

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 Dr. 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 des procédés des matériaux

Présenté par :

Sahnoune Zineb & Bouaibed Kaddour.

Analyse théorique et évaluation du potentiel thérapeutique d'un nouveau composé.

Soutenu le : 18/06/2026

Devant le jury :

Mr. Boudinar Mohamed	Grade	MDC	Université de Saida	Président
Mr. Merah Salah	Grade	MAA	Université de Saida	Examineur
Mme. Guerroudj Ahlam Roufieda	Grade	MCB	Université de Saida	Rapporteuse



Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah le Tout-Puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail. Que la paix et les bénédictions soient sur le Prophète Mohammed, sa famille et ses fidèles compagnons.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à Madame **Guerroudj Ahlam Roufieda** pour son accompagnement scientifique de grande qualité, sa disponibilité, ainsi que pour les précieux conseils et orientations qu'elle nous a prodigués durant toute la période de réalisation de ce mémoire. Son soutien et son sérieux ont été d'une aide considérable dans l'accomplissement de cette étude.

Nous adressons également nos sincères remerciements à **Mr. Boudinar Mohamed** de l'Université Docteur Moulay Tahar de Saïda pour avoir accepté de présider le jury de soutenance et pour l'intérêt accordé à notre travail.

Nos remerciements vont aussi à Monsieur **Merah Salah** de l'Université de Saïda pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire et pour ses remarques pertinentes qui ont contribué à enrichir ce travail.

Nous n'oublions pas d'exprimer notre gratitude envers nos familles et toutes les personnes qui nous ont soutenus, encouragés et accompagnés tout au long de notre parcours académique.



Dédicaces

Au nom d'Allah, le Clément, le Miséricordieux

Louange à Allah qui nous a accordé la santé, la patience et la persévérance pour mener ce travail à son terme. Que la paix et les bénédictions soient sur notre Prophète Mohammed ﷺ, exemple de savoir, de sagesse et de noblesse.

Nous dédions ce modeste travail à toutes les personnes qui ont contribué à notre réussite et qui nous ont soutenues tout au long de notre parcours universitaire.

À notre respectueuse encadrante,

Madame Guerroudj Ahlam Roufieda

pour son encadrement de qualité, sa disponibilité, ses orientations scientifiques précieuses et son accompagnement tout au long de cette étude. Nous lui témoignons notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

De la part de l'étudiante :

Sahnoune Zineb

Je dédie ce mémoire à :

À mon cher père, « **Sahnoune Kadda** », et à ma mère, qu'Allah les préserve, leur accorde une longue vie, la santé et le bonheur. Je leur exprime ma profonde gratitude pour leurs sacrifices, leur amour inconditionnel et leurs encouragements constants tout au long de mon parcours.

Mon frère et mes sœurs, pour leur soutien moral, leur présence et leurs encouragements dans les moments les plus importants.

De la part de l'étudiante :

Bouaibed Kaddour

Il dédie ce travail à :

Sa famille, pour son soutien indéfectible, sa confiance, son affection et ses encouragements permanents tout au long de son parcours universitaire. Leur présence et leurs sacrifices ont été une véritable source de motivation et de force pour mener ce travail à son terme.

À toutes les personnes proches qui l'ont accompagnée, encouragée et soutenue dans les moments difficiles comme dans les moments de réussite.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide, leurs conseils et leur soutien de près ou de loin durant la réalisation de ce mémoire.

Sommaire

	Introduction générale	1
Chapitre	Étude bibliographique	
I		
I.1.	Introduction.	6
I.2.	Les composés azoïques.	6
I.2.1	Définition et types de composés azoïques.	6
I.2.2	Structure générale des groupements azo ($N=N$).	7
I.2.3	Isomérisation géométrique E/Z.	7
I.2.3.1	Importance des isomères E/Z.	8
I.2.4	Propriétés électroniques : distribution et polarisation.	8
I.2.5	Activité biologique des composés azoïques.	9
I.2.5.1	Activité antimicrobienne.	9
I.2.5.2	Activité antitumorale et cytotoxique.	9
I.2.5.3	Interactions spécifiques avec les biomolécules.	9
I.2.5.4	Applications potentielles.	9
I.3	Présentation du composé étudié.	10

I.3.1	Dénomination chimique du composé.	10
I.3.2	Structure moléculaire du composé.	10
I.3.3	Propriétés physiques du composé.	10
I.3.4	Intérêt pharmacologique potentiel.	11
I.3.4.1	Propriétés antioxydantes	11
I.3.4.2	Activité antimicrobienne	11
I.3.5	Optimisation des propriétés pharmacocinétiques par fluoration	12
I.3.5.1	Perspectives de ciblage thérapeutique	12
I.4	Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).	12
I.4.1	Définition et classification des virus et rétrovirus.	12
I.4.2	Organisation structurale du VIH.	13
I.4.3	Cycle de réplication du VIH.	14
I.4.4	Cibles thérapeutiques du VIH.	15
I.4.5	Traitements antirétroviraux.	16
I.4.5.1	Bases stratégiques des TAR.	16
I.4.5.2	Protocoles thérapeutiques standards et actualités.	16
I.4.5.3	Monitoring et prise en charge des échecs thérapeutiques.	17
I.4.5.4	Progrès et horizons thérapeutiques.	17
I.5	Modélisation moléculaire.	17
I.5.1	Introduction à la modélisation.	17
I.5.2	Équation de Schrödinger.	17
I.5.3	Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).	18
I.5.4	Théorème de Hohenberg-Kohn.	18
I.5.5	Équations de Kohn-Sham.	18

I.5.6	Logiciel utilisé : Gaussian 09.	19
I.5.7	Bases et fonctionnelles utilisées	19
I.5.7.1	La fonctionnelle hybride B3LYP	20
I.5.7.2	La base 6-311G	20
I.5.7.3	La base 6-31G	21
I.5.8	Avantages et inconvénients de la méthode DFT.	21
I.6	Étude spectroscopique.	22
I.6.1	Définition.	22
I.6.2	Étude spectroscopique théorique.	22
I.7	Conclusion.	23
Chapitre II	Modélisation moléculaire	
II.1	Introduction.	31
II.1.1	Étude théorique du composé $C_{16}H_{11}FN_2O$.	31
II.1.2	Distances interatomiques.	33
II.1.3	Angles de valence.	36
II.1.4	Angle de torsion.	38
II.1.5	Potentiel électrostatique moléculaire (MEP).	41
II.1.6	Orbitales moléculaires frontières.	43
II.2.	Analyses spectroscopiques du composé.	45
II.2.1.	Types de vibrations.	48
II.2.1.1	Vibration N–H	48
II.2.1.2	Vibration C–H	48
II.2.1.3	Vibration C=O	48
II.2.1.4	Vibration C=N	48

II.2.1.5	Vibration N–N ,C-N et C-F	48
II.2.1.6	Vibrations hors du plan (C–H).	49
II.3.	Conclusion.	49
Chapitre III	Docking moléculaire	
III.1	Introduction.	55
III.2	Docking moléculaire protéine/ligand.	56
III.3	Les programmes utilisés.	57
III.4	Procédé de docking moléculaire.	58
III.5	Le pass (prédiction des spectres d'activité des substances).	59
III.6	Principe du docking moléculaire.	60
III.7	Docking moléculaires 2IID / EFOND.	61
III.8	Conclusion.	63
	Conclusion générale et perspectives.	67
	Annexe.	

Liste des tableaux

Chapitre I

Etude bibliographique

Tableau I.1	Différence entre les types de composés azoïques.	6
Tableau I.2	Principales cibles thérapeutiques du VIH et classes d'antirétroviraux associées.	15

Chapitre II

Modélisation Moléculaire

Tableau II.1	Paramètres géométriques XRD et DFT des composés EFOND.	34
Tableau II.2	Angles de valence (°) de la molécule.	36
Tableau II.3	Angles de torsion de la molécule.	39
Tableau II.4	Modes de vibration du composé $C_{16}H_{11}FN_2O$.	45

Chapitre III

Docking Moléculaire

Tableau III.1	Noms abrégés des acides aminés.	58
Tableau III.2	Prédiction PASS du spectre d'activité du composé.	59
Tableau III.3	Résultats d'AutoDock Vina de l'affinité de liaison des différentes poses du composé EFOND avec la protéine 2IID.	61
Tableau III.4	Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées entre les résidus protéiques et le ligand.	62

Liste des schémas & figures

Chapitre I

Etude bibliographique

Figure I.1	Les deux formes isomères Z et E de la molécule d'azobenzène.	8
Figure I.2	La composée (E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl) diazenium.	10
Figure I.3	Structure et organisation du virion du Human Immunodeficiency Virus (VIH).	13
Figure I.4	Les différentes étapes du cycle de réplication du virus VIH dans la cellule.	15

Chapitre II

Modélisation Moléculaire

Figure II.1	Numérotation de la molécule EFOND.	32
Figure II. 2	Représentation des valeurs des distances interatomiques d'EFOND par (DRX) et (DFT).	33
Figure II. 3	Représentation des angles de valence d'EFOND par (DRX) et (DFT).	36
Figure II. 4	Représentation des angles de torsion d'EFOND par (DRX) et (DFT).	38
Figure II.5	Carte MEP en utilisant la base 6-31 G(d,p) .	42
Figure II.6	Orbitales moléculaires frontières de la molécule.	44
Figure II.7	Spectre FTIR expérimental de la molécule EFOND.	47
Figure II.8	Spectre FTIR théorique de la molécule EFOND.	47

Chapitre III

Docking Moléculaire

Figure III.1	Schéma de présentation de la méthode Docking.	56
Figure III.2	Les différents programmes de Docking les plus cités.	57
Figure III.3	Docking ligand-protéine.	57
Figure III.4	Principe du Docking.	60
Figure III.5	Protéine (PDB-ID : 2IID) dérivée de la protéine EFOND.	60
Figure III.6	Interactions intermoléculaires entre le ligand EFOND et le récepteur protéinique (PDB-ID : 2IID).	61

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
B3LYP	Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr (fonctionnelle hybride DFT)
CCR5	C-C chemokine receptor type 5
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
CD4	Cluster de différenciation 4
DFT	Density Functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité)
DRX	Diffraction des Rayons X
E	Entgegen (configuration trans)
E/Z	Isomérisme géométrique autour d'une liaison double
EFOND	Code ou nom abrégé du composé étudié
FT-IR	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier
G09	Gaussian 09
gag / Gag	Group-specific antigen (gène viral codant les protéines structurales du VIH)
gp120	Glycoprotéine 120 du VIH
gp41	Glycoprotéine 41 du VIH
HF	Hartree–Fock
HIV / VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
HOMO	Orbitale Moléculaire occupée la plus haute
INI	Inhibiteurs de l'intégrase
INNTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteurs de protéase
IPMCD	Potentiel électrostatique moléculaire du composé étudié
IR	Infrarouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LUMO	Orbitale Moléculaire occupée la plus basse
MEP	Molecular Electrostatic Potential
OMS / WHO	Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization
p17 / p24	Protéines structurales du VIH
PI	Protease Inhibitor (Inhibiteur de protéase)
PDB ID	Protein Data Bank Identifier
RNA	Ribonucleic Acid
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TAR	Thérapie Antirétrovirale
TARc	Thérapie Antirétrovirale combinée
UV-Vis	Ultraviolet–Visible
6-31G	Base split-valence double-zeta
6-311G	Base split-valence triple-zeta
d_p	Orbitales atomiques de polarisation de type d et p
2IID	la protéine L-amino acid oxidase complexée avec la L-phénylalanine.

