, A.P., H. Parikh, K., *Japp–Klingemann Reaction*, in *Name Reactions in Organic Synthesis* **2012**, Cambridge University Press. p. 256–258.
- [11] Bessy Raj, B.N. and M.R. Prathapachandra Kurup, *N-2-hydroxy-4-methoxyacetophenone-N'-4-nitrobenzoyl hydrazine: synthesis and structural characterization*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **2007**. 66(4–5): p. 898–903.
- [12] Geminiani, L., et al., *Pd-catalyzed dehydrogenative arylation of arylhydrazines to access non-symmetric azobenzenes, including tetra-ortho derivatives* Beilstein Journal of Organic Chemistry, **2025**. 21: p. 2234–2242.
- [13] Stroke, N.I.o.N.D.a. *Epilepsy and Seizures*. February 13, **2026**; Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures>.
- [14] Popiołek, Ł., *Updated information on antimicrobial activity of hydrazide–hydrazones*. Updated information on antimicrobial activity of hydrazide–hydrazones, **2021**. 22(17): p. 9389.
- [15] Yuan, H.Q.W., Z. L. Wang, M. K. Zhang, Q. Y. Liang, X. Y.Xie, T. Z. He, L. G. Chen, P. Zhu, H. Bao, G. M., *Hydrazine derivative-based carbon dots for potent antibacterial activity against multidrug-resistant bacterial*. Nanomaterials, **2025**. 15(12): p. 910.
- [16] Sohail, R.M., M. Patel, K. K. Reddy, S. A. Haider, Z. Naria, M.Habib, A. Abdin, Z. U.Chaudhry, W. R. Akbar, A., *Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: A narrative review*. Cureus, **2023**. 15(14).
- [17] Zlatanova-Tenisheva, H.V., S., *Pharmacological evaluation of novel hydrazide and hydrazone derivatives: Anti-inflammatory and analgesic potential in preclinical models*. Molecules, **2025**. 30(7): p. 1472.
- [18] Anand, U.D., A. Chandel, A. K. S. Sanyal, R.Mishra, A. Pandey, D. K.Ghosh, S.Pérez de la Lastra, J. M., *Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics* Genes & Diseases, **2022**. 10(4): p. 1367–1401.
- [19] Tafere, D.A.G., M. Elemo, F. Sani, T. Atisme, T. B.Ashebr, T. G. Ahmed, I. N., *Hydrazones, hydrazones-based coinage metal complexes, and their biological applications*.

Hydrazones, hydrazones-based coinage metal complexes, and their biological applications, **2025**. 15: p. 6191–6207.

[20] Kozmenko, Y.V.K., M. M.Revtovich, S. V. Korolev, S. P. Sherman, D. K.Spiridonov, V. V. Kalnina, L. B.Valuev-Elliston, V. T. Gottikh, M. B. Kochetkov, S. N.Zemskaya, A. S. Solyeu, P. N., *Anti-HIV and antimicrobial activity of 7-hydrazino-8-hydroxyquinoline-based aromatic hydrazones*. International Journal of Molecular Sciences, **2025**. 26(17): p. 8402.

[21] Zhang, Y.W., R.Bu, Y. Corona, A.Dettori, L.Tramontano, E.Pannecouque, C. De Clercq, E. Wang, S. Meng, G. Chen, F. E., *Design, synthesis and biological evaluation of 3-hydrazonoindolin-2-one derivatives as novel HIV-1 RNase H inhibitors*. Molecules, **2025**. 30(9): p. 1868.

[22] Dalbouha, A.R., Z., *Metal Corrosion: In-depth Analysis, Economic Impacts and Inhibition Strategies for Enhanced Infrastructure Durability*. Journal of Applied Science and Environmental Studies, **2022**. 5(1).

[23] Jabeen, M., *A Comprehensive Review on Analytical Applications of Hydrazone Derivatives*. Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry, **2022**. 9(3).

[24] Sansonetti, P., *Microbes sans frontières 2024*: Odile Jacob.

[25] Calop J, L.S., Fernandez C ,Association nationale des enseignants pharmacie and clinique, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. **2008**. 3ème édition, Pages: 1062-1084.

[26] ONUSIDA. *Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida*. ONUSIDA / United Nations **2019**; Available from: <https://www.unaids.org/fr>.

[27] Creuzet, E.a.H.C., *L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine: aspects virologiques*. Sages-Femmes, **2025**.

[28] Ammour, N., *Développement des moyens de dépistage et de traitement du VIH/SIDA en Algérie. Cas du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou*, **2024**, Université Mouloud Mammeri.

[29] Cohen, M.S.S., G.M.; McMichael, A.J.; Haynes, B.F, *Acute HIV-1 infection*. New England Journal of Medicine, **2011**. 364: p. 1943-1954.

[30] Prevention, C.f.D.C.a. *How it spreads*. **2025**; Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/causes/index.html>.

[31] 1137, I.U., *infection VIH : Outils virologiques. Diagnostic de l'infection, quantification virale, résistanc*, **2015**.

[32] Gerbouin, O.G., J., *Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie*. Actualités pharmaceutiques, **2017**. 56(564): p. 1-2

- [33] Rogez, S., *Structure, réplication et variabilité des virus de l'immunodéficience humaine*. Actualités pharmaceutiques, **2022** (618).
- [34] BEDAD, M.B.K.é., *Approche bibliographique sur le virus HIV/ SIDA et son dépistage au laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou*, in *Biochimie-Microbiologie* **2019-2020**, Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques. p. 96.
- [35] Labdouni, M.E.H., *Aspect épidémio-clinique et thérapeutique de la co-infection tuberculose/VIH chez les patients suivis dans le centre de référence de prise en charge des patients vivant avec le VIH dans l'Ouest algérien*, **2019**, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella: Algérie.
- [36] DJEBBAR, L. and F. CHERBAL, *Évaluation médico-économique de la prise en charge du VIH/SIDA par les antirétroviraux au niveau du CHU de Tizi-Ouzou*. **2017**.
- [37] Collercandy, N., *Caractérisation des lymphocytes effecteurs CX3CR1+ et de leur recrutement intestinal au cours de l'infection VIH-1 sous traitement antirétroviral*, in *École doctorale BSB – Biologie, Santé, Biotechnologies* **2025**, Université de Toulouse: Toulouse, France.
- [38] Fund, T.G., *Vue d'ensemble : Médicaments antirétroviraux pour le traitement du VIH, la prophylaxie infantile et la prévention*, **2024**: Geneva, Switzerland. p. 21.
- [39] Hu, W., Chen, M *Editorial: Advances in density functional theory and beyond for computational chemistry*. *Frontiers in Chemistry*, **2021**. 9.
- [40] Author: Alam, M.N., N.Khoja, A. H.Masood Khan, U.Towfiq Partho, A.Kaushal, N.Gul, J., *Recent advancements in perovskite materials and their DFT exploration for dry reforming of methane to syngas production* *International Journal of Hydrogen Energy*, **2024**. 87: p. 1288–1326.
- [41] Barhoumi, M., *The density functional theory and beyond: Example and applications*, **2021**, IntechOpen: London.
- [42] Zois, K.P.T., D., *A Critical Look at Density Functional Theory in Chemistry: Untangling Its Strengths and Weaknesses* *Atoms*, **2024**. 12(12): p. 65.
- [43] University, C. *Gaussian, GaussView, and GMMX*. Chapman University n.d **03/03/2026**.
- [44] Frisch, M.J.e.a., *Gaussian 16, Revision B.01*, **2016**, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT.
- [45] El-Demerdash, S.H.A.H., S. El-Nahas, A. M. El-Meligy, A. B., *A density functional theory study of the molecular structure, reactivity, and spectroscopic properties of 2-(2-mercaptophenyl)-1-azaazulene tautomers and rotamers*. *Scientific Reports*, **2023**. 13.

- [46] Salmani, A., & Ben Sada, M, *Etude comparative d'un nouveau composé organique à propriétés moléculaires*, **2025**, Université Dr. Tahar Moulay Saida.
- [47] Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A, *elf-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions*. The Journal of Chemical Physics, **1980**. 72(1): p. 650–654.
- [48] Dicks, A., *Exploring the Applications of Spectroscopic Techniques in Analytical Chemistry*. Pharmaceutical Analytical Chemistry, **2024**.
- [49] Türker-Kaya, S., & Huck, C. W., *A review of mid-infrared and near-infrared imaging: Principles, concepts and applications in plant tissue analysis*. Molecules, **2017**. 22(1): p. 168.
- [50] Ali, H., Saheb, H. O., Alhiti, L. S., & Al-Fahham, A. A., *Spectroscopy: Types, principles and clinical uses*. International Journal of Health & Medical Research, **2024**. 3(07): p. 469–472.
- [51] Pasieczna-Patkowska, S., Cichy, M., & Flieger, J., *Application of Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy in characterization of green synthesized nanoparticles*. Molecules, **2025**. 30(3). : p. 684. .
- [52] Berthomieu, C., & Hienerwadel, R., *Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy*. Photosynthesis Research, **2007**. 101(2–3): p. 157–170.
- [53] Al-Amin, K., Kawsar, M., Mamun, M. T. R. B., & Hossain, M. S, *Fourier transform infrared spectroscopic technique for analysis of inorganic materials: a review*. Nanoscale Advances, **2025**. 7(21): p. 6677–6702.
- [54] Liu, G.L., & Kazarian, S. G, *Recent advances and applications to cultural heritage using ATR-FTIR spectroscopy and ATR-FTIR spectroscopic imaging*. Analyst, **2022**. 147: p. 1777–1797.
- [55] Xie, J., Gowen, A., Xu, W., & Xu, J., *Analysing micro- and nanoplastics with cutting-edge infrared spectroscopy techniques: A critical review*. Analytical Methods, **2024**. 16: p. 2177.

Chapitre II

Modélisation Moléculaire

II.1 Introduction

Les hydrazones constituent une classe importante de composés organiques appartenant à la famille des bases de Schiff, caractérisées par la présence d'un groupement azométhine ($-C=N-$) [1,2]. La présence de deux atomes d'azote dans leur structure leur confère des propriétés nucléophiles marquées, les distinguant d'autres dérivés des bases de Schiff tels que les imines et les oximes [23]. Le thiophène et le furane appartiennent à la catégorie des composés hétérocycliques à cycle pentagonal. Ces structures, analogues à celle du pyrrole, figurent parmi les hétérocycles les plus étudiés en raison de leurs nombreuses fonctions chimiques et biologiques [4,5].

la molécule étudiée dans ce travail 1-[(E)-2-(2-fluorophenyl) diazan-1-ylidene] naphthalen-2(1H)-one, appartient à la classe des hydrazones aromatiques. Elle se distingue par la présence du motif structural $-C=N-NH-$, assurant la liaison entre un noyau naphthalénique porteur d'une fonction carbonyle et un fragment phényle substitué en position ortho par un atome de fluor [6].

Dans le but d'approfondir la compréhension de la structure et des propriétés de ce composé, une approche combinant analyses théorique et spectroscopique a été adoptée. Cette démarche repose sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ainsi que sur la spectroscopie infrarouge (IR) [7].

La méthode DFT, largement employée en chimie quantique, permet l'optimisation de la géométrie moléculaire, l'étude de la distribution de la densité électronique et la prédiction des propriétés vibrationnelles et électroniques des molécules [8]. Elle constitue un compromis particulièrement avantageux entre précision des résultats et coût computationnel, ce qui en fait un outil de choix pour l'investigation théorique des composés organiques et bioactifs [9].

Ce chapitre est donc consacré à l'étude théorique détaillée de la molécule étudiée par calculs DFT à l'aide du logiciel Gaussian, incluant l'optimisation géométrique, l'analyse des paramètres structuraux, l'étude des orbitales HOMO–LUMO et la simulation du spectre infrarouge, afin de caractériser ses propriétés électroniques et vibrationnelles.

II.2 Etude sur la molécule EFDNO

II.2.1 Numérotation de molécule

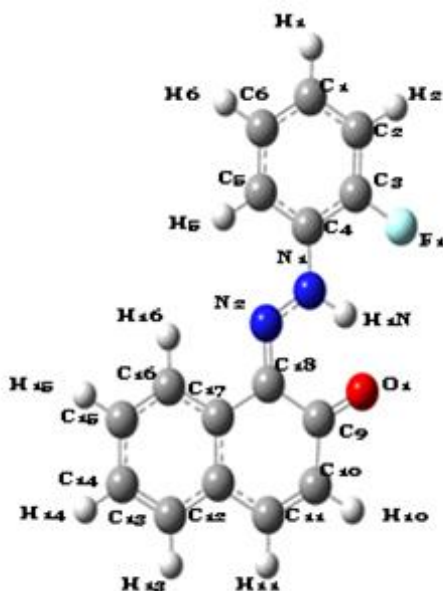


Figure II.1 :Numérotation de la molécule EFDNO

La figure II.1 illustre la structure optimisée ainsi que la numérotation adoptée pour la molécule EFDNO.