Introduction générale

Introduction générale

Depuis son apparition au début des années 1980, l'infection causée par le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à l'origine du SIDA, s'impose comme un problème majeur de santé publique à l'échelle internationale. [1,2]. Malgré l'amélioration continue des stratégies thérapeutiques antirétrovirales, l'infection à VIH reste associée à des problématiques complexes nécessitant des efforts soutenus en recherche biomédicale [3]. Les stratégies thérapeutiques actuelles assurent une suppression efficace de la réplication virale et contribuent à l'amélioration significative de la qualité de vie des patients. Toutefois, elles présentent certaines limites, notamment le développement de résistances virales, la survenue d'effets indésirables à long terme et l'impossibilité d'éradiquer définitivement le virus [4,5].

Dans ce cadre, le développement de nouvelles entités chimiques dotées d'un potentiel inhibiteur vis-à-vis des mécanismes de réplication virale constitue un axe central de la chimie médicinale contemporaine [6,7]. aujourd'hui, le développement de composés antiviraux repose sur une approche raisonnée combinant la synthèse chimique, les simulations moléculaires et l'analyse bio-informatique, offrant la possibilité de prédire l'efficacité biologique d'une molécule avant son évaluation en laboratoire [8,9].

Les composés hétérocycliques contenant de l'azote figurent parmi les familles chimiques les plus étudiées, en raison de leurs multiples activités biologiques, en particulier leurs effets antiviraux, ce qui en fait des candidats privilégiés pour le développement de nouvelles molécules pharmaceutiques [10]. Les dérivés aromatiques tels que les hydrazoles présentent une structure riche en azote qui confère une grande diversité électronique et une capacité à interagir efficacement avec plusieurs cibles biologiques [11,12]. La présence d'atomes d'azote dans le cycle facilite la formation de liaisons hydrogène et d'interactions électrostatiques, indispensables pour l'interaction avec des enzymes virales ou des protéines participant aux mécanismes infectieux [12].

Les enzymes telles que la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase, qui assurent la réplication et l'intégration du virus dans la cellule hôte, sont des cibles majeures de l'activité anti-VIH. La recherche de nouveaux composés capables de les inhiber ouvre des perspectives thérapeutiques significatives dans la lutte contre cette infection [13].

Dans le cadre de cette étude, le composé examiné est le **(E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl) diazenium**, un colorant azoïque fluoré caractérisé par un groupe azo (-N=N-) reliant un cycle naphthalenone à un phényle substitué par un atome de fluor. Ce composé a été étudié par modélisation moléculaire afin d'évaluer ses propriétés électroniques ainsi que sa réactivité chimique potentielle.

Une série de calculs a été réalisée en utilisant la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), permettant d'optimiser la géométrie moléculaire, d'analyser la répartition des charges électroniques, d'examiner les orbitales frontières (HOMO–LUMO) et de déterminer les descripteurs globaux de réactivité [14,15]. De plus, des simulations de spectroscopie infrarouge (IR) théorique ont été effectuées pour confirmer la présence des groupes fonctionnels et comparer les spectres calculés avec d'éventuels résultats expérimentaux. Ces analyses fournissent une compréhension approfondie du comportement électronique du composé et de son potentiel d'interaction avec des cibles biologiques, en particulier dans un contexte antiviral.

Par ailleurs, une étude de docking moléculaire a été réalisée afin d'examiner les interactions entre le composé et les protéines cibles du VIH impliquées dans la réplication virale. Cette approche permet d'évaluer l'affinité de liaison, d'analyser la stabilité du complexe ligand–protéine et d'identifier les types d'interactions présentes au niveau du site actif, notamment les liaisons hydrogène et les contacts hydrophobes [16,17].

Ces résultats fournissent ainsi un aperçu préliminaire du potentiel antiviral du composé et constituent une base pour de futures investigations expérimentales.

Afin de structurer cette recherche, le présent mémoire s'articule autour de trois chapitres principaux :

- **Chapitre I** : Étude bibliographique portant sur le VIH, ses mécanismes de réplication et les stratégies thérapeutiques actuelles, ainsi qu'une présentation des composés hydrazoles aromatiques et de leurs propriétés pharmacologiques.
- **Chapitre II** : Étude théorique du composé par la méthode DFT, incluant l'analyse détaillée de ses propriétés structurales et électroniques.
- **Chapitre III** : Évaluation du potentiel thérapeutique par docking moléculaire, en mettant l'accent sur les interactions avec les enzymes cibles du HIV.

References

- [1] World Health Organization. (2024). HIV and AIDS – Fact Sheet. Geneva: WHO.
- [2] UNAIDS. (2023). Global AIDS Update 2023: The Path That Ends AIDS. Geneva: UNAIDS.
- [3] De Clercq, E., & Li, G. (2024). Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 37(1), e00124-22.
- [4] Günthard, H. F., et al. (2024). Antiretroviral therapy for HIV infection in adults: 2024 recommendations. *The Lancet HIV*, 11(2), e120–e134.
- [5] Richman, D. D. (2023). HIV drug resistance: mechanisms and clinical implications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 13(4), a041286.
- [6] Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2022). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 12(3), a041247.
- [7] De Clercq, E. (2023). New developments in anti-HIV chemotherapy. *Current Opinion in Pharmacology*, 69, 102363.
- [8] Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2021). Structure-based virtual screening for drug discovery: principles and applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(9), 735–752.
- [9] Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2022). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 74(2), 521–548.
- [10] Ahmad, G., Sohail, M., Bilal, M., et al. (2024). N-heterocycles as promising antiviral agents: A comprehensive overview. *Molecules*, 29(10), 2232. <https://doi.org/10.3390/molecules29102232>
- [11] Morsy, A. R. I., Mahmoud, S. H., Abou Shama, N. M., et al. (2024). Antiviral activity of pyrazole derivatives bearing a hydroxyquinoline scaffold. *RSC Advances*, 14, 27935–27947. <https://doi.org/10.1039/D4RA04728A>
- [12] El Hassani, I. A., Karrouchi, K., & Ansar, M. (2025). Advancements in antiviral activity of aza-heterocyclic compounds: A review. *Molecular Diversity* (Online ahead of print). <https://doi.org/10.1007/s11030-025-10892-0>
- [13] Abdel Magid, A. F. (2014). HIV integrase inhibitors for treatment of HIV infections and AIDS. *ACS Medicinal Chemistry Letters*.
- [14] Miranda-Quintana, R. A., et al. (2022). Molecular interactions from density functional theory for chemical reactivity. *Frontiers in Chemistry*, 10, 929464.
- [15] MRS Advances. (2023). Theoretical study of chemical reactivity descriptors: A DFT study. *MRS Advances*, 8, 656–660.
- [16] Yousefi, R. (2024). Docking study of HIV-1 reverse transcriptase with well-known NRTIs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Research*, 8(3), 176–187.
- [17] Danladi, S., Adeniyi, A., Sani, Z. I., & Temitope, A. (2025). In silico identification of phytochemical

compounds as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: Molecular docking and MM/GBSA evaluation. *Biology Methods and Protocols*, 10(1), bpaf081.

Chapitre I

Etude bibliographique

I.1.Introduction

Les composés aromatiques jouent un rôle central en chimie moderne grâce à leur richesse structurale et à la variété de leurs propriétés physico-chimiques. La présence de systèmes conjugués et d'hétéroatomes au sein de ces molécules impacte fortement leur réactivité, leur stabilité ainsi que leurs interactions avec d'autres entités chimiques [1]. Parmi ces composés, les dérivés azoïques se caractérisent par le groupe azo ($N=N$), responsable d'une conjugaison électronique étendue et de propriétés spectroscopiques distinctives [2]. L'incorporation de substituants électronégatifs sur les noyaux aromatiques influence la distribution électronique, la polarité et les paramètres de réactivité, modifiant ainsi la stabilité et le comportement chimique de ces molécules [3].

Dans ce contexte, l'étude théorique des propriétés structurales et électroniques des composés azoïques constitue une étape essentielle pour comprendre leur comportement moléculaire. Les méthodes de calcul basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) permettent d'analyser la géométrie optimisée, la répartition des charges électroniques ainsi que les orbitales frontières impliquées dans la réactivité chimique. Ainsi, le présent travail s'intéresse à l'analyse théorique du composé (E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl) diazenium, un dérivé azoïque aromatique fluoré, afin d'examiner ses propriétés électroniques et structurales à travers une approche computationnelle.

I.2. Les composés azoïques

I.2.1. Définition et les Types de composés azoïques

Les composés azoïques représentent une classe de molécules organiques caractérisées par la présence d'un groupement azo ($-N=N-$), qui relie habituellement deux cycles aromatiques. Ce lien conjugué favorise la délocalisation des électrons π , conférant à la molécule stabilité, propriétés spectroscopiques distinctes et réactivité modulable selon les substituants présents. Découverts au XIXe siècle, ces composés ont initialement été utilisés comme colorants. On distingue plusieurs types de composés azoïques, notamment les monoazo, diazo et polyazo. Ces molécules jouent un rôle important en chimie organique, chimie des matériaux et chimie médicinale, notamment dans le cadre de la modélisation moléculaire et de l'évaluation théorique de leurs activités biologiques [4,5]. Le tableau ci-dessous présente les principales différences entre les composés :

Type de composé	Nombre de groupes azo ($-N=N-$)	Structure typique	Intensité/Teinte de couleur	Stabilité	Applications principales
Monoazo	1	$Ar-N=N-Ar'$	Couleurs vives mais simples (jaune, rouge, orange)	Moyenne	Colorants textiles simples, colorants alimentaires

Diazo (bisazo)	2	Ar–N=N–Ar–N=N–Ar'	Couleurs plus intenses et profondes	Bonne	Colorants complexes, précurseurs chimiques, synthèses organiques
Polyazo	3 ou plus	Chaîne ou réseau de groupes azo conjugués	Couleurs très intenses et variées (rouge foncé, noir)	Très bonne	Colorants industriels, pigments résistants à la lumière et à la chaleur

Tableau I.1 : la différence entre les types de composés azoïques: **monoazo**, **diazo** et **polyazo**

I.2.2. Structure générale des groupements azo (N=N)

Les propriétés électroniques des composés azoïques sont principalement gouvernées par le groupement azo (N=N) et sa conjugaison avec les cycles aromatiques :

- **Le groupement azo comme pont π -conjugué** : ce groupement relie deux systèmes aromatiques et favorise la délocalisation des électrons, conférant aux composés leurs propriétés électroniques caractéristiques [6].
- **Réduction du gap énergétique HOMO–LUMO** : la conjugaison diminue la différence d'énergie entre l'orbitale moléculaire occupée la plus haute (HOMO) et l'orbitale inoccupée la plus basse (LUMO), augmentant ainsi la réactivité chimique [7].
- **Absorption UV-Visible** : la délocalisation des électrons facilite les transitions électroniques sous l'effet de la lumière, expliquant la coloration des composés azoïques [8].
- **Augmentation de la polarisation électronique** : la répartition électronique le long du pont azo est renforcée, influençant les interactions avec les biomolécules et la réactivité biologique [9].
- **Influence des substituants électroattracteurs et électrodonneurs** : les électroattracteurs (F, NO₂) réduisent la densité électronique sur certaines régions, tandis que les électrodonneurs (OH, NH₂) l'augmentent, modulant ainsi l'activité biologique [8].

I .2.3. Isomérisation géométrique E/Z

L'isomérisation géométrique, aussi appelée **isomérisation E/Z**, existe autour de la double liaison azoïque (N=N) dans les composés azoïques (R–N=N–R'). Cette isomérisation est due à la rigidité de la double liaison, qui restreint sa rotation, donnant lieu à deux configurations différentes :

Isomère Z (zusammen, « côte à côte ») se caractérise par la présence des deux substituants les plus volumineux ou prioritaires du même côté de la double liaison (N=N), ce qui entraîne généralement un

encombrement stérique plus important et parfois une différence de polarité par rapport à l'isomère E. À l'inverse, **Isomère E** (entgegen, « opposé ») présente les substituants prioritaires de part et d'autre de la double liaison, conférant à la molécule une plus grande stabilité due à un encombrement stérique moindre et à une distribution électronique plus uniforme.[10]

Par exemple La molécule d'azobenzène se présente sous deux formes isomères : Z et E. La forme cis étant instable, elle est obtenue par photoisomérisation à partir de la forme trans (**Figure I.1**)

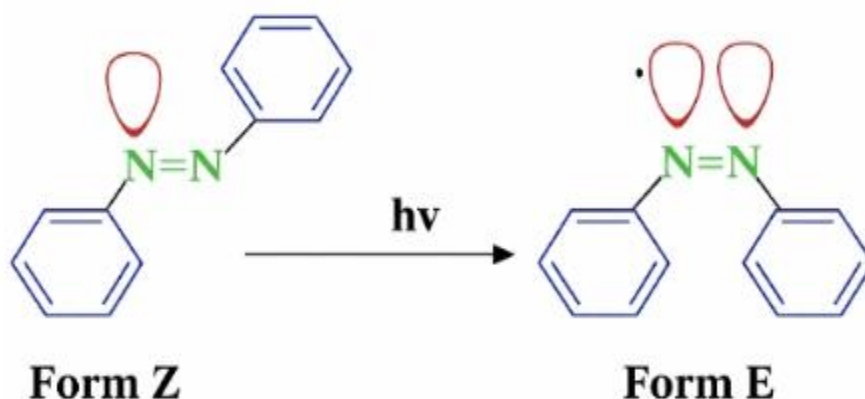


Figure I.1 : Les deux formes isomères : Z et E de molécule d'azobenzène.

I.2.3.1 Importance des isomères E/Z

Les isomères E et Z influencent directement les propriétés physiques des composés azoïques, telles que la solubilité, le point de fusion et la polarité, ainsi que leurs propriétés spectrales, notamment l'absorption UV-Visible [11]. Ils peuvent également moduler l'activité biologique des molécules, car leur configuration spatiale détermine leur interaction avec les cibles biologiques. De plus, certains composés azoïques peuvent subir une photoisomérisation, passant de l'isomère E à l'isomère Z sous irradiation lumineuse. Ce phénomène est exploitable dans des applications de photoréactions ou comme commutateurs moléculaires[12].

I.2.4. Propriétés électroniques : distribution et polarisation

Les composés azoïques ($R-N=N-R'$) possèdent des propriétés électroniques spécifiques, directement liées à la présence du groupe azo et à sa conjugaison π avec le cycle aromatique adjacent. Le pont azo, agissant comme une liaison π -conjuguée reliant les deux cycles aromatiques, permet une large délocalisation des électrons dans toute la molécule, contribuant à réduire l'écart énergétique HOMO-LUMO, ce qui augmente la réactivité chimique et favorise les transitions électroniques sous l'effet de la lumière [11]. La distribution asymétrique des électrons sur la liaison $N=N$ induit également une polarisation importante au sein de la molécule, influençant les interactions avec d'autres molécules, notamment les biomolécules, et modulant l'activité biologique des composés azoïques [12]. Les substituants jouent un rôle clé dans ces propriétés : les

groupes électroattracteurs tels que F et NO₂ appauvrissent la densité électronique, amplifiant la polarisation et la réactivité [13], tandis que les groupes électrodonneurs comme OH et NH₂ enrichissent localement la densité électronique, renforçant la stabilité et l'activité biologique [14]. La conjugaison π combinée à cette polarisation génère l'absorption UV-Visible caractéristique des composés azoïques, ce qui explique leur utilisation dans les colorants, capteurs et systèmes photoactifs [15].

I.2.5 Activités biologiques des composés azoïques

Les composés azoïques (R–N=N–R') expriment diverses activités biologiques conditionnées par leur structure chimique, la polarisation électronique et leur configuration géométrique (E/Z). Évaluées *in vitro* ou *in vivo*, ces propriétés englobent des effets antimicrobiens, antitumoraux et photoactivables [16].

I.2.5.1 Activité antimicrobienne

Certains dérivés azoïques suppriment la prolifération de bactéries Gram+ et Gram-, ainsi que de champignons pathogènes. Leur efficacité découle de la polarité, de la lipophilie et des substituants qui modulent les interactions avec les membranes cellulaires [17].

I.2.5.2 Activité antitumorale et cytotoxique

Les azoïques interfèrent avec l'ADN ou inhibent des enzymes spécifiques, déclenchant l'apoptose dans des lignées tumorales. La configuration E/Z régit la reconnaissance des cibles biologiques et l'efficacité cytotoxique [18].

I.2.5.3 Interactions spécifiques avec biomolécules

La géométrie spatiale et la polarisation électronique dirigent les liaisons vers récepteurs, enzymes ou protéines de transport. Ces atouts permettent d'exploiter les azoïques dans des systèmes photoactivables, où l'isomérisation $E \leftrightarrow Z$ pilote l'activité biologique [19].

I.2.5.4 Applications potentielles : photoactivation et commutateurs moléculaires

Transformations photochimiques contrôlées. Ils peuvent servir de commutateurs moléculaires, permettant de moduler l'activité biologique de certaines molécules selon l'irradiation lumineuse. De plus, ces composés sont exploités dans des systèmes de délivrance médicamenteuse activés par la lumière, où la libération du principe actif peut être contrôlée de manière précise et ciblée. Enfin, ils sont utilisés dans des biosenseurs photochimiques reposant sur la photoisomérisation, offrant ainsi la possibilité de détecter des signaux biologiques ou chimiques grâce à des changements optiques induits par la lumière [20].

I.3. Présentation du composé étudié

I.3.1. Dénomination chimique du composé

Le composé étudié est identifié selon la nomenclature systématique de l'IUPAC sous l'appellation : **(E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl) diazenium**.

Il peut également être désigné sous une forme plus usuelle en chimie organique comme **(E)-1-[(4-fluorophenyl) diazenyl] naphthalen-2-ol**, reflétant sa structure azoïque classique.

Ce composé appartient à la famille des dérivés azoïques aromatiques et présente la formule brute $C_{16}H_{11}FN_2O$, correspondant à une masse molaire de $266.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

À notre connaissance, aucun numéro CAS spécifique n'est répertorié pour ce composé dans les bases de données commerciales standards.

I.3.2. Structure moléculaire du composé

Le composé analysé adopte une structure typique des dérivés azoïques aromatiques, composée d'un noyau benzénique fluoré en para et d'un noyau naphthalénique, unis par un pont azoïque ($N=N$).

La configuration trans (E) de la liaison azo domine en raison de sa stabilité énergétique supérieure, résultant d'une réduction des répulsions stériques et d'une conjugaison π optimisée [21,22] .

Un système π -conjugué étendu, embrassant les deux cycles aromatiques et le groupe azo, assure une délocalisation électronique étendue, conférant une stabilité accrue et des signatures spectroscopiques distinctives [21,23] .

Le fluor (effet $-I$ inductif) et le hydroxyle naphthalénique (prédisposé à la tautomérisation azo-hydrazone) induisent une polarisation marquée, impactant la réactivité, l'équilibre tautomérique et les propriétés biologiques potentielles [24].

L'organisation quasi planaire maximise la conjugaison π , déterminant les propriétés opto-électroniques du composé observés expérimentalement et par DFT [23].