La molécule se compose d'un noyau naphthalénique, relié à un groupement hydrazone ($-C=N-NH-$), lequel est connecté à un cycle phényle substitué par un atome de fluor (F1). Le groupement carbonyle est repéré par l'atome O1 lié au carbone C9, tandis que le fragment hydrazone est défini par les atomes N1 et N2.

Cette organisation structurale met en évidence la conjugaison étendue entre les systèmes aromatiques et la fonction hydrazone.

La numérotation des atomes a été établie afin de faciliter l'identification précise des paramètres géométriques, longueurs de liaison, angles de valence et angles dièdres, déterminés ultérieurement par la méthode DFT.

Cette convention de numérotation constitue une référence essentielle pour l'analyse géométrique et vibrationnelle présentée dans les sections suivantes.

II.2.2 Les distances interatomiques

En utilisant la théorie de la densité fonctionnelle, nous pouvons calculer et analyser les distances atomiques, qui constituent un élément essentiel des analyses géométriques, afin de déterminer la nature des liaisons chimiques, d'évaluer la stabilité de la structure moléculaire [10].

Dans cette section, nous présenterons donc les distances entre les atomes dans la molécule investiguée et discuterons des valeurs.

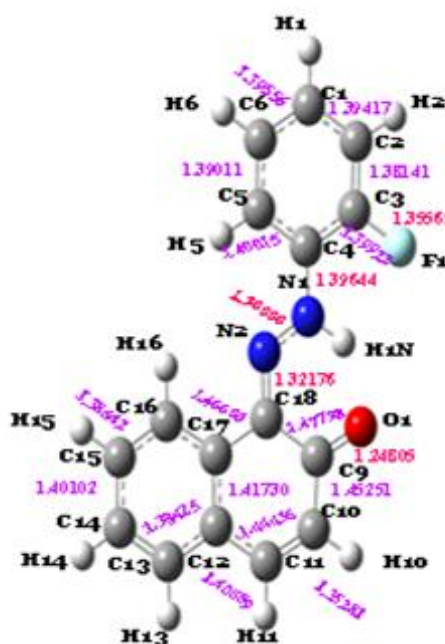


Figure II. 2 : Représentation des valeurs des distances interatomiques d'EFDNO par la base (6-31 G)

Tableau II.1 : représente la distance de liaison de la molécule

Liaison	DFT (Å)	DRX (Å)
C1-C2	1.394	1.385
C2-C3	1.381	1.373
C3-C4	1.399	1.394
C4-C5	1.400	1.386
C5-C6	1.390	1.381
C3-F1	1.355	1.365

C4-N1	1.396	1.399
N1-N2	1.308	1.310
N2-C18	1.321	1.322
C18-C9	1.477	1.457
C9-O1	1.248	1.264
C9-C10	1.452	1.444
C10-C11	1.352	1.349
C11-C12	1.444	1.430
C12-C13	1.406	1.413
C13-C14	1.384	1.368
C14-C15	1.401	1.393
C15-C16	1.386	1.383
C16-C17	1.405	1.395

- Tout d'abord, les distances interatomiques obtenues à partir de l'optimisation géométrique présentent une très bonne concordance avec les valeurs expérimentales déterminées par diffraction des rayons X (DRX). Les faibles écarts observés, généralement compris entre 0,01 et 0,02 Å, peuvent être attribués à l'absence des interactions intermoléculaires et des effets d'empilement cristallin dans les calculs réalisés en phase gazeuse. Cette bonne corrélation confirme la fiabilité du modèle théorique utilisé pour décrire la structure moléculaire de l'EFDNO [6].
- La longueur de la liaison C3–F1 est de 1,355 Å, une valeur conforme à celles généralement observées pour les liaisons carbone–fluor. Cela indique que l'introduction du substituant fluoré n'entraîne pas de modification significative de l'architecture moléculaire [11, 12].
- La distance C4–N1 (1,396 Å), légèrement inférieure à celle attendue pour une liaison simple C–N, suggère l'existence d'un caractère de double liaison partiel résultant de la conjugaison électronique entre le noyau aromatique et le fragment hydrazone [11, 12].

- La liaison N1–N2 présente une longueur de 1,308 Å, intermédiaire entre une liaison simple N–N et une liaison double N=N. Cette valeur met en évidence une délocalisation électronique au niveau du pont hydrazone et traduit un caractère partiellement multiple de cette liaison.
- La distance N2–C18 est de 1,321 Å, ce qui correspond aux valeurs typiques des liaisons imines C=N et confirme la présence du groupement hydrazone dans la structure moléculaire.
- La longueur de la liaison C9–O1 est de 1,248 Å, valeur caractéristique d'une double liaison carbonyle C=O. Cette observation confirme la conservation de la fonctionnalité carbonyle après optimisation géométrique.
- L'ensemble de ces paramètres structuraux, validés par comparaison avec les données expérimentales de DRX, met en évidence une conjugaison électronique efficace à travers la molécule ainsi qu'une bonne stabilité géométrique, confirmant ainsi la cohérence du modèle théorique utilisé pour décrire la structure de l'EFDNO [11].

II.2.3 Les angles de valence

Les angles de valence correspondent aux angles formés par trois atomes consécutifs reliés par des liaisons covalentes au sein d'une molécule. Ils constituent un paramètre fondamental dans la détermination de la géométrie moléculaire et jouent un rôle déterminant dans la stabilité conformationnelle du composé [13].

Dans cette étude, les angles de valence de la molécule (1-[(E)-2-(2-fluorophenyl) diazan-1-ylidene] naphthalen-2(1H)-one ont été déterminés à partir de calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant le jeu de fonctions de base 6-31G (d, p) [14].

Cette approche théorique a permis d'obtenir une description détaillée de la géométrie moléculaire optimisée, en analysant la concordance des angles de valence calculés avec les valeurs expérimentales. La comparaison entre les résultats issus des calculs quantiques et les data par DRX contribue à valider la cohérence structurale et la stabilité conformationnelle de la molécule étudiée [15].

Tableau II. 2 : Angle de valence (°) de la molécule EFDNO

L'angle	DFT (°)	DRX(°)
Angles du premier noyau aromatique (C1–C6)		
C6–C1–C2	119.78	120.2
C1–C2–C3	118.88	118.3
C2–C3–C4	122.45	122.6
C3–C4–C5	118.01	118.2
C4–C5–C6	120.11	119.9
C5–C6–C1	120.74	120.8
Angles impliquant le substituant fluoré		
C2–C3–F1	119.57	119.6
C4–C3–F1	117.96	118.5
Zone de liaison noyau – hydrazone		
C3–C4–N1	118.33	118.2
C5–C4–N1	123.65	123.5
C4–N1–N2	120.68	118.2
N1–N2–C18	120.21	118.22
Zone imine et carbonyle		
N2–C18–C9	123.01	124.1
N2–C18–C17	116.92	115.91
C17–C18–C9	120.05	119.92
O1–C9–C10	121.36	120.8
O1–C9–C18	121.40	121.5
C10–C9–C18	117.22	117.7
Deuxième noyau aromatique (C10–C17)		
C9–C10–C11	121.43	121.3
C10–C11–C12	122.82	122.5
C11–C12–C13	119.50	121.2

C12-C13-C14	120.86	120.8
C13-C14-C15	119.41	120.1
C14-C15-C16	120.59	120.2
C15-C16-C17	120.84	120.8
C16-C17-C12	118.56	119.1
C16-C17-C18	122.48	122.07
C12-C17-C18	118.95	118.8

- Tout d'abord, dans le premier cycle aromatique, les angles sont compris entre 118 et 122, ce qui confirme le caractère aromatique et la non-centralisation des électrons à l'intérieur du cycle [16].
- Les angles autour du carbone carbonyle C9 présentent des valeurs proches de 120 degrés, ce qui confirme la présence d'une géométrie triangulaire plane typique du carbone participant à la liaison double C=O.
- Les angles du deuxième cycle aromatique montrent la même tendance, ce qui indique une structure généralement plane et symétrique, contribuant à la stabilité électronique de la molécule.

II.2.4 L'angle de torsion

L'angle dièdre permet de mesurer la rotation relative d'un groupe moléculaire composé de quatre atomes autour d'une liaison chimique. Sa valeur, comprise entre -180° et 180° , sert à caractériser les différentes conformations moléculaires. Ces conformations jouent un rôle déterminant dans les propriétés physicochimiques de la molécule, en influençant notamment la stabilité conformationnelle, la réactivité chimique et les interactions intermoléculaires [17].

Tableau II. 3 : Angle de torsion ($^\circ$) de la molécule EFDNO

L'angle	DFT($^\circ$)	DRX($^\circ$)
Angles du premier noyau aromatique (C1–C6)		
C6–C1–C2–C3	0	-0.3

C1–C2–C3–C4	-0.9	-1.3
C2–C3–C4–C5	0.2	-0.3
C3–C4–C5–C6	0.6	-0.7
C4–C5–C6–C1	-0.7	-0.8
C5–C6–C1–C2	0.3	0.3
C6–C1–C2–C3	0.2	-0.3
Angles impliquant le substituant fluoré		
C1–C2–C3–F1	-179.9	-178.6
C4–C3–C2–C1	-0.9	-1.3
F1–C3–C4–N1	-0.9	1.0
Zone de liaison noyau – hydrazone		
C3–C4–N1–N2	-163.6	-163.7
C5–C4–N1–N2	14.01	-14.4
C4–N1–N2–C18	179.9	-177.5
N1–N2–C18–C9	-0.8	-1.0
N1–N2–C18–C17	179.9	177.15
Zone imine et carbonyle		
N2–C18–C9–O1	0.1	-0.2
N2–C18–C9–C10	-179.9	179.3
C17–C18–C9–O1	-179.9	-178.3
C17–C18–C9–C10	0.8	1.1
O1–C9–C10–C11	179.9	177.6
Deuxième noyau aromatique (C10–C17)		
C9–C10–C11–C12	0.7	0.6
C10–C11–C12–C13	-180.0	-178.7
C11–C12–C13–C14	-179.9	179.7

C12–C13–C14–C15	0.2	0.3
C13–C14–C15–C16	-0.2	-0.3
C14–C15–C16–C17	-0.2	0.1
C15–C16–C17–C12	0.1	0.0
C16–C17–C12–C11	179.9	-179.9
C18–C17–C12–C13	179.9	178.2

- La valeur obtenue pour les deux noyaux aromatiques est très proche de 0 degré ou ± 180 degrés, ce qui indique leur parfaite planéité et la préservation de leur caractère aromatique.
- Au niveau du fragment hydrazone, les angles C3–C4–N1–N2 et C4–N1–N2–C18 présentent également des valeurs proches de $\pm 180^\circ$, indiquant une coplanarité totale de cette unité avec les cycles aromatiques [17].
- Les angles imine-carbonyle présentent la même tendance, ce qui confirme que l'ensemble du système forme une structure conjuguée étendue.
- Ces résultats nous montrent que la molécule entière adopte une forme géométrique pratiquement plane. Elle présente également une forte distribution électronique et une grande stabilité structurelle en raison de sa surface plane.

II.2.5 Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) constitue un outil théorique essentiel pour établir une corrélation entre la structure moléculaire et ses propriétés physico-chimiques. Il fournit une représentation tridimensionnelle de la distribution de la densité électronique à la surface de la molécule, mettant en évidence les régions riches et pauvres en électrons [18].

Cette analyse permet d'identifier les sites susceptibles d'interagir avec des espèces électrophiles ou nucléophiles, et contribue ainsi à la compréhension de la réactivité chimique, des interactions intermoléculaires et du comportement biologique potentiel du composé étudié [19].

Les zones caractérisées par un potentiel négatif (généralement représentées en rouge) correspondent aux régions à forte densité électronique, susceptibles d'agir comme sites

nucléophiles. À l'inverse, les zones de potentiel positif (souvent représentées en bleu) indiquent des régions électrophiles, propices aux interactions avec des espèces riches en électrons [20].