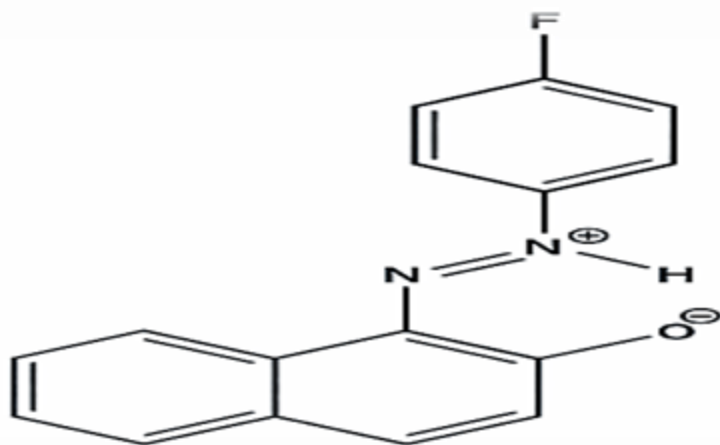


Figure I.2 : la composée (E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl) diazenium.

I.3.3. Propriétés physiques du composé

romatiques à conjugaison π étendue. Cette teinte vive provient des transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ centrées sur la liaison azo ($N=N$) et les noyaux aromatiques voisins [25].

Sa structure aromatique et hydrophobe limite fortement la solubilité aqueuse. À l'inverse, il s'avère bien soluble dans des solvants organiques comme l'éthanol, le méthanol, le DMSO et le chloroforme, en raison des interactions de dispersion et des interactions dipolaires caractéristiques des systèmes aromatiques conjugués [27,26] .

Thermiquement stable grâce à la rigidité des cycles aromatiques et à la délocalisation électronique π , il demeure néanmoins sensible comme la majorité des composés azoïques à une irradiation lumineuse intense ou à des températures élevées, pouvant provoquer une isomérisation géométrique E/Z ou une altération de la liaison ($N=N$) [28,29] .

I.3.4. Intérêt pharmacologique potentiel

Le composé synthétisé, (E)-1-[(4-fluorophényl) diazenyl] naphthalén-2-ol, appartient à la famille des composés azoïques aromatiques. Au-delà de ses propriétés tinctoriales historiques, sa structure particulière lui confère un potentiel pharmacologique prometteur, justifiant son étude dans un contexte de chimie médicinale moderne.

I.3.4.1 Propriétés antioxydantes :

La présence du groupe hydroxyle ($-OH$) en position 2 du cycle naphtalène est un élément structural clé. Ce groupement est connu pour sa capacité à agir comme donneur d'hydrogène ou d'électron, permettant ainsi de piéger et de neutraliser les radicaux libres. Cette activité antioxydante potentielle pourrait contribuer à la protection des cellules contre le stress oxydatif, un facteur impliqué dans de nombreuses pathologies (vieillesse cellulaire, maladies neurodégénératives, inflammations) [30,32].

I.3.4.2 Activité antimicrobienne :

La fonction azoïque ($N=N$) constitue le cœur pharmacophore de la molécule. De nombreux dérivés azoïques sont reconnus pour leur capacité à inhiber la croissance de micro-organismes. Le mécanisme d'action proposé implique souvent une interaction avec les membranes cellulaires, une perturbation de la synthèse des protéines ou une inhibition d'enzymes métaboliques essentielles chez les bactéries et les champignons [30,33]. La structure plane et conjuguée de notre composé pourrait faciliter son insertion dans les membranes ou son interaction avec des cibles biologiques intracellulaires.

I.3.5 Optimisation des propriétés pharmacocinétiques par fluoration :

L'introduction stratégique d'un atome de fluor sur le cycle phényle est une approche courante en chimie médicinale pour moduler les propriétés d'une molécule candidate. Dans notre cas, le groupe 4-fluorophényle est susceptible d'apporter plusieurs avantages :

- **Augmentation de la lipophilie** : Le fluor, bien que très électronégatif, augmente souvent la lipophilie globale du composé lorsqu'il est fixé sur un noyau aromatique. Une lipophilie accrue peut favoriser la perméabilité membranaire et donc améliorer la biodisponibilité par voie orale.
- **Amélioration de la stabilité métabolique** : La liaison C-F est l'une des plus fortes en chimie organique. Sa présence peut protéger le site d'oxydation métabolique sur le cycle aromatique, ralentissant la dégradation du composé par les enzymes du métabolisme (notamment les cytochromes P450) et prolongeant ainsi sa durée de vie dans l'organisme.

I.3.5.1 Perspectives de ciblage thérapeutique

Le large système π -conjugué, s'étendant du fluorophényle au naphтол via le pont azoïque, confère à la molécule des propriétés électroniques particulières. Cette délocalisation électronique favorise des interactions spécifiques (par exemple, via des liaisons de type π -stacking ou des interactions dipolaires) avec les sites actifs de certaines enzymes ou récepteurs biologiques. Cette caractéristique ouvre la voie à des études pharmacodynamiques plus approfondies pour identifier des cibles thérapeutiques précises[32], telles que des enzymes impliquées dans la prolifération cellulaire ou des récepteurs membranaires spécifiques.

I.4. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

I.4.1. Définition et classification des virus et rétrovirus

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des Retroviridae et au genre Lentivirus. Il provoque le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), une maladie qui dégrade progressivement le système immunitaire, favorisant les infections opportunistes et divers cancers [33,34]. Chez l'humain, deux formes principales de VIH existent. Le **VIH-1** est à l'origine de la pandémie globale, le plus courant et le plus agressif. Il provient d'un saut d'espèce du SIVcpz (virus simien des chimpanzés) vers l'homme, en Afrique centrale, et inclut les groupes génétiques M,N,O et P [35]. Le groupe M, ou Major, est responsable de plus de 90 % des infections mondiales, tandis que les groupes N (Non-M, Non-O), O (Outlier) et P (rare) sont moins fréquents. Le **VIH-2**, en revanche, est moins contagieux et souvent moins sévère, et il est surtout présent en Afrique de l'Ouest, notamment au Sénégal, en Guinée-Bissau et au Cap-Vert. Il dérive du SIVsmm (virus simien des mangabeyes enfumés). Malgré leurs différences en termes de diversité génétique, de transmission et de progression clinique, les deux variants attaquent les lymphocytes T CD4⁺, menant à une immunodépression irréversible sans prise en charge thérapeutique [36].

I.4.2 Organisation structurale du VIH

Le VIH est un rétrovirus doté d'une enveloppe. Son virion mature, de forme sphérique et mesurant 100 à 120 nm de diamètre, repose sur une architecture élaborée essentielle à son infectivité [37].

La **membrane virale externe**, acquise à partir de la membrane plasmique de la cellule hôte pendant le bourgeonnement, intègre des glycoprotéines issues de la protéolyse de gp160. La glycoprotéine **gp120** identifie le récepteur CD4 ainsi que les corécepteurs CCR5 ou CXCR4 [39], tandis que **gp41** favorise la fusion de l'enveloppe avec la membrane de la cellule cible [39]. Ces protéines forment des trimères en forme de spicules en surface, cruciaux pour la pénétration virale et l'évasion des réponses immunitaires.

Juste sous l'enveloppe, la **couche matricielle** composée de la protéine p17 (encodée par gag) confère une rigidité structurale au virion et contribue à son montage [37]. L'**enveloppe capsidique**, principalement constituée de p24 (gène gag), présente une conformation conique propre au VIH-1 et protège le génome viral [40].

Le **patrimoine génétique** du virus comprend deux brins identiques d'ARN monocaténaire positif, liés à la protéine p7 nucléocapsidique. Les gènes structuraux principaux sont **gag**, codant pour les protéines de structure p17, p24 et p7 [38], **pol**, codant pour les enzymes associées [38], et **env**, codant pour les glycoprotéines de surface [39].

Au centre du virion se trouvent trois enzymes codées par pol : la **transcriptase inverse**, qui produit l'ADN viral à partir de l'ARN [38], l'**intégrase**, qui incorpore l'ADN proviral au génome hôte [38], et la **protéase**, qui traite les polyprotéines au moment de la maturation [37]. Comme le montre la figure suivante :

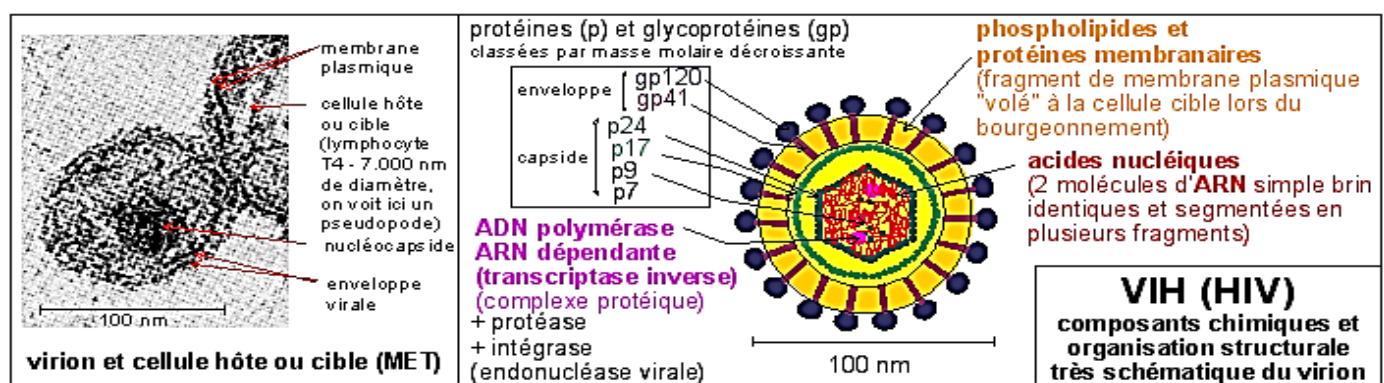


Figure I.3 : Structure et organisation du virion du Human Immunodeficiency Virus (VIH). Le virus possède une enveloppe lipidique contenant les glycoprotéines gp120 et gp41, une capsid protéique formée notamment par la protéine p24, ainsi que deux molécules d'ARN simple brin constituant le génome viral. Le virion renferme également des enzymes essentielles telles que la Reverse Transcriptase, l'intégrase et la protéase, impliquées dans la réplication virale.