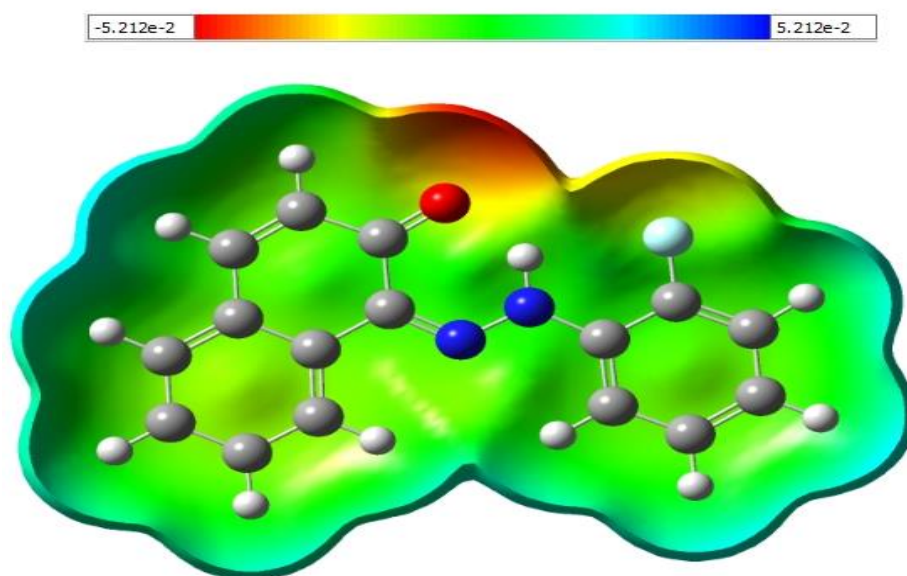


Figure II.3 : Carte MEP en utilisant la base 6-31 G (d, p)

- L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a été réalisée afin d'examiner la distribution de la densité électronique au sein de la molécule EFDNO et d'identifier les zones susceptibles de participer aux interactions chimiques.
- La région la plus négative, représentée en rouge, est essentiellement localisée autour de l'atome d'oxygène du groupement carbonyle. La valeur minimale obtenue ($\approx -5,21 \times 10^{-2}$ a.u.) traduit une concentration électronique élevée à ce niveau, ce qui suggère que cet atome constitue le principal site nucléophile de la molécule. Les atomes d'azote appartenant au fragment hydrazone présentent également une densité électronique notable, indiquant leur implication dans la conjugaison du système et dans la délocalisation électronique globale. Les noyaux aromatiques montrent une répartition plus homogène du potentiel, ce qui confirme la délocalisation des électrons π sur l'ensemble du squelette conjugué. Les zones de potentiel positif, observées principalement autour des atomes d'hydrogène, correspondent à des régions susceptibles d'interagir avec des espèces nucléophiles. Dans l'ensemble, ces résultats

mettent en évidence une polarisation interne de la molécule et permettent de localiser les sites réactifs potentiels, susceptibles d'intervenir dans des processus d'interaction chimique ou biologique.

II.2.6 Orbitales moléculaires frontières

L'étude des orbitales moléculaires frontières (Frontier Molecular Orbitals, FMO), en particulier la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et la LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), constitue un outil essentiel en chimie quantique pour interpréter la réactivité chimique, la stabilité moléculaire, les phénomènes de transfert de charge intramoléculaire ainsi que les propriétés électroniques et optiques des systèmes étudiés. Selon la théorie des orbitales frontières proposée par Fukui, les interactions chimiques s'établissent principalement entre la HOMO d'une molécule et la LUMO d'une autre, ce qui permet de prédire la nature des échanges électroniques lors d'un processus réactionnel [21].

L'écart énergétique entre ces deux orbitales ($\Delta E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) représente un paramètre déterminant pour apprécier la stabilité cinétique du composé, son degré de réactivité, sa dureté chimique et son aptitude au transfert électronique. Dans ce travail, les orbitales HOMO et LUMO du composé EFDNO ont été obtenues à partir des calculs DFT afin d'analyser la distribution de la densité électronique et de mieux comprendre le comportement chimique global du système [21].

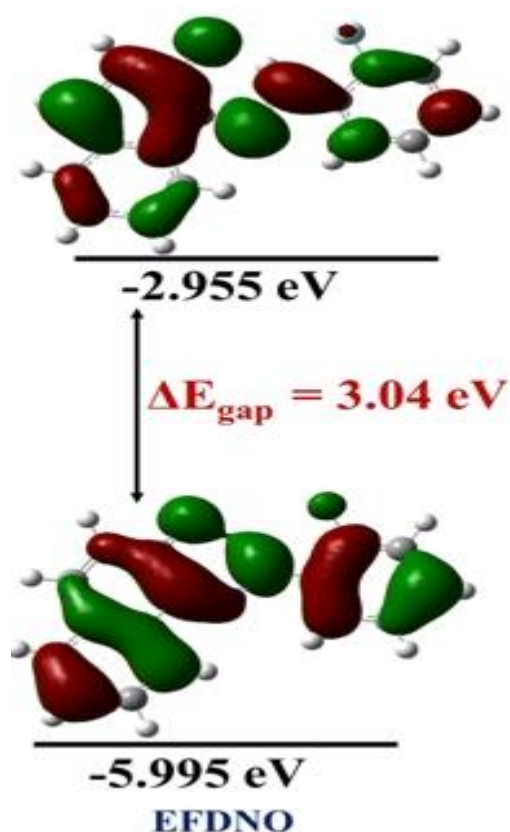


Figure II .4: Les orbitales moléculaire frontières de la molécule EFDNO en utilisant la base 6-31G (d,p)

- ❖ Les orbitales moléculaires frontières ont été analysées afin d'évaluer la réactivité électronique de la molécule EFDNO (Présenté dans la figure 4)
- Nous avons une énergie orbitale HOMO estimée à -5,995 eV, tandis que l'énergie orbitale LUMO est estimée à -2,955 eV, et que l'écart d'énergie calculé (ΔE_{gap}) atteint 3,04 eV.
- La valeur du gap énergétique indique une bonne stabilité électronique accompagnée d'une réactivité chimique moyenne.
- La distribution des orbitales HOMO et LUMO montre une délocalisation sur l'ensemble du système conjugué, incluant les noyaux aromatiques et le fragment hydrazone.

II.3 Analyses spectroscopiques

La spectroscopie infrarouge (IR) constitue une technique analytique largement utilisée pour l'identification des espèces chimiques ainsi que pour l'étude des interactions intermoléculaires. Les spectres des composés polyatomiques présentent souvent une certaine complexité, puisque le nombre et la nature des modes de vibration dépendent notamment du nombre de cycles présents dans la structure ainsi que de leur mode de connexion. Par conséquent, une analyse vibrationnelle à la fois théorique et expérimentale du composé s'avère indispensable. Cette étude nécessite de s'appuyer sur des informations structurales précises de la molécule, telles que les coordonnées issues de la structure cristallographique, afin de permettre une interprétation rigoureuse des bandes observées [22].

Dans le cadre de ce travail, l'analyse FT-IR du composé EFDNO a été effectuée dans le but de confirmer la présence des groupements fonctionnels caractéristiques tels que N–H, C=O, C=N, N–N et C–F, de vérifier la formation effective du système hydrazone, d'examiner l'influence de la conjugaison électronique sur les fréquences vibrationnelles et de comparer les résultats expérimentaux aux valeurs théoriques issues des calculs DFT. La mise en corrélation des données expérimentales et théoriques permet ainsi de valider la structure optimisée proposée et d'apporter une interprétation plus approfondie du comportement vibrationnel du composé étudié [22].

Le tableau II .4 : Les modes de vibrations de la molécule EFDNO

No	FT-IR (expérimentale)	DFT (théorique)	I _{IR}	Modes de vibrations
68	-	3218.76	0.78	$\nu\text{CH}(70) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(28)$
67	-	3208.67	5.62	$\nu\text{CH}(68) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(25)$
66	-	3204.39	5.25	$\nu\text{CH}(66) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(17)$
65	3271	3203.00	91.37	$\nu\text{NH}(96)$
64	-	3194.28	7.66	$\nu\text{CH}(85) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(14)$
63	-	3192.20	9.98	$\nu\text{CH}(27) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(72)$
62	-	3188.58	23.70	$\nu\text{CH}(34) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(49)$
61	-	3178.50	2.52	$\nu\text{CH}(94)$
60	-	3171.75	11.39	$\nu\text{CH}(77) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(15)$
59	-	3162.66	6.27	$\nu\text{CH}(11) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(84)$
58	3098	3050.67	5.94	$\nu\text{CH}(73) + \nu\text{CH}_{\text{asy}}(18)$

57	-	1664.02	129.06	$\nu_{\text{OC}}(20) + \nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(10) + \delta_{\text{HNN}}(10)$
56	-	1648.72	12.41	$\nu_{\text{CC}}(40)$
55	-	1644.35	38.95	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(41)$
54	1630	1627.95	32.03	$\nu_{\text{CC}}(12) + \nu_{\text{CN}_{\text{asy}}}(31) + \delta_{\text{CCC}_{\text{asy}}}(10)$
53	-	1585.62	40.80	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(29) + \nu_{\text{CC}}(25)$
52	-	1584.87	56.95	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(38) + \nu_{\text{CC}}(17)$
51	-	1561.90	776.89	$\nu_{\text{NC}}(18) + \nu_{\text{NN}_{\text{asy}}}(10) + \delta_{\text{HNN}}(40)$
50	1539.1	1532.83	36.78	$\nu_{\text{OC}}(29) + \delta_{\text{HCC}}(31)$
49	-	1510.51	31.24	$\delta_{\text{HCC}}(28)$
48	-	1493.32	18.21	$\delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(23) + \delta_{\text{HCC}}(26) + \delta_{\text{CCC}}(13)$
47	-	1480.26	47.82	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(17) + \delta_{\text{HCC}}(32)$
46	1458.2	1433.58	76.30	$\nu_{\text{NC}}(33) + \delta_{\text{HCC}}(10)$
45	-	1427.68	59.73	$\delta_{\text{HCC}}(34) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(14) +$
44	-	1353.14	70.73	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(38) + \nu_{\text{CC}}(26)$
43	-	1352.67	20.79	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(20) + \nu_{\text{CC}}(16)$
42	-	1341.87	16.49	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(28)$
41	-	1313.66	143.53	$\nu_{\text{NN}_{\text{asy}}}(25) + \delta_{\text{HCC}}(15)$
40	-	1290.79	210.59	$\nu_{\text{NN}}(13) + \nu_{\text{NC}_{\text{asy}}}(10) + \delta_{\text{HNN}}(10) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(12)$
39	-	1272.91	93.77	$\nu_{\text{CC}}(13) + \nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(29) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(11)$
38	-	1269.93	9.01	$\nu_{\text{CC}}(18) + \nu_{\text{NC}_{\text{asy}}}(10) + \nu_{\text{FC}_{\text{asy}}}(12) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(14)$
37	-	1239.76	65.63	$\nu_{\text{CC}}(19) + \nu_{\text{FC}}(11) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(20)$
36	-	1228.81	174.14	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(10) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(25)$
35	-	1192.16	15.60	$\nu_{\text{FC}_{\text{asy}}}(10) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(15) + \delta_{\text{CCC}_{\text{asy}}}(10)$
34	-	1182.54	19.94	$\delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(29) + \delta_{\text{HCC}}(42) +$
33	-	1175.26	2.52	$\nu_{\text{CC}}(11) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(53) + \delta_{\text{HCC}}(15)$
32	-	1157.34	13.11	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(28) + \delta_{\text{HCC}}(10) + \delta_{\text{HCC}_{\text{asy}}}(12)$
31	-	1122.74	37.01	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(11)$
30	-	1110.03	14.17	$\delta_{\text{HCC}}(11) + \delta_{\text{CCC}}(16)$
29	-	1060.49	4.14	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(41)$
28	-	1050.01	9.84	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(62) + \delta_{\text{HCC}}(16)$
27	-	1004.22	31.77	$\nu_{\text{CC}_{\text{asy}}}(33) + \delta_{\text{CCC}_{\text{asy}}}(12) + \delta_{\text{CCN}}(10)$
26	-	1003.48	0.37	$\tau_{\text{HCCC}}(82)$
25	-	996.82	0.11	$\tau_{\text{HCCC}}(51)$
24	-	977.23	0.30	$\tau_{\text{HCCC}}(66) + \tau_{\text{CCCC}}(17)$
23	-	966.78	2.20	$\tau_{\text{HCCC}_{\text{asy}}}(44) + \tau_{\text{HCCC}}(16)$
22	-	945.71	3.38	$\tau_{\text{HCCC}_{\text{asy}}}(15) + \tau_{\text{HCCC}}(68) + \tau_{\text{HCCC}_{\text{asy}}}(12)$

21	-	886.63	6.15	$\tau\text{HNNC}_{\text{asy}}(24) + \tau\text{HCCC}_{\text{asy}}(23)$
20	-	884.75	62.52	$\tau\text{HNNC}_{\text{asy}}(59)$
19	-	881.41	49.87	$\delta\text{CCC}(27)$
18	-	867.76	15.87	$\nu\text{NC}(13) + \delta\text{CCC}_{\text{asy}}(40)$
17	-	861.99	8.61	$\tau\text{HCCC}_{\text{asy}}(55)$
16	-	849.54	26.13	$\tau\text{HCCC}_{\text{asy}}(26) + \tau\text{HCCC}(14) + \gamma\text{OCCC}_{\text{asy}}(19)$
15	-	825.81	19.21	$\nu\text{CC}(14) + \nu\text{FC}(20) + \delta\text{CCC}(24)$
14	-	782.99	5.24	$\tau\text{HCCC}(11) + \tau\text{CCCN}(11) + \tau\text{CCCC}(12) + \gamma\text{OCCC}(20) + \gamma\text{CCCC}_{\text{asy}}(25)$
13	-	766.07	64.22	$\tau\text{HCCC}(51)$
12	-	762.10	56.10	$\tau\text{HCCC}_{\text{asy}}(21) + \tau\text{HCCC}(63)$
11	742.5	756.63	14.57	$\nu\text{CC}(44) + \delta\text{CCC}(12) + \delta\text{CCC}_{\text{asy}}(18)$
10	-	727.30	16.49	$\delta\text{CCC}(11) + \delta\text{CCC}_{\text{asy}}(31)$
09	-	726.56	0.45	$\tau\text{HCCC}_{\text{asy}}(13) + \tau\text{CCCC}_{\text{asy}}(32) + \gamma\text{FCCC}_{\text{asy}}(17) + \gamma\text{NCCC}(22)$
08	-	701.70	3.90	$\tau\text{HCCC}_{\text{asy}}(10) + \tau\text{HCCC}(18) + \tau\text{CCCC}_{\text{asy}}(13) + \tau\text{CCCN}(25) + \gamma\text{OCCC}_{\text{asy}}(11)$
07	-	662.72	3.95	$\delta\text{CCC}_{\text{asy}}(16) + \delta\text{CCC}(31)$
06	-	605.85	4.39	$\delta\text{CCC}_{\text{asy}}(40) + \delta\text{OCC}_{\text{asy}}(10)$
05	-	571.94	4.43	$\delta\text{CCC}_{\text{asy}}(23) + \delta\text{FCC}_{\text{asy}}(13)$
04	-	561.20	1.22	$\tau\text{CCCC}_{\text{asy}}(40) + \gamma\text{FCCC}(14) + \gamma\text{NCCC}_{\text{asy}}(20)$
03	-	547.44	1.58	$\tau\text{HCCC}(12) + \tau\text{CCCC}(21) + \gamma\text{OCCC}_{\text{asy}}(10)$
02	-	536.98	8.10	$\delta\text{CCC}(29) + \delta\text{HCC}_{\text{asy}}(17)$
01	-	465.75	8.87	$\tau\text{CCCC}_{\text{asy}}(34) + \gamma\text{FCCC}_{\text{asy}}(21) + \gamma\text{FCCC}_{\text{asy}}(15)$

ν : stretching; asy: asymmetric; β : in-plane bending; γ : out of plane bending; τ : twisting; δ : bending.

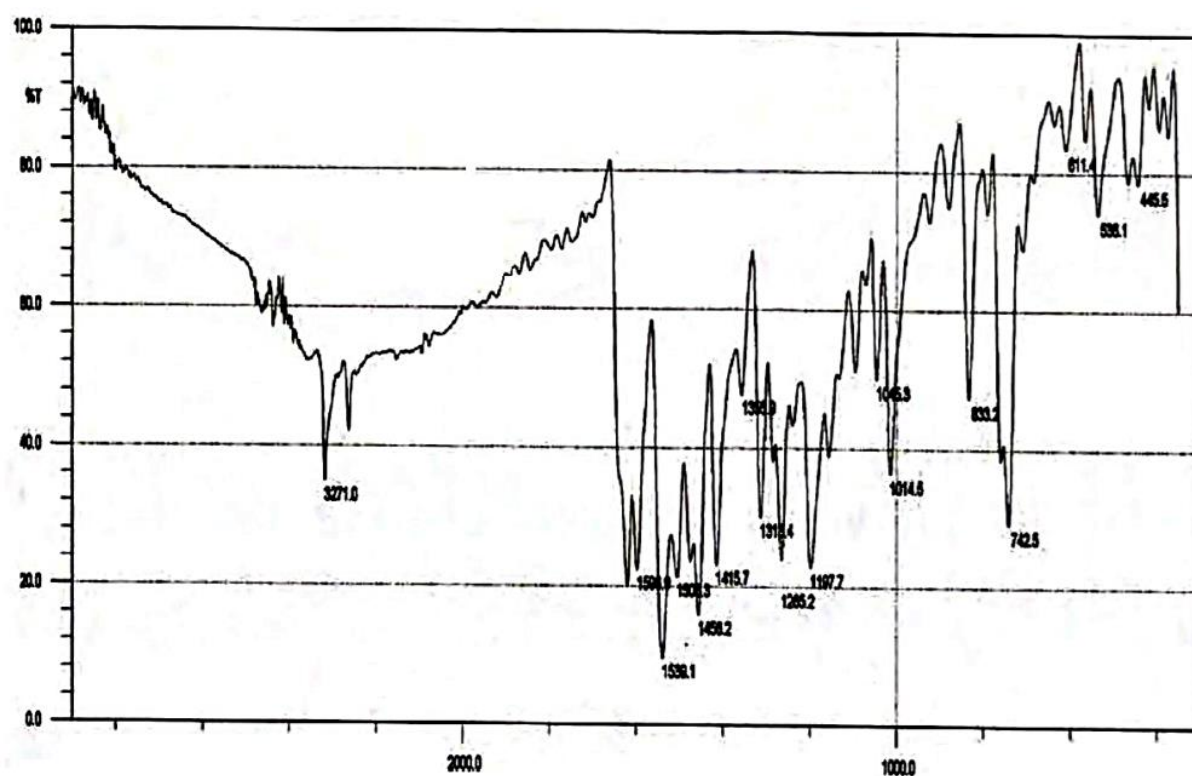


Figure II .5: spectre FTIR expérimental de la molécule EFDNO

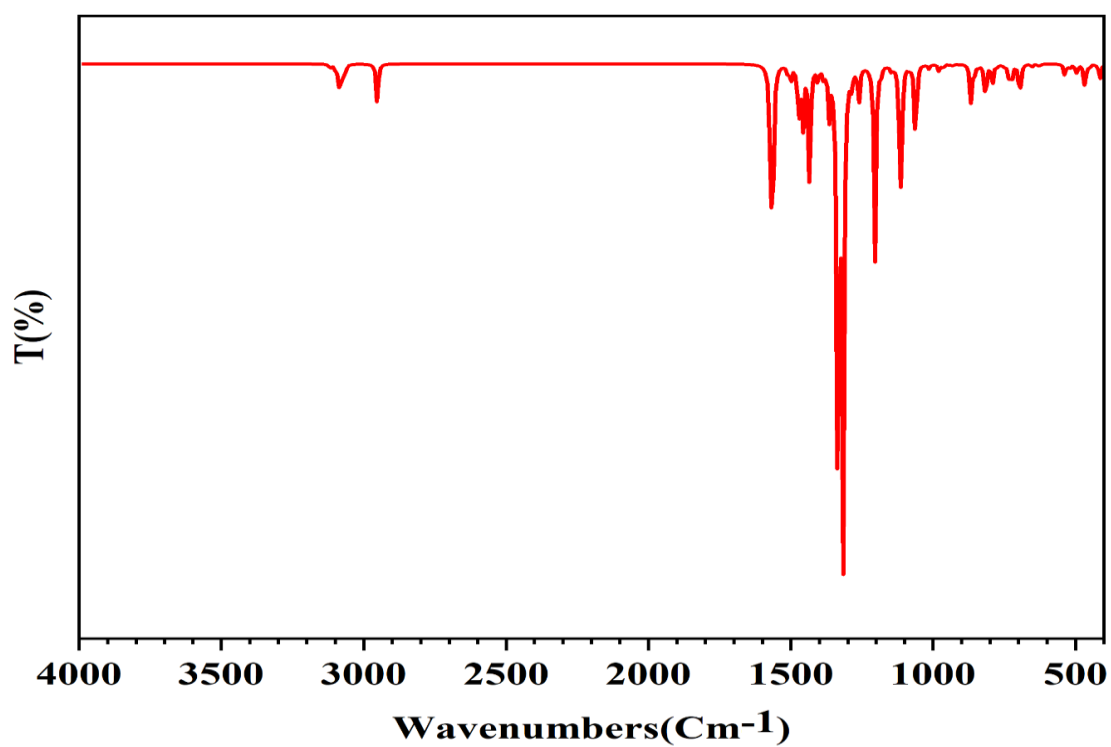


Figure II .6: spectre FTIR théorique de la molécule EFDNO

- L'analyse du spectre FT-IR du composé EFDNO, confrontée aux données issues des calculs DFT, met en évidence une bonne correspondance entre les fréquences expérimentales et théoriques, ce qui confirme la pertinence de la structure optimisée. La bande observée à 3271 cm^{-1} (3203 cm^{-1} en DFT), localisée dans la région $3300\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, est attribuée à la vibration $\nu(\text{N-H})$, attestant la présence du groupement hydrazone, tandis que les bandes autour de 3098 cm^{-1} correspondent aux vibrations $\nu(\text{C-H})$ aromatiques. La vibration d'élongation du groupement carbonyle (C=O) est observée à $1539,1\text{ cm}^{-1}$ dans le spectre expérimental et à $1532,83\text{ cm}^{-1}$ dans le spectre théorique. Cette bande est caractéristique de la fonction carbonyle conjuguée au système aromatique de la molécule, ce qui favorise la délocalisation électronique au sein de la structure. Par ailleurs, la vibration $\nu(\text{C=N})$, détectée à 1630 cm^{-1} (1627 cm^{-1} en DFT) [24], confirme la formation de la liaison imine propre au système hydrazone. Une bande intense située à 1561 cm^{-1} est attribuée aux vibrations combinées $\nu(\text{N-N}), \nu(\text{C-N})$, caractérisant le fragment hydrazone. Dans la zone $1500\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$, les signaux observés traduisent les vibrations du squelette aromatique ainsi que les contributions des liaisons C-N et C-F , validant la substitution fluorée de la molécule. Enfin, les bandes situées en dessous de 1000 cm^{-1} sont associées aux déformations hors du plan du noyau aromatique, complétant l'interprétation vibrationnelle du composé étudié [25]

II.3.1 Les types des vibrations

II.3.1.1 Vibrations N-H

Les vibrations d'élongation $\nu(\text{N-H})$ sont généralement observées au-delà de 3200 cm^{-1} [26]. Pour la molécule EFDNO, cette vibration apparaît à 3271 cm^{-1} dans le spectre expérimental et à 3203 cm^{-1} dans le spectre calculé par la méthode DFT.

II.3.1.2 Vibrations C-H aromatiques

Les vibrations d'élongation des liaisons aromatiques C-H sont habituellement localisées dans la région comprise entre 3000 et 3100 cm^{-1} [27]. Pour l'EFDNO, elles sont observées à 3089 cm^{-1} expérimentalement et à $3098, 3050.67\text{ cm}^{-1}$ théoriquement.

II.3.1.3 Vibrations C=O

La vibration d'étirement du groupe carbonyle (C=O) se situe généralement dans la plage de 1680 à 1715 cm^{-1} . La vibration d'élongation du groupement carbonyle (C=O) est observée à 1539,1 cm^{-1} dans le spectre expérimental et calculée à 1532,83 cm^{-1} . Cette diminution de fréquence peut être attribuée à la conjugaison du groupement carbonyle avec le système aromatique, favorisant ainsi la délocalisation électronique [28].

II.3.1.4 Vibrations C=C

La vibration d'étirement CC aromatique est généralement observée aux environs de 1600 cm^{-1} [28]. La vibration d'élongation des doubles liaisons C=C aromatiques apparaît à 1630 cm^{-1} dans le spectre expérimental et à 1627,95 cm^{-1} dans le spectre théorique, montrant une bonne concordance entre les valeurs calculées et expérimentales.

II.3.1.5 Vibrations C-N

Les vibrations d'étirement C-N peuvent se situer sur une large gamme, généralement comprise entre 1 640 et 900 cm^{-1} [28]. Les vibrations d'élongation C-N sont observées à 1458,2 cm^{-1} dans le spectre FTIR expérimental et à 1433,58 cm^{-1} dans le spectre théorique. Cette bande est caractéristique des liaisons C-N présentes dans le groupement hydrazone et confirme l'intégrité structurale de la molécule EFDNO.

II.3.1.6 Vibrations C-F

La vibration d'élongation $\nu(\text{C-F})$ est généralement observée dans la région 600–1400 cm^{-1} [28]. Pour la molécule EFDNO, cette bande est localisée à 742,5 cm^{-1} dans le spectre expérimental et à 756,63 cm^{-1} dans le spectre calculé. L'ensemble des résultats expérimentaux et théoriques présente une bonne corrélation, ce qui confirme la fiabilité des calculs vibrationnels réalisés pour la molécule EFDNO.