I.4.3 Cycle de réplication du Virus de l'immunodéficience humaine

La réplication du VIH suit un parcours sophistiqué, ciblant principalement les lymphocytes T CD4⁺, les macrophages et les cellules dendritiques. **la figure(I.4)** illustre ces étapes:

Lors de l'ancrage initial, la glycoprotéine virale gp120 s'amarre au récepteur CD4 de la cellule hôte. Ce contact provoque un remodelage qui expose le site pour un corécepteur, typiquement CCR5 ou CXCR4 [\[43\]](#).

Au cours de la fusion membranaire et de l'entrée, la glycoprotéine gp41 déclenche la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique de la cellule, permettant à la capside de se libérer dans le cytoplasme [\[43\]](#).

La libération interne correspond à la déconstruction de la coque capsidique, déversant l'ARN génomique et les enzymes clés, à savoir la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase [\[41,44\]](#).

Durant la synthèse rétrotranscrite, la transcriptase inverse transforme l'ARN viral monocaténaire en ADN simple brin complémentaire, puis en ADN double brin. Son imprécision élevée génère la diversité génétique caractéristique du virus [\[41\]](#).

L'incorporation génomique se fait grâce à l'intégrase, qui convoie l'ADN double brin au noyau pour l'insérer dans le chromosome de la cellule, formant un provirus latent et persistant [\[42\]](#).

L'expression génique se produit lorsque l'activation de la cellule hôte permet à l'ARN polymérase II de transcrire le provirus en ARN viral. Cet ARN sert soit de matrice génomique pour les nouveaux virions, soit de messagers pour la synthèse des protéines virales [\[41,43\]](#).

Le montage viral se déroule près de la membrane plasmique, où les protéines Gag, Pol, Env et l'ARN génomique s'agrègent pour former des particules virales immatures [\[45\]](#).

Enfin, lors de l'émission et affinage, les virions naissants émergent par bourgeonnement membranaire. La protéase clive alors les précurseurs Gag et Gag-Pol, conférant au virus sa maturité et son infectiosité complète [\[45\]](#).

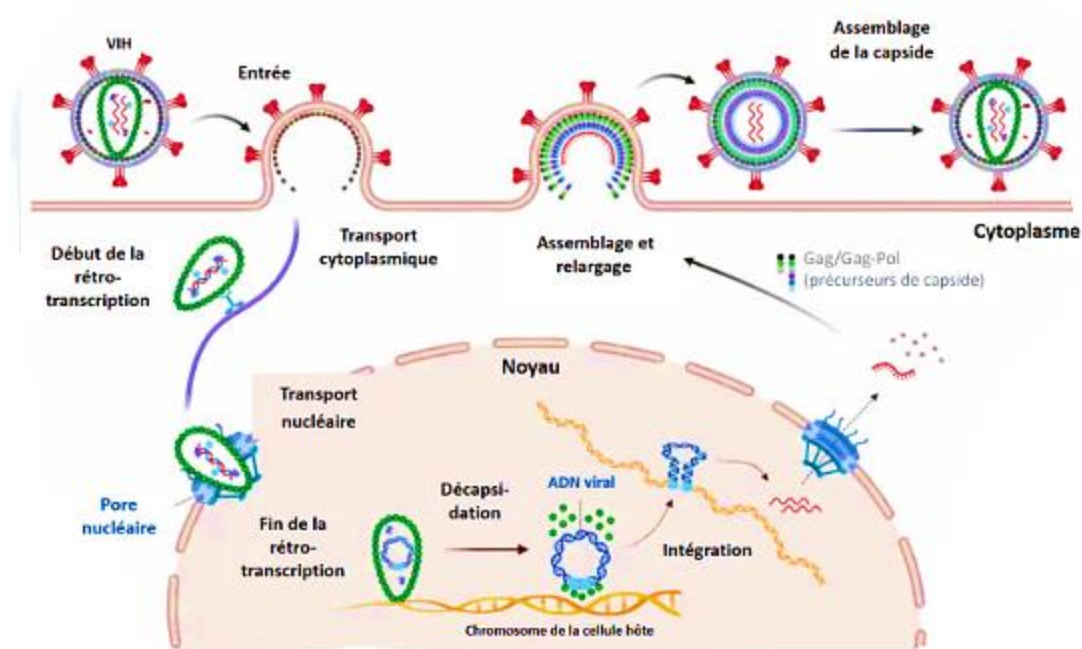


Figure I.4 : Les différentes étapes du cycle de réplication du virus VIH dans la cellule.

I.4.4. Cibles thérapeutiques du VIH

Le traitement de l'infection à VIH s'appuie sur le blocage d'étapes essentielles du cycle de réplication virale. Les principales cibles concernent les enzymes virales critiques et les processus d'entrée du virus dans les cellules hôtes, dans le but d'empêcher la multiplication virale et l'évolution vers le sida [46].

Cible thérapeutique	Rôle dans le cycle viral	Classe d'antirétroviraux et exemples
Transcriptase inverse	Transforme l'ARN viral en ADN complémentaire (ADNc), étape préalable à l'insertion dans l'ADN de la cellule hôte [48].	- Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques (INTI) : zidovudine, lamivudine, ténofovir [49] - Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) : éfavirenz, névirapine [50]
Intégrase	Insère l'ADN viral dans le génome cellulaire, favorisant la chronicité de l'infection	Inhibiteurs de l'intégrase (INI) : raltegravir, dolutégravir [51]

Protéase virale	Clive les longues chaînes protéiques virales en unités fonctionnelles indispensables à l'assemblage des virions	Inhibiteurs de protéase (IP) : lopinavir, atazanavir [52,53,54]
Étapes d'entrée virale	Liaison de la glycoprotéine gp120 au récepteur CD4 puis au corécepteur CCR5 ou CXCR4 ; fusion avec la membrane cellulaire [55]	- Antagonistes du CCR5 : maraviroc [47] - Inhibiteurs de fusion : enfuvirtide [46]

Tableau I.2 : Principales cibles thérapeutiques du VIH et classes d'antirétroviraux associées.

I.4.5. Traitements antirétroviraux

Les thérapies antirétrovirales (TAR) ont métamorphosé le pronostic de l'infection VIH, la changeant d'une pathologie létale rapide en maladie chronique maîtrisable. La maîtrise des cibles enzymatiques virales, alliée à des stratégies thérapeutiques optimisées, permet aujourd'hui un frein durable à la progression virale [56] .

I.4.5.1. Bases stratégiques des TAR

L'approche dominante est la thérapie antirétrovirale multithérapeutique (TARc), associant divers médicaments pour une inhibition virale intensive et une réduction des résistances. Ce combo exerce une suppression continue de la réplication, visant une charge virale indétectable.

Selon les directives internationales (OMS notamment), tout individu VIH+ doit bénéficier d'un traitement dès le diagnostic, quel que soit son état clinique ou immunitaire [57] . Le paradigme "Treat All" est étayé par des études montrant une chute drastique des complications, décès et contagions.

I.4.5.2 Protocoles thérapeutiques standards et actualités

Les régimes actuels misent sur des combinaisons simples, performantes et bien supportées, souvent en une seule prise journalière pour favoriser l'observance.

Les lignes de traitement initiales intègrent typiquement deux analogues nucléosidiques couplés à un inhibiteur d'intégrase, grâce à leur action rapide, leur haute barrière à la résistance et leur sécurité d'emploi [56] .

Les formulations à dose fixe unique ont simplifié les posologies, boostant l'adhésion et le bien-être des personnes traitées.

I.4.5.3 Monitoring et prise en charge des échecs thérapeutiques

Le succès repose sur un suivi périodique incluant :

- la mesure de la charge virale sanguine.
- le comptage des lymphocytes CD4.
- la recherche anticipée de résistances.
- la vigilance face aux toxicités métaboliques, rénales ou hépatiques.

Devant un échec virologique avéré, un ajustement du protocole s'impose, guidé par les tests de sensibilité et l'histoire clinique du patient [58] .

I.4.5.4 Progrès et horizons thérapeutiques

Les innovations récentes comprennent des injections à action prolongée (mensuelles ou bimensuelles), offrant une option viable aux prises orales quotidiennes et contournant les défis d'adhésion [59] .

La recherche explore par ailleurs des voies novatrices pour une rémission durable, telles que les anticorps bispécifiques neutralisants et les thérapies immunitaires associées [60] .

I.5. Modélisation moléculaire

I.5.1. Introduction à la modélisation

La modélisation moléculaire englobe l'ensemble des approches théoriques et computationnelles destinées à représenter, étudier et anticiper la structure, les propriétés physico-chimiques ainsi que la réactivité des molécules et entités chimiques[61]. Elle s'impose aujourd'hui comme un outil incontournable en chimie théorique, en chimie pharmaceutique et dans la conception rationnelle de nouveaux médicaments [62] .

Les avancées spectaculaires en informatique, alliées aux principes fondamentaux de la mécanique quantique, permettent d'obtenir des données sur la structure et l'électronique moléculaire souvent inaccessibles par les méthodes expérimentales seules, telles que l'énergie totale du système, la répartition de la densité électronique, les propriétés des orbitales moléculaires ou divers descripteurs thermodynamiques[63] .

Parmi les approches quantiques les plus courantes se distingue la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), couramment appliquée pour l'optimisation des géométries, l'analyse des orbitales frontières (HOMO-LUMO) et la prévision des propriétés spectroscopiques ainsi que thermodynamiques .

I.5.2. Équation de Schrödinger

Pour analyser les propriétés électroniques d'un système moléculaire, il est primordial de calculer son énergie interne. Cela nécessite la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps appliquée à un système polyélectronique comprenant N noyaux α et n électrons [61,64]

L'équation de Schrödinger s'écrit :

$$H\Psi=E\Psi$$

Avec:

H : représente l'énergie totale du système.

Ψ : est la fonction d'onde décrivant l'état quantique des électrons.

E : correspond à l'énergie propre associée à cet état.

I.5.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) constitue une méthode quantique contemporaine qui postule que les propriétés électroniques d'un système fondamental sont entièrement définies par sa densité électronique $\rho(r)$ [64]. Ce principe découle des travaux fondateurs de Pierre Hohenberg et Walter Kohn, établissant une correspondance biunivoque entre cette densité et l'Hamiltonien du système [65].

Contrairement aux techniques basées sur la fonction d'onde dont la complexité explose avec le nombre d'électrons, la DFT simplifie les calculs en remplaçant cette fonction multidimensionnelle par une expression dépendant uniquement des coordonnées spatiales. Cette approche rend accessible l'étude computationnelle de molécules de grande taille [66,67].