II.4 Conclusion

Dans ce travail, après avoir réalisé une étude approfondie du composé organique 1-[(E)-2-(2-fluorophenyl) diazan-1-ylidene]naphthalen-2(1H)-one à l'aide de méthodes expérimentales et théoriques, Nous avons déterminé les vibrations caractéristiques des liaisons fonctionnelles par analyse du spectre infrarouge N-H, C-H aromatiques, C=O, C=N, C-N, N-N et C-F, hors du plan (C-H) et modes de torsion qui correspondaient aux valeurs théoriques.

L'examen des distances interatomiques ainsi que des angles de liaison montre une concordance satisfaisante avec les valeurs généralement admises pour les data expérimentales.

L'étude des orbitales moléculaires frontières révèlent une distribution marquée de la densité électronique sur l'ensemble du système π conjugué. La valeur du gap énergétique ΔE obtenue traduit une stabilité chimique convenable et laisse supposer une réactivité modérée, comportement typique des composés hydrazoniques conjugués. Par ailleurs, la cartographie du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a permis de localiser les régions susceptibles de jouer le rôle de sites électrophiles ou nucléophiles, apportant ainsi des indications précieuses sur les zones potentiellement impliquées dans des interactions chimiques.

En complément, l'analyse FT-IR, appuyée par la comparaison entre les résultats expérimentaux et les données issues des calculs théoriques, confirme la présence des principaux groupements fonctionnels, notamment N-H, C=O, C=N ainsi que les vibrations caractéristiques du noyau aromatique substitué. La concordance globale entre fréquences calculées et observées expérimentalement renforce la validité du modèle théorique adopté.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus attestent de la pertinence de l'approche computationnelle utilisée et permettent d'approfondir la compréhension des propriétés structurales et électroniques de la molécule EFDNO.

Références

- [1] Sicak, Y., Investigation of antioxidant, anticholinesterase inhibitory, tyrosinase inhibitory and urease inhibitory activities of some hydrazone derivatives. Turk J. Life Sci., **2017**. **2**: p. 165-170.
- [2] M.M., Smvgmaamawkmftsa., Piperazine scaffold: a remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. Eur. J. Med. Chem., **2015**. **102**: p. 487-529.
- [3] A., S.M.A., Synthesis and spectral characterization of hydrazone Schiff base ligand L derived from condensation of terephthalaldehyde and 2-furoic acid hydrazide and its binuclear complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II): comparative in-vitro microbiological evaluation of L and its Zn(II) coordination complex. J. Chem. Pharm. Res., **2015**.
- [4] R. Mishra, K.K.J., S. Kumar, I. Tomer, Synthesis, properties and biological activity of thiophene. a review, Pharm. Chem, **2011**. **3**: p. 38-54.

- [5] A. Chaudhary, K.K.J., S. Kumar, Biological diversity of thiophene. a review, J.Adv. Sci. Res, **2012**. **3**: p. 3-10.
- [6] Akkache, H.E.M., et al., Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and energy frameworks of 1-[(E)-2-(2-fluorophenyl) diazan-1-ylidene] naphthalen-2 (1H)-one. Structure Reports, **2024**. **80**(2): p. 137-142.
- [7] Shukla, M.K., & Leszczynski, J., Density functional theory: A powerful tool for modeling. Chemical Physics Letters, **2019**. **721**: p. 60-74.
- [8] Cramer, C.J., Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. (2nd ed.).Wiley, **2018**.
- [9] Janesko, B.G., Modern DFT methods for computational organic chemistry,. Chemical Society Reviews, **2015**. **52**.
- [10] Benaouida, M.A.B., A.; Boutebdja, M.; Merazig, H., Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 1-[(E)-2-(3-nitro-phenyl)diazen-1-yl]naphthalen-2-ol. Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications, **2023**. **79**: p. 142-145.
- [11] Bougueria, H.C., S.; Mili, A.; Bouaoud, S.; Merazig, H., (E)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl)diazen-1-ium. IUCrData, **2017**. **2**.
- [12] Akkache, H.E.M., et al., Crystal structure, antioxidant evaluation, theoretical investigation: DFT, docking, and ADMET properties evaluation of 1-[(E)-2-(2-fluorophenyl) diazan-1-ylidene] naphthalen-2 (1H)-one. Journal of Molecular Structure, **2024**. **1317**
- [13] Bultinck, P., Van Damme, S., Fias, S., & Carbó-Dorca, R, Bond angles and valence angles as fundamental geometric descriptors: a quantum chemical analysis. Journal of MolecularModeling, **2021**. **27**.
- [14] Frisch, M.J.e.a., Gaussian 16, Revision B.01, **2016**, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT.
- [15] M., M.N.H.-G., Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. Molecular Physics, **2017**. **115**(19): p. 2315-2372.
- [16] Adjissi, L., Synthèse, caractérisation étude DFT et évaluation des propriétés biologiques d'une série de dérivés hydrazones, **2024**.
- [17] Wood, B.M., A.C. Forse, and K.A. Persson, Aromaticity as a guide to planarity in conjugated molecules and polymers. The Journal of Physical Chemistry C, **2020**. **124**(10): p. 5608-5612.

- [18] Barone, V., & Biczysko, M., Infrared spectroscopy from first principles: Advancements and applications. *Accounts of Chemical Research*, **2020**. **963–972**: p. 53(4).
- [19] Varsanyi, G., Assignments for vibrational spectra of seven hundred benzene derivatives. Elsevier Masson S.A.S **2019**. **1545–1557**.: p. 124(8).
- [20] Janesko, B.G., Modern DFT methods for computational organic chemistry. *Chemical Society Reviews*, **2023**. **52**: p. 1266–1297.
- [21] RACHEDI-BOUHARIS, M.K.O., Etude théorique (DFT, POM et Docking) de nouveaux dérivés de phosphonate et sulfonamide, in FACULTE DES SCIENCES DEPARTEMENT DE CHIMIE **2020**, Université Badji-MokhtarAnnaba
- [22] Gökce, H.S., F.; Sert, Y.;, B.F.K. Abdel-Wahab, B.M.;, and G.A. El-Hiti, Quantum Computational Investigation of(E)-1-(4-methoxyphenyl)-5-methylN0 -(3-phenoxybenzylidene)-1H1,2,3-triazole-4-carbohydrazide. *Molecules*, **2022**. **27**: p. 2193.
- [23] Gökce, H.S., F.; Sert, Y.;, B.F.K. Abdel-Wahab, B.M.;, and G.A. El-Hiti, Quantum Computational Investigation of(E)-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl N0 -(3-phenoxybenzylidene)-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazide. *Molecules*, **2022**. **27**: p. 2193.
- [24] George, R., & Dutta, S, DFT-based vibrational assignments of natural products using B3LYP/6 311++G(d,p). *Journal of Molecular Structure*,, **2023**. **1289**, **135631**.
- [25] Elmassoudi, S., et al, Spectroscopic investigation and DFT study of bioactive terpenoids: Insights into IR modes and structure correlation. *Journal of Molecular Modeling*, , **2024**.
- [26] Ren, S.; Wang, R.; Komatsu, K.; Bonaz-Krause, P.;Zyrianov, Y.; McKenna, C. E.; Csipke, C.; Tokes,Z. A.; Lien, E. J. Synthesis, Biological Evaluation, and Quantitative Structure–Activity Relationship Analysis of New Schiff Bases of Hydroxysemicarbazide as Potential Antitumor Agents. *J. Med. Chem* **2002**, 45(2), 410–419. Doi: [10.1021/jm010252q](https://doi.org/10.1021/jm010252q)
- [27] Ramalingam, A.; Guerroudj, A.R.; Sambandam, S.; Kumar, A.; Krishnamoorthy, R.; Boukabcha, N.; Chouaih, A.; Manikandan, E. Synthesis, vibrational spectra, Hirshfeld surface analysis, DFT calculations, and in silico ADMET study of 3-(2-chloroethyl)-2,6-bis(4-fluorophenyl)piperidin-4-one. *J. Mol. Struct* **2022**, 1269, 133845. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133845>
- [28] Guerroudj, A.R.; Ramalingam, A.; Boukabcha, N.; Chouaih, A.; Manikandan, E. Effect of fluorine position on the structural, electronic and docking properties of conjugated hydrazone and diazenium naphthalenone derivatives. *Spectrosc. Lett.* **2025**. Doi: <https://doi.org/10.1080/00387010.2026.2650370>

Chapitre III

Activité biologique par docking moléculaire

III.1 Introduction

La présente section est consacrée à l'évaluation théorique de l'activité biologique du composé 1-[(E)-2-(2-fluorophényl)diazen-1-ylidène]naphthalén-2(1H)-one, appartenant à la famille des hydrazones aromatiques. Pour cet étude, nous faisons appel au docking moléculaire, une approche couramment employée dans le développement de nouvelles substances thérapeutiques, qui permet de simuler les interactions entre une molécule bioactive (ligand) et une protéine cible [1]. Cette méthode est aujourd'hui considérée comme un outil essentiel en modélisation moléculaire et en conception *in silico* de médicaments, car elle offre la possibilité d'identifier les configurations les plus stables des complexes ligand-protéine, ainsi que d'estimer leurs énergies de liaison [2].

Le docking moléculaire est une méthode computationnelle permettant de prédire l'orientation préférentielle d'une molécule par rapport à une autre lorsqu'elles se lient pour former un complexe stable. Grâce aux fonctions d'enregistrement, la connaissance de cette orientation peut être exploitée pour estimer le type d'interaction, et affinité des liaisons, entre deux molécules [3]. Cette technique permet de simuler les interactions à l'échelle atomique entre un petit composé chimique et une protéine, offrant ainsi un aperçu des processus biochimiques fondamentaux ainsi que du comportement de petites molécules au sein du site de liaison des protéines cibles [4]. Le docking moléculaire contribue ainsi largement à la prédiction préliminaire des caractéristiques de liaison des médicaments et des acides nucléiques. Les chimistes médicaux recourent d'ailleurs à des simulations informatiques pour déterminer si une substance ou un médicament est susceptible d'interagir avec une protéine [5].

Dans notre cas, le composé étudié est envisagé comme un candidat potentiel doté d'une activité anti-VIH. L'objectif de cette section est d'évaluer, par docking moléculaire, son affinité de liaison avec des cibles virales bien identifiées, en complément des analyses computationnelles déjà réalisées (optimisation géométrique, analyse vibrationnelle IR, orbitales frontières, MEP).

III.2 Généralités sur le docking moléculaire

Le docking moléculaire est une technique de modélisation computationnelle largement utilisée en chimie médicinale pour prédire l'interaction entre une petite molécule (ligand) et

une macromolécule biologique, généralement une protéine. Cette méthode permet de déterminer la position, l'orientation et la conformation du ligand au sein du site actif de la protéine, en recherchant la configuration la plus stable correspondant à une énergie de liaison minimale [6].

III.3 Principe du docking moléculaire

Le principe du docking moléculaire repose sur l'interaction entre un ligand et une protéine cible au niveau de son site actif, afin de prédire la conformation la plus stable du complexe formé [7]. Comme illustré dans la figure suivante, le processus de docking comprend deux étapes principales : la première consiste à explorer différentes orientations et conformations possibles du ligand dans la cavité active de la protéine (phase de positionnement), afin d'identifier la meilleure pose de liaison, en fonction de la complémentarité géométrique et énergétique entre les deux partenaires [8]. La seconde étape repose sur l'évaluation de ces configurations à l'aide de fonctions de score, permettant d'estimer l'affinité de liaison et la stabilité du complexe ligand-protéine [9]. Les interactions impliquées dans cette association sont principalement de nature non covalente, incluant les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques, hydrophobes ainsi que les interactions de type π - π . Ainsi, le docking moléculaire constitue une approche efficace pour prédire l'affinité d'un ligand envers une cible biologique et évaluer son potentiel pharmacologique [10, 11].

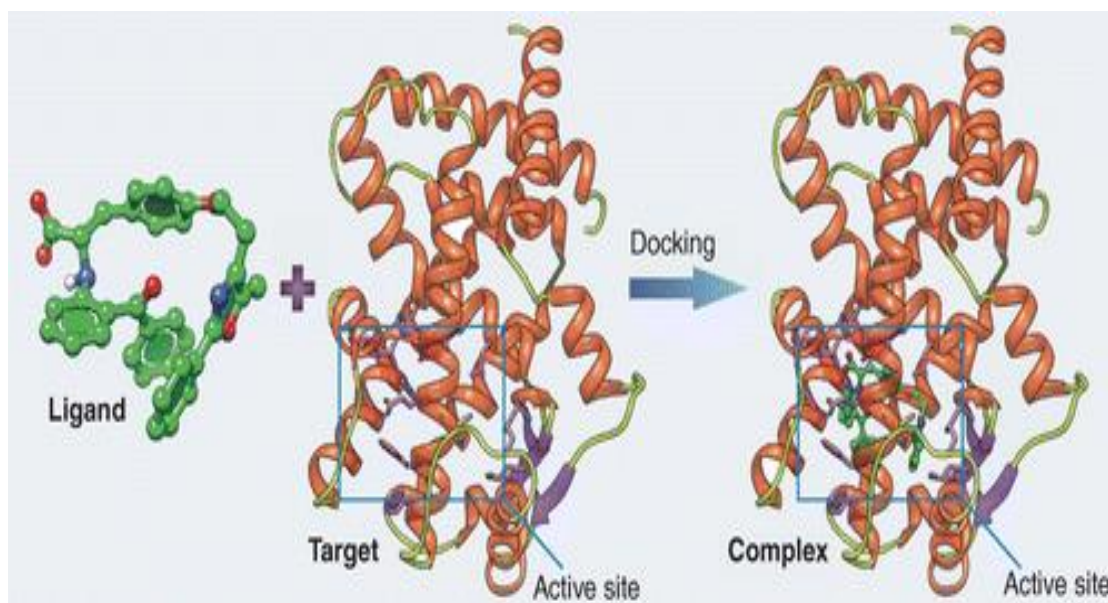


Figure III.1 : Schéma illustratif du principe du docking moléculaire (interaction ligand-protéine au niveau du site actif) [15]

Tableau III.1: Les noms abrégés des acides aminés [12].

Acides aminés	Abréviation 3-Lettres
Alanine	Ala
Arginine	Arg
Asparticacid	Asp
Asparagine	Asn
Cysteine	Cys
Glutamicacid	Glu
Glutamine	Gln
Glycine	Gly
Histidine	His
Isoleucine	Ile
Leucine	Leu
LysineAla	Lys
Methionine	Met
Phenylalanine	Phe
Proline	Pro
Serine	Ser
Threonine	Thr
Tryptophan	Trp
Tyrosine	Tyr
Valine	Val

III.4 Les logiciels de docking moléculaire

Le docking moléculaire repose sur l'utilisation de plusieurs logiciels spécialisés permettant de prédire l'interaction entre un ligand et une protéine cible [12]. Comme illustré dans la figure suivante, plusieurs programmes sont largement utilisés dans la littérature scientifique, notamment AutoDock, GOLD, Glide, AutoDock Vina, MOE et HADDOCK [13]. Ces outils se distinguent par leurs algorithmes de recherche, leurs fonctions de score et leur précision dans la prédiction des modes de liaison. Parmi eux, AutoDock et AutoDock Vina figurent parmi les logiciels les plus utilisés grâce à leur efficacité, leur rapidité d'exécution et leur accessibilité gratuite. Le choix du logiciel dépend généralement de la nature de la cible biologique, de la taille du ligand et du niveau de précision recherché dans l'étude [14].

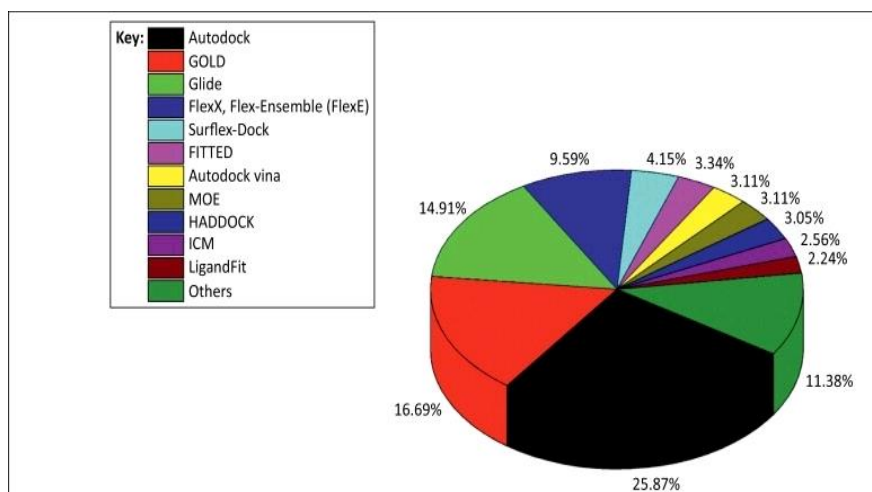


Figure III.2: Répartition des logiciels de docking moléculaire les plus utilisés dans la littérature scientifique [15]

III.5 Protocole de docking (Méthodologie)

Une simulation de liaison moléculaire a été réalisée afin d'étudier l'interaction entre la molécule EFDNO (ligand) et la protéine cible (identifiant de la base de données protéique : 2IID), à l'aide d'une méthodologie computationnelle s'appuyant sur plusieurs outils spécialisés, notamment Discovery Studio, AutoDock Tools. Cette méthodologie permet ainsi

de prédire l'orientation optimale du ligand au sein du site actif de la protéine et d'estimer l'énergie de liaison du complexe formé.

III.5.1 Préparation de la protéine

La structure tridimensionnelle de la protéine cible a été obtenue à partir de la base de données Protéine Data Bank (PDB) sous le code 2IID. Une étape de préparation a ensuite été réalisée à l'aide du logiciel Discovery Studio, consistant à éliminer les molécules d'eau ainsi que le ligand Co-cristallisé afin de ne conserver que la structure protéique d'intérêt. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés pour compléter la structure et assurer une représentation plus réaliste des interactions potentielles, puis la protéine préparée a été sauvegardée. Par la suite, la structure a été importée dans le logiciel AutoDock Tools, où les charges de Kollman ont été attribuées aux atomes. Enfin, le fichier a été converti au format PDBQT, étape indispensable pour permettre l'exécution des simulations de docking moléculaire.

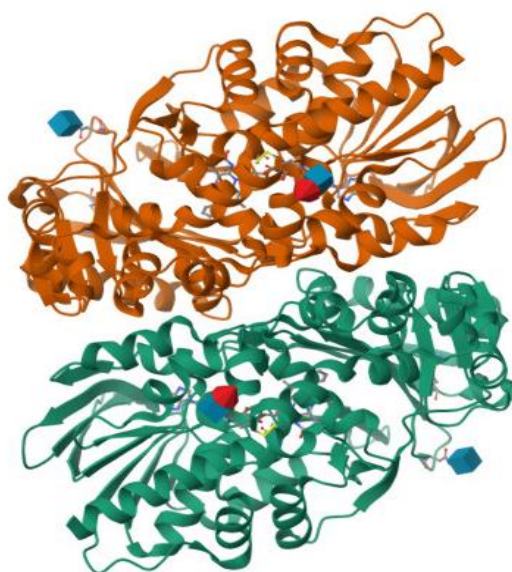


Figure III.3 : La protéine PDB-ID : 2IID

III.5.2 Préparation du ligand

La molécule EFDNO a été optimisée au préalable par des méthodes de calcul appropriées. Le ligand a été préparé à l'aide de Discovery Studio pour vérifier sa structure tridimensionnelle, puis traité avec AutoDock Tools. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés et les charges de

Gasteiger ont été attribuées. Les liaisons rotatables ont été définies afin de permettre une certaine flexibilité du ligand. Le fichier final a été enregistré au format PDBQT.

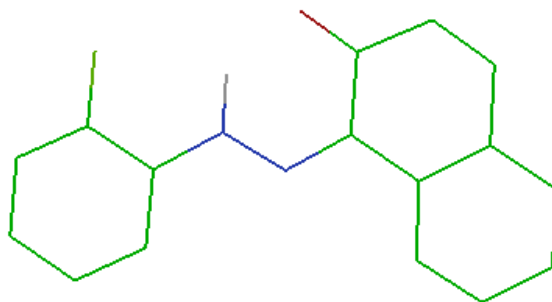


Figure III.4 : Préparation du ligand EFDNO pour le docking moléculaire

III.5.3 Définition du site actif

Le site actif de la protéine a été identifié en fonction de la position du ligand cristallisé associé à celle-ci dans la structure primaire. Un maillage a ensuite été placé au centre de cette zone afin d'englober les résidus clés impliqués dans les interactions ligand-protéine et de délimiter la zone d'étude pour la simulation de la liaison.

III.5.4 Paramètres de docking

Le docking moléculaire a été réalisé à l'aide de l'algorithme génétique de type Lamarckien (Lamarckian Genetic Algorithm). Les paramètres de la grille ont été soigneusement définis en termes de dimensions et de coordonnées (X, Y, Z) afin de couvrir l'ensemble du site actif. Plusieurs conformations du ligand ont été générées au cours de la simulation, permettant d'identifier la pose la plus favorable, caractérisée par l'énergie de liaison la plus faible.

Center x = 54 ; center y = 56 ; center_z = 50

Size_x = 24.265 ; size y = 68.677 ; size_z = 98.597

Spacing (angstrom) : 1

III.5.5 Analyse des résultats

Les résultats du docking ont été analysés principalement à partir de l'énergie de liaison (binding affinity), exprimée en kcal/mol. La conformation présentant la valeur la plus basse a

été considérée comme la plus stable et retenue pour l'analyse. Les interactions établies entre le ligand et les résidus du site actif, notamment les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes ainsi que les interactions halogènes, ont été examinées à l'aide d'outils de visualisation moléculaire afin de mieux comprendre le mode de fixation du ligand.

III.6 Résultats du docking moléculaire

Le docking moléculaire de la molécule EFDNO avec la protéine cible (PDB ID : 2IID) a permis d'obtenir une énergie de liaison égale à -9.0 kcal/mol, indiquant une interaction favorable entre le ligand et la protéine [16].

Tableau III.2 : Affinités, distances de liaison, types et catégories de toutes les interactions intermoléculaires entre les résidus protéiques et l'EFDNO.

Protein (PDB ID)	Affinité de liaison (kcal/mol)	Résidu	Atome/Group e	catégorie Interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
2IID	-9.0	C:LYS303	atome O1	Liaison hydrogène	Liaison carbone-hydrogène	3.49
		C:ILE302	Atome F1	Halogène	Halogène (fluor)	3.62
		C:LEU302	Atome F1	Halogène	Halogène (fluor)	3.60
		A:ILE392	Centre du cycle fluoré	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5.34
		A:PRO351	Centre du cycle fluoré	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5.38
		C:ARG300	Centre du cycle naphtalène	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4.39
		C:ALA313	Centre du cycle naphtalène	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4.56

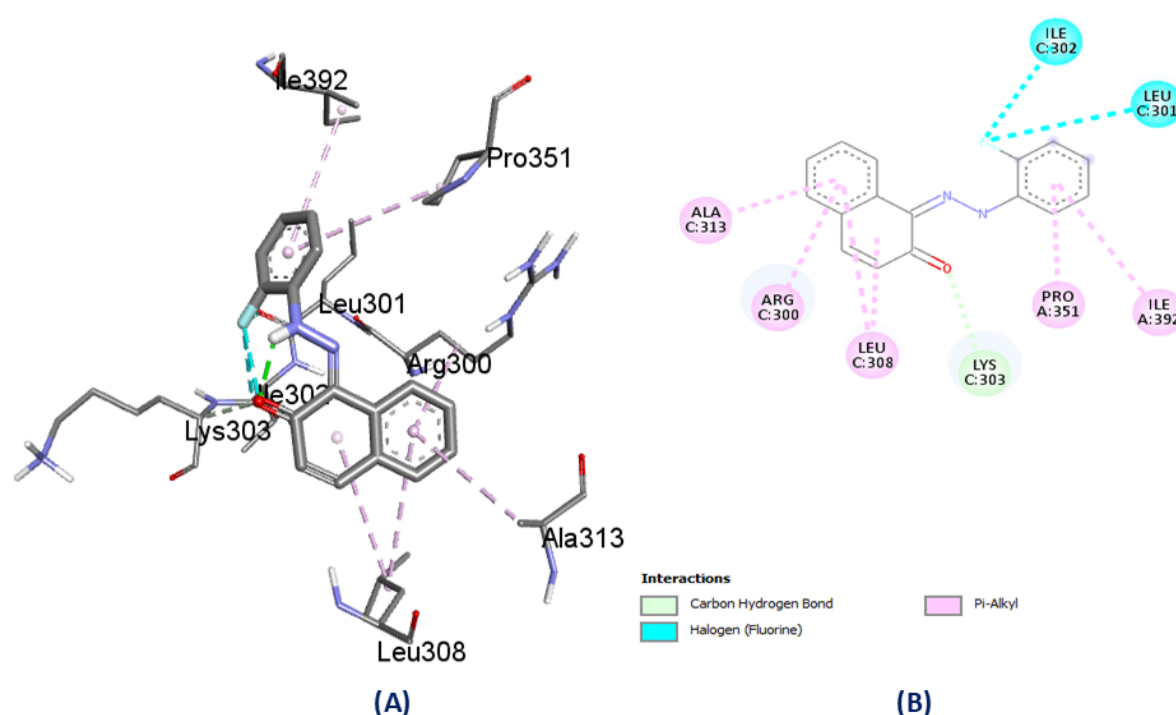


Figure III.5 : interactions biomoléculaires dans les structures de formation de liaisons (A) 3D et (B) 2D : 2IID, protéine se liant au ligand EFDNO

III.7 Analyse Résultats

Le tableau et les figures ci-dessus montrent les interactions entre les molécules d'EFDNO et la protéine cible (ID de la banque de données protéiques : 2IID), en indiquant les distances ainsi que le type et la nature des interactions avec les résidus d'acides aminés au niveau du site actif. Ces interactions sont représentées par des lignes discontinues de différentes couleurs : les liaisons hydrogène sont généralement indiquées en vert, et les interactions hydrophobes π -alkyle sont indiquées en rose ou en violet.