En pratique, la DFT s'appuie sur les équations de Kohn-Sham, développées par Walter Kohn et Lu Jeu Sham. Elles décrivent un système fictif d'électrons non interactifs dans un potentiel effectif intégrant les effets d'échange-corrélation du système réel.

I.5.4. Théorème de Hohenberg-Kohn

La théorie de Hohenberg-Kohn constitue le pilier fondamental de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Elle démontre l'existence d'une relation bijective entre la densité électronique d'un système quantique et le potentiel externe appliqué à ses électrons [68,69]. Par conséquent, l'ensemble des propriétés électroniques et énergétiques de l'état fondamental peut être entièrement déterminé à partir de cette densité électronique seule, rendant superflue la détermination complète de la fonction d'onde, pourtant très coûteuse en ressources de calcul [68].

Ce paradigme représente une révolution en physique de la matière condensée et en chimie computationnelle, en diminuant radicalement la complexité des simulations pour les systèmes comportant de nombreux électrons. Les progrès actuels de la DFT, particulièrement ceux qui exploitent l'intelligence artificielle pour optimiser les fonctionnelles d'échange-corrélation, reposent directement sur ce principe fondateur [70] [71].

I.5.5. Les équations de Kohn-Sham

Les équations de Kohn-Sham constituent un fondement clé de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), utilisée couramment pour explorer la structure électronique des atomes, molécules et phases

condensées [72]. Énoncées en 1965 par Walter Kohn et Lu Jeu Sham, elles permettent de contourner les obstacles liés à la résolution de l'équation de Schrödinger dans les systèmes à multiples électrons. L'idée centrale est de substituer le système réel interactif par un modèle fictif d'électrons indépendants placés dans un potentiel effectif local, calibré pour reproduire fidèlement la densité électronique observée expérimentalement [73]. Ce potentiel effectif intègre trois termes majeurs : le potentiel externe généré par les noyaux, le potentiel de Hartree pour la répulsion coulombienne classique entre électrons, et le potentiel d'échange-corrélation capturant les corrélations quantiques restantes [74]. Leur résolution nécessite une itération auto-consistante : départ d'une densité initiale approximative, calcul du potentiel, obtention d'une densité mise à jour, et répétition jusqu'à convergence [75]. Cette approche théorique a profondément transformé les méthodes de calcul en rendant accessibles de nombreux systèmes auparavant difficiles à traiter. Elle a également favorisé le développement de logiciels spécialisés capables de prédire avec précision les propriétés électroniques et structurales des matériaux. Ainsi, les équations de Kohn-Sham occupent aujourd'hui une place centrale en chimie quantique, en physique du solide et en science des matériaux [76].

I.5.6. Logiciel utilisé : Gaussian 09

Gaussian 09 est un logiciel commercial de chimie quantique créé par Gaussian Inc. Il connaît une utilisation étendue en chimie théorique, biochimie, physique et sciences des matériaux. Positionné dans la lignée des programmes Gaussian, il suit Gaussian 03 et précède Gaussian 16. À partir des principes premiers de la mécanique quantique, ce logiciel calcule de nombreuses propriétés moléculaires, incluant les énergies électroniques, les géométries optimisées, les modes vibrationnels et divers spectres caractéristiques [77,78]. Le programme propose un large spectre de méthodes computationnelles : mécanique moléculaire, approches semi-empiriques, théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), méthode de Hartree-Fock, ainsi que des techniques post-Hartree-Fock comme la perturbation de Møller-Plesset, l'interaction de configurations et les méthodes couplées de clusters [78,79]. Des approches hybrides QM/MM associent mécanique quantique et modélisation moléculaire, permettant d'explorer aussi bien les molécules stables que les intermédiaires éphémères ou états de transition difficiles à caractériser expérimentalement.

Gaussian 09 intègre des fonctionnalités avancées pour l'optimisation structurale, l'analyse des profils énergétiques et l'étude des états excités via la DFT dépendante du temps. Il simule également les propriétés spectroscopiques (RMN, UV-visible) et incorpore des modèles de solvation comme le modèle de continuum polarisable pour évaluer les effets solvant [79].

Côté performances, le logiciel exploite le calcul parallèle sur multiprocesseurs d'un même nœud et supporte la technologie Linda pour une distribution sur plusieurs nœuds. La révision (E.01) domine dans les centres de calcul, sous licence commerciale à usage principalement académique avec restrictions pour les applications commerciales [78].

I.5.7. Bases et fonctionnelles utilisées

I.5.7.1 La fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle B3LYP (Becke, 3 paramètres, Lee-Yang-Parr) parmi les approximations les plus répandues pour modéliser l'énergie d'échange-corrélation en théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [81]. Classée parmi les fonctionnelles hybrides, elle se caractérise par l'intégration d'une portion d'échange exact Hartree-Fock dans le calcul global de l'énergie. Introduite par Becke en 1993, cette méthode vise à fusionner les atouts de Hartree-Fock – qui gère précisément l'échange de façon non locale et ceux de la DFT, incluant la corrélation électronique via des approximations locales ou semi-locales.

B3LYP s'appuie sur une combinaison linéaire de fonctionnelles établies, ajustée via trois coefficients calibrés par Becke sur des données expérimentales thermochimiques comme les énergies d'atomisation, les énergies d'ionisation et les affinités protoniques [80]. Elle associe des contributions d'échange local et non local à des termes de corrélation variés. L'implémentation standard dans Gaussian adopte une paramétrisation spécifique de la corrélation locale, correspondant à la version B3LYP usuelle.

Son adoption massive par la communauté scientifique tient à son équilibre optimal entre précision et coût computationnel pour une vaste palette de propriétés moléculaires : géométries équilibrées fiables, fréquences vibrationnelles exactes, énergies de liaison cohérentes pour systèmes organiques et inorganiques. Intégrée dans la plupart des logiciels de chimie quantique comme Gaussian, elle s'est imposée comme un étalon incontournable en modélisation moléculaire [81].

Malgré cela, B3LYP montre des faiblesses reconnues : mauvaise prise en compte des forces de dispersion (van der Waals), surestimation de la stabilité des systèmes conjugués, erreurs sur les transferts de charge ou états excités [82]. Des améliorations comme CAM-B3LYP corrigent cela via une séparation de portée pour l'échange Hartree-Fock, optimisant les excitations électroniques et réponses [83].

Bien que des fonctionnelles plus modernes émergent, B3LYP reste une référence pratique et historique en chimie quantique, servant souvent de benchmark et convenant parfaitement aux molécules de taille moyenne par sa simplicité et sa robustesse [80].

I.5.7.2 La base 6-311G

La base 6-311G est un élément clé de la chimie quantique computationnelle [81]. Elle modélise avec finesse la répartition des électrons autour des atomes et molécules en distinguant les électrons internes (ou de cœur), proches du noyau et peu impliqués dans les réactions, des électrons de valence, responsables des liaisons et de la réactivité chimique [84].

Pour les orbitales de cœur, elle emploie six fonctions gaussiennes par orbitale, assurant une description fidèle de la zone interne stable. Pour les orbitales de valence, l'approche est tripartite : trois fonctions gaussiennes

"contractées" capturent la densité près du noyau dans cette couche, tandis qu'une fonction plus diffuse étend la représentation vers les régions externes, favorables aux interactions moléculaires [81,85]. Cette structure équilibrée permet une adaptation optimale aux contextes chimiques variés, offrant précision et efficacité pour analyser la structure électronique des molécules.

Son utilité s'étend avec l'ajout de fonctions de polarisation (pour les déformations orbitales) ou diffuses (pour les extensions lointaines), idéale pour les anions, systèmes polarisés ou complexes, transformant ainsi les mystères de la chimie en équations élégantes et fiables [85] .

I.5.7.3 La base 6-31G

La base de fonctions **6-31G** constitue un outil important en chimie quantique pour décrire la distribution spatiale des électrons dans les atomes et les molécules [81]. Elle repose sur une séparation entre les électrons du cœur, localisés près du noyau et généralement peu impliqués dans les interactions chimiques, et les électrons de valence qui participent aux liaisons et à la réactivité [84] . Dans ce modèle, la densité électronique est approximée à l'aide de fonctions gaussiennes primitives : six fonctions sont utilisées pour représenter les orbitales du cœur afin d'assurer une description précise de la région interne de l'atome. Pour les électrons de valence, la base adopte une structure double-zêta (**3-1**) qui offre une plus grande flexibilité dans la représentation de la densité électronique, avec trois fonctions gaussiennes contractées décrivant la région principale de la densité et une fonction plus diffuse permettant de représenter les extensions électroniques lors des interactions chimiques [85] . Cette conception permet d'obtenir un bon compromis entre précision des calculs et coût informatique, ce qui rend la base 6-311G particulièrement adaptée à l'étude des propriétés électroniques moléculaires. Son efficacité peut encore être améliorée par l'ajout de fonctions de polarisation ou de diffusion, comme dans les bases **6-311G**** ou **6-311++G****, qui permettent de décrire plus correctement les systèmes polarisés, les anions et les molécules complexes [85].

I.5.8. Les Avantages et les inconvénients de la méthode DFT

La DFT est devenue un outil incontournable en chimie quantique principalement grâce à son excellent rapport efficacité/performance [86]. Contrairement à des méthodes plus sophistiquées, elle permet de calculer les propriétés électroniques d'une molécule avec une précision satisfaisante pour un temps de calcul raisonnable. Elle excelle dans la prédiction de la géométrie des molécules, la force des liaisons chimiques (énergies de liaison) et la visualisation de la répartition des électrons [87].. De plus, elle donne accès à diverses propriétés spectroscopiques et peut être appliquée à des systèmes de grande taille (molécules complexes, matériaux), ce qui explique sa présence massive dans tous les logiciels de modélisation [86,88]. . Cependant, la fiabilité de la DFT repose sur un paramètre clé : le choix de la fonctionnelle d'échange-corrélation 1. Il n'existe pas de fonctionnelle universelle ; le résultat peut donc varier selon celle choisie, et

aucune n'est parfaite pour tous les problèmes². La méthode a aussi du mal à décrire correctement les interactions faibles, comme les forces de dispersion (Van der Waals), souvent cruciales pour la stabilité des molécules. elle montre ses limites face aux systèmes où les électrons sont fortement corrélés.

En conclusion, pour obtenir des résultats de qualité, il est indispensable de bien choisir sa fonctionnelle et sa base en fonction du système étudié [88].