D'après les résultats obtenus, la molécule EFDNO présente une énergie de liaison de -9,0 kcal/mol, ce qui indique une forte affinité pour la protéine 2IID. L'analyse des interactions montre la formation d'une liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène O1 de la liaison et le résidu LYS303, à une distance de 3,49 angströms. De plus, des interactions halogènes impliquant l'atome de fluor (F1) avec les résidus d'acides aminés ILE302 et LEU302 ont été observées, à des distances d'environ 3,6 angströms, ce qui contribue à accroître la stabilité du complexe.

De nombreuses interactions hydrophobes de type π -alkyle ont également été identifiées entre les cycles aromatiques du ligand et les résidus d'acides aminés ILE392, PRO351, ARG300 et

ALA313, à des distances variant entre 4,39 et 5,38 angströms. Ces interactions jouent un rôle essentiel pour la stabilité du ligand à l'intérieur de la cavité protéique et dans la stabilité globale du complexe ligand-protéine.

Au vu de ces résultats, nous concluons que la molécule EFDNO présente une activité biologique potentielle intéressante, en raison de sa bonne affinité de liaison et de la diversité des interactions formées avec les résidus du site actif de la protéine 2IID.

III.8 Conclusion

Dans cette partie du travail, nous avons étudié l'activité biologique théorique de la molécule EFDNO à l'aide d'une approche de docking moléculaire. Par ailleurs, des études de modélisation moléculaire basées sur la méthode DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) ont permis de mieux comprendre les propriétés électroniques du composé.

Les résultats du docking ont montré que la molécule EFDNO présente une affinité de liaison favorable avec la protéine cible (PDB ID : 2IID), caractérisée par une énergie de liaison de -9.0 kcal·mol⁻¹. L'analyse des interactions a mis en évidence la présence de liaisons hydrogène, d'interactions halogènes ainsi que d'interactions hydrophobes de type π -Alkyl, contribuant à la stabilité du complexe formé.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats suggère que la molécule EFDNO possède un potentiel biologique intéressant et pourrait agir comme inhibiteur potentiel de la protéine étudiée.

Références

- [1] Khater I, Nassar A. Assessing molecular docking tools: understanding drug discovery and design. *Future J Pharm Sci.* **2025**;11(1):15.
- [2] Sahu D, Rathor LS, Dwivedi SD, Shah K, Chauhan NS, Singh MR, et al. A review on molecular docking as an interpretative tool for molecular targets in disease management. *Assay Drug Dev Technol.* **2024**;22(1):40–50.
- [3] Zhang L, Wang H. Developing generalizable scoring functions for molecular docking using deep learning approaches. *J Chem Inf Model.* **2025**;65(4):1789–1802.

- [4] Alshammari ND, AlOthman MR. Molecular docking and dynamics in protein serine/threonine kinase drug discovery: current advances and future directions. *Int J Mol Sci.* **2025**;26(3):1123.
- [5] Sharma P, Verma A. Molecular docking: an emerging tool for target-based cancer therapy. *J Mol Model.* **2025**;31(2):45.
- [6] Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des.* **2011**;7(2):146–157.
- [7] Guedes IA, de Magalhães CS, Dardenne LE. Receptor–ligand molecular docking. *Biophys Rev.* **2014**;6(1):75–87.
- [8] Guedes IA, Pereira FS, Dardenne LE. Empirical scoring functions for structure-based virtual screening. *Molecules.* **2021**;26(9):2574.
- [9] Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Molecular docking: a review. *Biophys Rev.* **2017**;9(2):91–102.
- [10] Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci.* **2019**;20(18):4331.
- [11] Mohanty M, Mohanty PS. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatsh Chem.* **2023**;154:1–25.
- [12] Singh R, Kumar A. Assessing the accuracy of binding pose prediction for kinase proteins and 7-azaindole inhibitors: a study with AutoDock4, Vina, DOCK 6, and GNINA 1.0. *RSC Adv.* **2025**;15(55):47051–47065.
- [13] Chen Y, Wang L. High-throughput, high-quality: benchmarking GNINA and AutoDock Vina for precision virtual screening workflow. *Molecules.* **2025**;30(16):3361.
- [14] Ansari RM, Mundke RN, Agrawal YO, Goyal SN, Nakhate KT, Rathod SS. Recent advances in molecular docking techniques: transforming perspectives in drug targeting and drug discovery approaches. *Med Chem.* **2025**;21(5):387–402.
- [15] Sousa SF, Fernandes PA, Ramos MJ. Protein–ligand docking: current status and future challenges. *Proteins.* **2006**;65:15–26.
- [16] Park, S.; Lee, W. B. H.; Song, S. H.; Kim, M. K. Revisiting the Ramachandran plot based on statistical analysis of static and dynamic characteristics of protein structures. *J. Struct. Biol* **2023**, 215, 107939. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2023.107939>

Conclusion générale

&

perspectives

Conclusion générale

Au terme de ce travail, une étude théorique approfondie a été menée sur un composé hydrazonique aromatique, nommé EFDNO, en combinant des approches de modélisation moléculaire, d'analyse spectroscopique et d'évaluation de l'activité biologique par docking moléculaire.

Dans un premier temps, l'étude structurale basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a permis l'optimisation de la géométrie de la molécule ainsi que la détermination de ses principaux paramètres structuraux, notamment les distances interatomiques, les angles de valence et les angles dièdres. L'analyse des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), ainsi que l'étude du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), a fourni des informations pertinentes concernant la réactivité chimique et l'identification des sites d'interaction potentiels de la molécule.

Par la suite, l'analyse spectroscopique infrarouge (IR) a permis d'identifier les principaux modes vibrationnels associés aux groupements fonctionnels présents dans la structure. La bonne corrélation entre les fréquences calculées par DFT et les données expérimentales a confirmé la fiabilité du modèle théorique et validé la structure moléculaire proposée.

Enfin, l'étude de docking moléculaire a mis en évidence une affinité de liaison favorable entre la molécule EFDNO et la protéine cible (PDB ID : 2IID), caractérisée par une énergie de liaison significative et la formation de plusieurs interactions stabilisantes, telles que les liaisons hydrogène, les interactions halogènes et les interactions hydrophobes. Ces résultats indiquent une capacité d'interaction notable du ligand avec le site actif de la protéine.

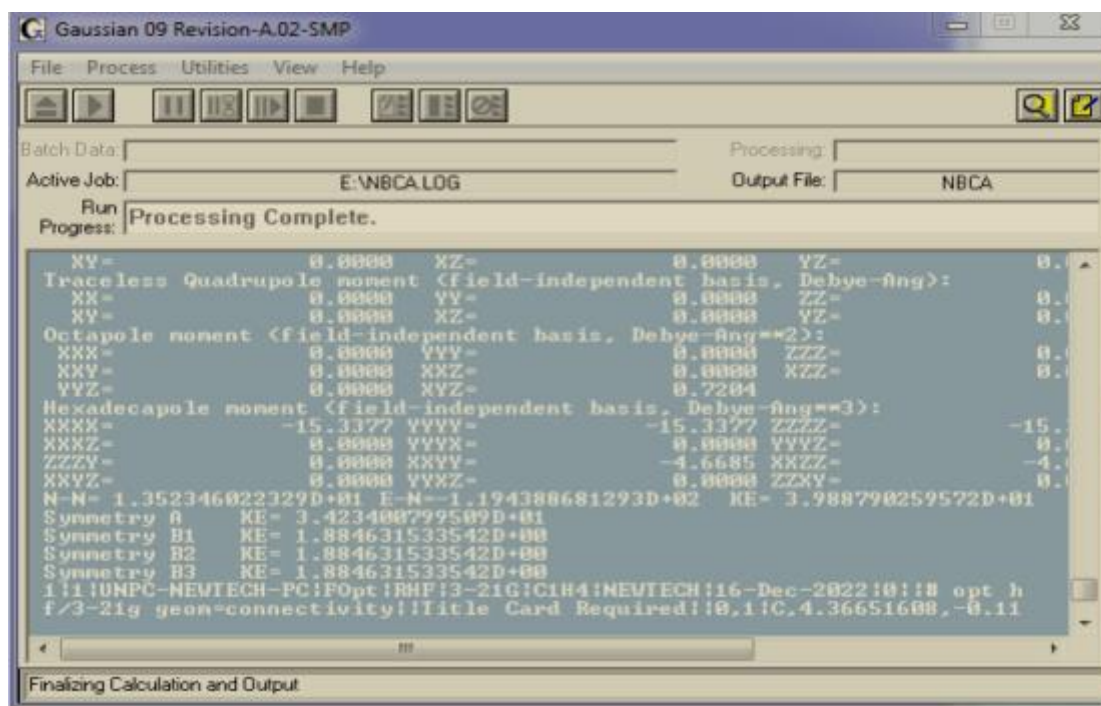
Dans l'ensemble, les résultats obtenus suggèrent que la molécule EFDNO présente un potentiel biologique intéressant, notamment dans le cadre de la recherche de nouveaux agents à activité thérapeutique. Toutefois, ces conclusions demeurent préliminaires et nécessitent une validation expérimentale complémentaire.

Les perspectives futures

Au terme de cette étude, plusieurs perspectives peuvent être envisagées afin de compléter et d'approfondir les résultats obtenus. Il serait tout d'abord pertinent de valider les prédictions théoriques par des approches expérimentales, notamment à travers la synthèse du composé EFDNO et l'évaluation de son activité biologique par des tests *in vitro* et *in vivo*, afin de confirmer son potentiel thérapeutique. En outre, une optimisation structurale, reposant sur la modification de certains groupements fonctionnels, pourrait être envisagée pour améliorer l'affinité de liaison et les propriétés pharmacocinétiques. L'utilisation de méthodes complémentaires, telles que la dynamique moléculaire, offrirait également la possibilité d'évaluer la stabilité du complexe ligand–protéine dans des conditions proches du milieu biologique. Enfin, une analyse approfondie des paramètres ADMET apparaît indispensable pour caractériser le profil pharmacologique global et la sécurité d'utilisation du composé.

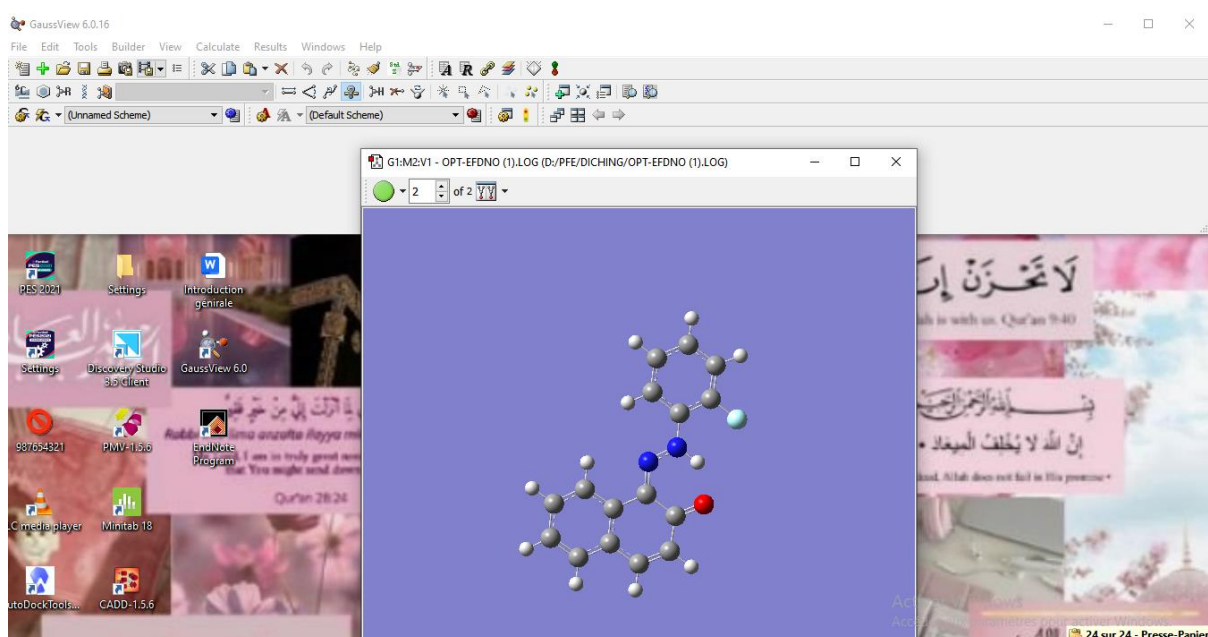
Annexe

1. Programme Gaussian 09



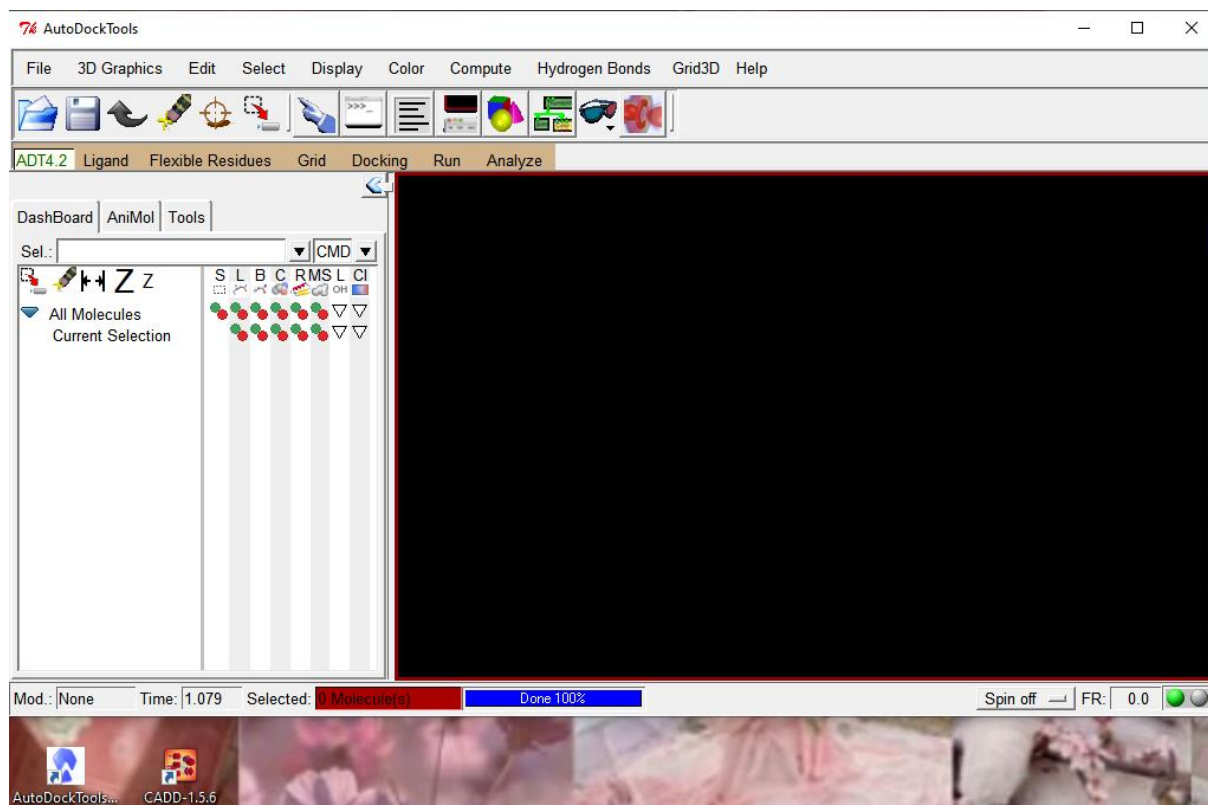
Annexe A: Interface du programme Gaussian.

2. Programme GaussView

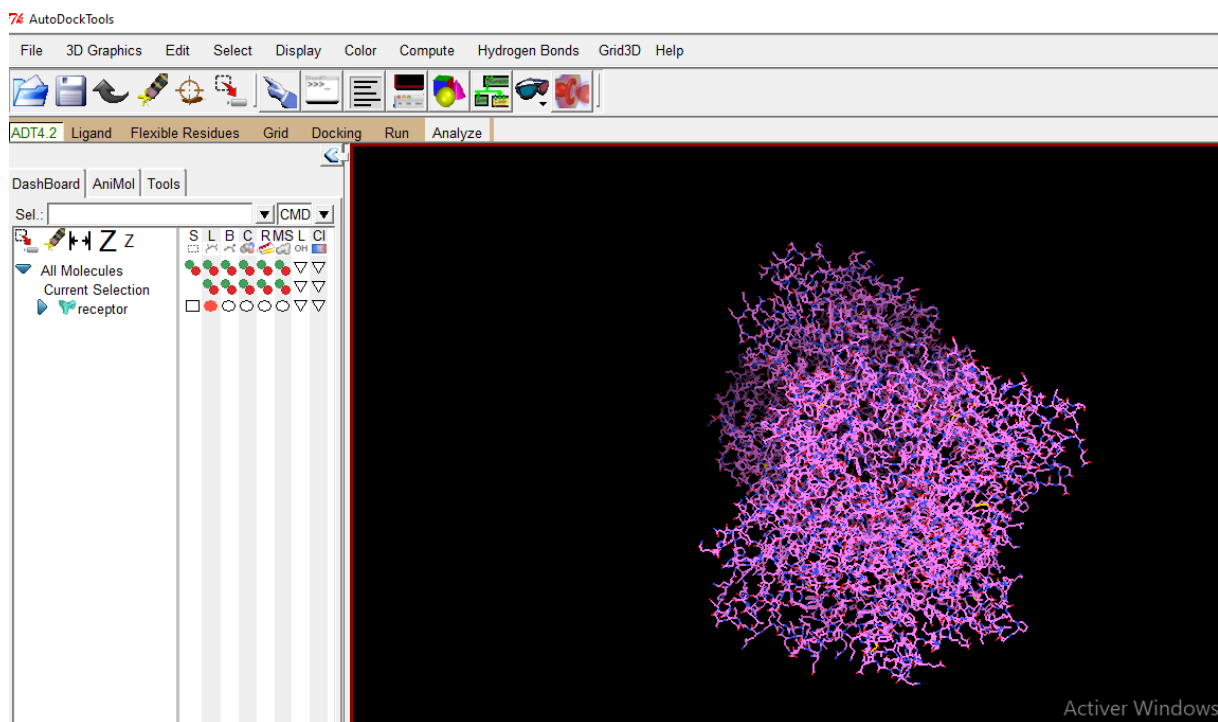


Annexe B : Interface du programme GaussView 6

3. Programmes AutoDockTools

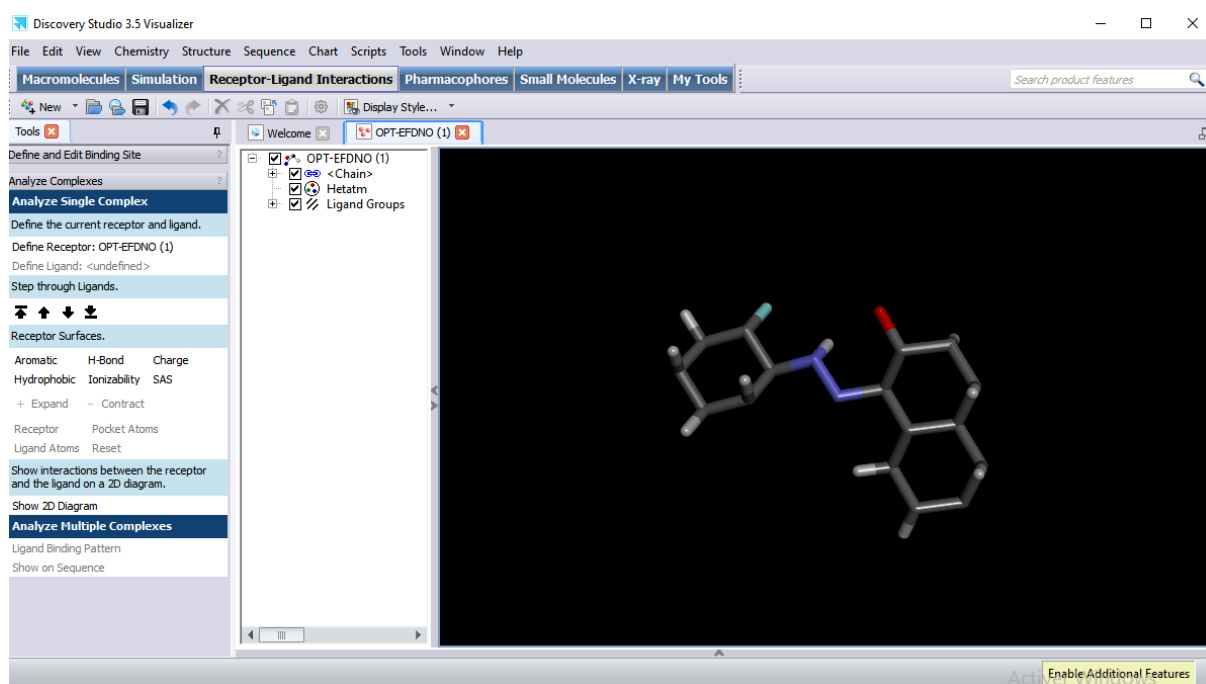


Annexe C : Interface du programme AutoDockTools



Annexe D : préparation de protéine 2IID

Annexe F : protéine 2IID



Annexe G : Ligand EFDNO

الملخص

يقدم هذا العمل دراسة نظرية للمركب الهيدرازوني EFDNO، الذي تم تقييمه لفعاليته المضادة للفيروسات ضد فيروس نقص المناعة البشرية (VIH) في مواجهة المقاومة المتزايدة للعلاجات الحالية. تم تحسين البنية الهندسية للجزيء باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) عند مستوى (B3LYP/6-311G(d,p))، مما أظهر استقراراً بنيوياً جيداً. أتاح تحليل المدارات الجزيئية HOMO-LUMO وكذلك حساب الجهد الكهروستاتيكي الجزيئي (MEP) تحديد المواقع التفاعلية داخل الجزيء. كما تم إجراء دراسة طيفية بالأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لتمييز الأنماط الاهتزازية للمجموعات الوظيفية. وأخيراً، أظهرت دراسة الإرساء الجزيئي على البروتين المستهدف (الرمز PDB: 2IID) طاقة ارتباط ملائمة وتفاعلات استقرارية متعددة، تشمل روابط هيدروجينية وتفاعلات هالوجينية وتفاعلات كارهة للماء. تشير النتائج مجتمعة إلى أن EFDNO مرشح واعد لتطوير مضادات فيروسات جديدة تستهدف فيروس نقص المناعة البشرية (HIV).

الكلمات المفتاحية:

EFDNO، هيدرازون، فيروس نقص المناعة البشرية، DFT، FT-IR، HOMO-LUMO، MEP، الالتحام الجزيئي، نشاط مضاد للفيروسات

Résumé

Ce travail présente une étude théorique du composé hydrazonique EFDNO, évalué pour son potentiel antiviral contre le VIH face aux résistances aux traitements actuels. La géométrie moléculaire a été optimisée par DFT (niveau B3LYP/6-311G(d,p)), montrant une bonne stabilité structurale. L'analyse des orbitales HOMO-LUMO et du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a permis d'identifier les sites réactifs. Une étude spectroscopique FT-IR a caractérisé les modes vibrationnels des groupements fonctionnels. Enfin, le docking moléculaire sur la protéine cible (PDB ID : 2IID) a révélé une énergie de liaison favorable et des interactions stabilisantes (liaisons hydrogène, interactions halogènes et hydrophobes). L'ensemble des résultats suggère que l'EFDNO est un candidat prometteur pour le développement de nouveaux antiviraux ciblant le VIH.

Mots-clés

EFDNO, hydrazone, VIH, DFT, FT-IR, HOMO-LUMO, MEP, docking moléculaire, activité antivirale

Abstract

This work presents a theoretical study of the hydrazone compound EFDNO, evaluated for its antiviral potential against HIV in the context of resistance to current treatments. The molecular geometry was optimized using DFT (B3LYP/6-311G(d,p) level), showing good structural stability. Analysis of the HOMO-LUMO orbitals and the molecular electrostatic potential (MEP) allowed the identification of reactive sites. FT-IR spectroscopic

characterization of the vibrational modes of the functional groups was performed. Finally, molecular docking onto the target protein (PDB ID: 2IID) revealed a favorable binding energy and stabilizing interactions (hydrogen bonds, halogen, and hydrophobic interactions). Overall, the results suggest that EFDNO is a promising candidate for the development of new antivirals targeting HIV.

Key Word

EFDNO, hydrazone, HIV, DFT, FT-IR, HOMO-LUMO, MEP, molecular docking, antiviral activity