I.6. Étude spectroscopique

I.6.1. Introduction

La spectroscopie représente une approche fondamentale pour l'analyse et la caractérisation des espèces chimiques. Son principe repose sur l'interaction de la matière avec un rayonnement électromagnétique, ce qui induit des transitions entre différents niveaux d'énergie au sein des atomes ou des molécules. L'examen de ces transitions fournit des données essentielles sur l'architecture moléculaire, la nature des liaisons entre atomes ainsi que sur la configuration électronique des substances étudiées. Les diverses méthodes spectroscopiques disponibles offrent ainsi un moyen d'explorer en profondeur le comportement des systèmes moléculaires et d'élucider leurs propriétés physico-chimiques [89].

I.6.2. Définition

La spectroscopie regroupe un ensemble de techniques d'analyse basées sur l'interaction du rayonnement électromagnétique avec la matière, notamment à travers les processus d'absorption, d'émission ou de diffusion. Chaque molécule se distingue par un spectre unique, qui est directement lié à sa configuration spatiale et à ses liaisons interatomiques [90]. L'interprétation de ces spectres constitue donc un moyen efficace pour identifier les espèces chimiques et accéder à des informations sur leur organisation structurale et leurs niveaux d'énergie [91].

I.6.3. Étude spectroscopique théorique

L'analyse spectroscopique théorique s'appuie sur des outils de calcul issus de la chimie quantique pour modéliser et décrypter les spectres moléculaires. Ces techniques lient les caractéristiques spectroscopiques à la structure électronique des molécules, offrant des insights précis sur leur comportement. Les méthodes phares incluent l'approche de Hartree-Fock et la théorie de la densité fonctionnelle (DFT), qui calculent des propriétés clés comme les fréquences vibrationnelles, les transitions électroniques et les intensités des bandes spectrales.

Ces approches permettent de simuler les spectres infrarouge (IR), UV-visible ou Raman, puis de les confronter aux mesures expérimentales. Cette confrontation valide la géométrie moléculaire, identifie les modes vibrationnels et éclaire les interactions chimiques internes. Ainsi, l'étude spectroscopique théorique complète

idéalement les méthodes expérimentales, enrichissant l'exploration des aspects structuraux et électroniques des molécules [92,93] .

I.7. Conclusion

Le premier chapitre a permis de présenter les notions théoriques essentielles à la compréhension de ce travail. Les composés azoïques ont été étudiés sous l'angle de leur définition, de leur structure, de leur isomérie E/Z ainsi que de leurs propriétés électroniques et biologiques, mettant en évidence leur intérêt scientifique et pharmacologique. Le composé examiné, : **(E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxidonaphthalen-1-yl) diazenium** , a été décrit en termes de structure moléculaire, de propriétés physicochimiques et de potentiel pharmacologique. La discussion du VIH, incluant sa structure, son cycle de réplication et ses principales cibles thérapeutiques, a complété cette présentation. Enfin, les principes de la modélisation moléculaire et de la spectroscopie théorique, notamment via la DFT, ont été introduits. L'ensemble de ces éléments fournit une base scientifique solide, préparant le lecteur à la compréhension et à l'interprétation des résultats présentés dans les chapitres suivants.

Les Références

- [1] El-Sayed, M. A. (2011). Electronic properties of aromatic compounds: conjugation and reactivity. *Journal of Molecular Structure*, 987, 1–10.
- [2] Pinho, S. C., et al. (2015). Azo dyes: electronic structure and optical properties. *Dyes and Pigments*, 116, 128–135.
- [3] Pradhan, P., et al. (2020). Fluorinated azo compounds: electronic effects on reactivity and stability. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1171, 112–125.
- [4] Abd Almutalib, M. G. (2025). Biological activity of azo compounds: A comprehensive review. *International Journal of Health & Medical Research*, 4(7), 419–422.
- [5] Encyclopædia Britannica. (n.d.). Azo compound. In Britannica. Retrieved February (2026), from <https://www.britannica.com/science/azo-compound>
- [6] Awad, M., & Mohamed, A. (2018). La chimie organique avancée: Les composés azoïques et leurs réactions. Dar Al-Science.
- [7] Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). Theoretical study of electronic properties and UV–Vis spectra of azo compounds. *Journal of Physical Chemistry A*, 112(51), 13309–13317.
- [8] Kumar, S., & Singh, R. (2020). Azo compounds: synthesis, properties and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1219, 128500.
- [9] Abdel Rahman, S. (2015). Composés aromatiques et azoïques: structure, propriétés et applications biologiques. *Revue Arabe de Chimie*, 12(3), 45–62.
- [10] Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., & Wothers, P. (2023). *Organic Chemistry* (2nd ed.). Oxford University Press.
- [11] March, J. (2020). *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (8th ed.). Wiley.
- [12] Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (2022). *Organic Chemistry* (7th ed.). Pearson.
- [13] Vautrin, S., et al. (2024). Structural and electronic properties of novel azothiophene dyes. *Molecules*, 29(17), 4053.
- [14] Synthesis, spectroscopic, and structural studies of substituent effect on 2-methylated arylazoquinoline dyes. (2023). *Journal of Molecular Structure*.
- [15] Synthesis, characterization, and polyester dyeing performance of azo disperse dyes. (2025). *Scientific Reports*.
- [16] Alotaibi, A. M., et al. (2022). Synthesis and antimicrobial evaluation of novel azo derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131761.
- [17] Hassan, M. M., et al. (2023). Design and biological evaluation of azo compounds as potential anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*, 132, 106353

- [18] Rahman, M. A., et al. (2024). Structural modification and cytotoxic assessment of substituted azobenzenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 262, 115915.
- [19] Université de M'sila. (2025). Caractérisations des substances azoïques et leurs activités biologiques. <https://repository.univ-msila.dz/items/a0720aac-1e36-4287-920a-b1ba61427084>
- [20] Fuchter, M. J. (2022). Photoswitches in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews*, 51, 138–168.
- [21] A reflection of literature reports on synthesis, spectral studies, multilateral applications of azo dyes. (2025). *Results in Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102878>
- [22] Hillel, C., Collins, S., Parihar, A., Mermut, O., Barrett, C. J., Pietro, W. J., & Reven, L. (2025). Solid-state NMR and DFT studies of azo–hydrazone tautomerism in azo dyes and chitosan–dye films. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 27, 5228–5237. <https://doi.org/10.1039/D4CP04159C>
- [23] Effect of nitrogen atom position in Sudan 1-like azo-naphthalene dyes on linear and nonlinear optical properties: DFT and experimental study. (2025). *Journal of Molecular Structure*, 1333, 141735. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.141735>
- [24] New 8-hydroxyquinoline-based azo dyes as highly sensitive colorimetric chemosensors for nickel cation. (2025). *RSC Advances*. <https://doi.org/10.1039/D4RA08510H>
- [25] Zare Fekri, L., Kadivar-Kalmarzi, M., & Varma, R. S. (2024). Heterocyclic scaffolds bearing –N=N– moiety: Recent advances in the synthesis of azo-dispersive dyes. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 45, 926–995. <https://doi.org/10.1080/10406638.2024.2426631>
- [26] Chen, H., & Zhao, Y. (2023). Azo dye interactions with solvents: An experimental and computational study. *Journal of Chemical Physics*, 158, 044507.
- [27] Liu, J., et al. (2020). Solubility behavior of azo dyes in organic solvents: Thermodynamic insights. *Journal of Molecular Liquids*, 301, 112407.
- [28] Merino, E. (2015). Synthesis of azobenzenes: The coloured pieces of molecular materials. *Chemical Society Reviews*, 44(15), 6147–6165. <https://doi.org/10.1039/C5CS00326A>
- [29] Zhang, L., et al. (2022). Light-induced processes in azo compounds: pathways and control. *Accounts of Chemical Research*, 55(9), 1454–1465.
- [30] Abbas, A. A., Farghaly, T. A., & Dawood, K. M. (2024). Recent advances on anticancer and antimicrobial activities of directly fluorinated five-membered heterocycles and their benzo fused systems. *RSC Advances*, 14, 19752–19779. <https://doi.org/10.1039/D4RA01387E>
- [31] Investigation of antioxidant activities of novel fluorine-based azo compounds combined with in silico molecular docking and in vitro CUPRAC method. (2025). *Journal of the Indian Chemical Society*, 102, 101513. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2024.101513>

- [32] Gupta, A., & Singh, R. (2021). Thermal and photochemical stability of azo dyes: Mechanisms of degradation and isomerization. *Chemical Reviews*, 121(12), 7094–7121.
- [33] ONUSIDA. (2023). Global HIV & AIDS statistics — 2023 fact sheet. <https://www.unaids.org>
- [34] Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2024). HIV/AIDS key facts. <https://www.who.int>
- [35] Hemelaar, J., Elangovan, R., Yun, J., et al. (2020). Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 1–10.
- [36] de Silva, T. I., Peterson, I., Cotten, M., & Rowland-Jones, S. L. (2021). HIV-2 infection: Current status and treatment challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 34(1), 1–8.
- [37] Freed, E. O. (2021). HIV-1 assembly, release and maturation. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 484–496.
- [38] Engelman, A. N., & Cherepanov, P. (2021). The structural biology of HIV-1. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 1–14.
- [39] Kwong, P. D., & Mascola, J. R. (2020). HIV-1 envelope glycoproteins and vaccine design. *Immunity*, 52(4), 1–15.
- [40] Freed, E. O. (2021). HIV-1 assembly, release and maturation. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 484–496. (doublet supprimable si tu veux alléger)
- [41] Campbell, E. M., & Hope, T. J. (2022). HIV-1 capsid: The multifaceted key player in HIV replication. *Nature Reviews Microbiology*, 20(8), 471–486. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00690-0>
- [42] Tedbury, P. R., & Freed, E. O. (2022). HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Annual Review of Virology*, 9, 451–478. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092921-043451>
- [43] Fennessey, C. M., Pinkevych, M., & Keele, B. F. (2023). HIV-1 entry and early replication events. *Current Opinion in Virology*, 59, 101311. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2023.101311>
- [44] Dharan, A., & Campbell, E. M. (2023). Uncoating and nuclear import in HIV-1 infection. *Viruses*, 15(4), 912. <https://doi.org/10.3390/v15040912>
- [45] Wapling, J., Srivastava, S., Shehu-Xhilaga, M., & Tachedjian, G. (2018). Targeting human immunodeficiency virus type 1 assembly, maturation and budding. *Drug Target Insights*. <https://doi.org/10.33393/dti.2007.1318>
- [46] Saag, M. S., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., et al. (2024). Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. *JAMA*, 331(1), 45–67.
- [47] U.S. Department of Health and Human Services. (2024). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>
- [48] Tachedjian, G., Orlova, M., & Sarafianos, S. G. (2021). Reverse transcriptase and antiviral therapy. *Viruses*, 13(10), 2084.

- [49] De Clercq, E., & Li, G. (2021). Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(2), e00147-20.
- [50] Menéndez-Arias, L. (2022). Molecular basis of HIV drug resistance. *Viruses*, 14(3), 588.
- [51] Esposito, F., Tramontano, E., & Corona, A. (2022). HIV-1 integrase inhibitors: Mechanism of action and resistance. *Viruses*, 14(5), 1040.
- [52] Molina, J. M., & Andrade-Villanueva, J. (2010). Lopinavir/ritonavir-based therapy in HIV infection: Clinical efficacy and safety. *Clinical Infectious Diseases*, 50(12), 1679–1688. <https://doi.org/10.1086/652651>
- [53] Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a007161.
- [54] Cihlar, T., & Fordyce, M. (2023). HIV protease inhibitors in modern therapy. *Current Opinion in Virology*, 59, 101311.
- [55] Wilen, C. B., Tilton, J. C., & Doms, R. W. (2012). HIV entry: Viral and host factors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a006866.
- [56] Saag, M. S., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., et al. (2020). Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection. *JAMA*, 324(16), 1651–1669.
- [57] World Health Organization. (2023). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring. <https://www.who.int>
- [58] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2024). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. U.S. Department of Health and Human Services. <https://clinicalinfo.hiv.gov>
- [59] Orkin, C., et al. (2021). Long-acting cabotegravir and rilpivirine for HIV treatment. *New England Journal of Medicine*, 385, 1499–1510.
- [60] Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2021). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*, 397(10279), 1007–1019.
- [61] Parrish, R. M., & Martínez, T. J. (2021). Ab initio molecular dynamics and machine learning in chemical physics. *Annual Review of Physical Chemistry*, 72, 219–243.
- [62] Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2018). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 626–648.
- [63] Mardirossian, N., & Head-Gordon, M. (2018). Thirty years of density functional theory in computational chemistry. *Molecular Physics*, 115(19), 2315–2372.
- [64] Butera, V. (2024). Density functional theory methods applied to homogeneous and heterogeneous catalysis: A short review and a practical user guide. *Physical Chemistry Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1039/D4CP00266K>

- [65] Benzer, A. (2023). Density functional theory (DFT) investigation of novel materials for application in sensing (Master's thesis). Technische Universität Wien. <https://repositum.tuwien.at/handle/20.500.12708/188913>
- [66] Xie, T., & Grossman, J. C. (2018). Crystal graph convolutional neural networks for an accurate and interpretable prediction of material properties. *Physical Review Letters*, 120(14), 145301. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.120.145301>
- [67] Polak, E., Zhao, H., & Vuckovic, S. (2025). Real-space machine learning of correlation density functionals. *Nature Communications*. <https://www.nature.com/articles/s41467-025-66450-z>
- [68] Brémond, É., Pérez Jiménez, Á. J., Adamo, C., & Sancho García, J. C. (2026). Contemporary DFT: Learning from traditional and recent trends for the development and assessment of accurate exchange–correlation functionals. *Physical Chemistry Chemical Physics*.
- [69] Zhang, K., Ramasamy, A., Pokharel, K., Furness, J. W., Ning, J., Zhang, R., & Sun, J. (2025). Advances and challenges of SCAN and r2SCAN density functionals in transition-metal compounds. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2503.13852>
- [70] Simak, S. I., Delczeg-Czirjak, E. K., & Eriksson, O. (2025). Machine learning for improved density functional theory thermodynamics. *Scientific Reports*, 15, 2088. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02088-7>
- [71] Rahmatpour, E., & Esmaili, A. (2024). Introducing a new exchange functional by altering the electron density's ionization dependency in density functional theory.
- [72] Cancès, E., & Friesecke, G. (2023). *Density functional theory: Modeling, mathematical analysis, computational methods, and applications*. Springer.
- [73] Senjean, B., & Fromager, E. (2018). Unified formulation of fundamental and optical gap problems in density-functional theory for ensembles. *Journal of Chemical Physics*.
- [74] Sim, E., Song, S., & Burke, K. (2018). Quantifying density errors in density functional theory. *Journal of Physical Chemistry Letters*.
- [75] Vuckovic, S., Song, S., Kozłowski, J., Sim, E., & Burke, K. (2019). Density functional analysis: The theory of density-corrected DFT. *Journal of Chemical Theory and Computation*.
- [76] Kuznetsov, A. E. (2025). *Density functional theory: Current trends and applications*.
- [77] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., et al. (2013). *Gaussian 09 Revision E.01*. Gaussian Inc.
- [78] Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry* (3rd ed.). Wiley.
- [79] Cramer, C. J. (2004). *Essentials of computational chemistry: Theories and models* (2nd ed.). Wiley.
- [80] Unke, O. T., Chmiela, S., Sauceda, H. E., Gastegger, M., & Müller, K.-R. (2022). Machine learning potentials for molecular simulations. *Chemical Reviews*, 122(10), 10142–10286.

- [81] Becke, A. D. (2013). Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. *Journal of Chemical Physics*, 138(18), 184.
- [82] Cramer, C. J. (2013). *Essentials of computational chemistry: Theories and models* (2nd ed.). Wiley.
- [83] Li, M., Ford, M. J., Kobayashi, R., Amos, R. D., & Reimers, J. R. (2023). Reliable density functional and G0W0 approaches to the calculation of bandgaps in 2D materials. arXiv. <https://arxiv.org/abs/2307.03933>
- [84] Besley, N. A. (2021). Modeling of the spectroscopy of core electrons with density functional theory. *WIREs Computational Molecular Science*, 11(6), e1527. <https://doi.org/10.1002/wcms.1527>
- [85] Adnan, M., & Arshad, M. (2024). Comprehensive analysis of DFT-3C methods with B3LYP and experimental data to model optoelectronic properties of tetracene. *Materials Science in Semiconductor Processing*.
- [86] Bursch, M., Mewes, J.-M., Hansen, A., & Grimme, S. (2022). Best-practice DFT protocols for basic molecular computational chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 61(42), e202205735.
- [87] Napiórkowska, E., Milcarz, K., & Szeleszczuk, Ł. (2023). Review of applications of density functional theory quantum mechanical calculations to study high-pressure polymorphs of organic crystalline materials. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14155.
- [88] Density functional theory for van der Waals complexes: Size matters. (2024). *Annual Reports in Computational Chemistry*, 20, 1–61.
- [89] Prasad, R. D., Deshmukh, R. N., Patil, V. N., et al. (2024). A review on spectroscopic techniques for analysis of nanomaterials and biomaterials. ESE Publisher.
- [90] Barone, V., Alessandrini, S., & Biczysko, M. (2021). Computational molecular spectroscopy. *Nature Reviews Methods Primers*, 1, 38. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00034-1>
- [91] Prasad, R., Sarvalkar, P., Prasad, N., et al. (2025). A review on spectroscopic techniques for analysis of nanomaterials and biomaterials. *ES Energy and Environment*, 27, 1264. <https://doi.org/10.30919/esee1264>
- [92] Elhaes, H., Ezzat, H. A., Ibrahim, A., Samir, M., & Ibrahim, M. A. (2024). Spectroscopic, Hartree–Fock and DFT study of functionalized chitosan and chitosan–graphene oxide. *Optical and Quantum Electronics*, 56, 458. <https://doi.org/10.1007/s11082-023-05978-0>
- [93] Kumar, D. (2025). Applications of quantum chemistry in molecular spectroscopy and reactivity. *Journal of Pharmaceutical Research and Integrated Medical Sciences*, 2(4), 31–48. <https://www.aktpublication.com/index.php/jprimis/article/view/58>

Chapitre II

Modélisation moléculaires du composé $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$

II.1. Introduction

Les dérivés aromatiques portant des fonctions variées représentent une famille essentielle en chimie organique, grâce à la richesse de leurs caractéristiques physico-chimiques et à leur vaste éventail d'effets biologiques. Cela les positionne comme des candidats privilégiés dans les secteurs pharmaceutique et thérapeutique [1, 5]. Au sein de cette classe, les composés azoïques se démarquent par l'intermédiaire du motif azo ($-N=N-$), qui favorise une délocalisation électronique prononcée dans la molécule. Cette conjugaison élargie confère des propriétés fonctionnelles distinctes et un fort potentiel biologique, notamment des effets antimicrobiens, anti-inflammatoires et anticancéreux [1, 3]

Dans cette perspective, le composé (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxydonaphtalène-1-yl) diazene se révèle particulièrement notable par sa structure aromatique conjuguée, associant un cycle phényle fluoré à un fragment naphthalénique. Cette architecture promeut une délocalisation électronique marquée, susceptible d'affecter ses caractéristiques optiques et électroniques, ainsi que ses interactions avec des cibles biologiques, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour des usages thérapeutiques. [3, 5]

Pour explorer en profondeur la structure et les caractéristiques de ce composé, une stratégie combinant modélisation théorique et analyses spectroscopiques a été retenue, reposant sur la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) et la spectroscopie infrarouge (IR). La DFT facilite l'optimisation géométrique de la molécule, l'examen de la répartition de la densité électronique, ainsi que la prévision des modes vibrationnels et propriétés électroniques [4]. Cet outil s'impose comme une méthode efficace, équilibrant fidélité des résultats et exigences en ressources calculatoires.

De plus, la spectroscopie infrarouge (IR) sert à détecter les bandes vibrationnelles typiques des liaisons chimiques de la molécule. L'accord entre les spectres expérimentaux et les fréquences prévues par DFT confirme la géométrie adoptée et précise l'interprétation des modes vibrationnels. [4, 5]

Ce chapitre examine sur l'analyse structurale et spectroscopique du composé (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxydonaphtalène-1-yl) diazenium, via une méthodologie intégrant DFT et IR. L'objectif est de révéler ses attributs géométriques et vibrationnels, d'évaluer son intérêt thérapeutique potentiel, et de confronter les résultats théoriques aux observations expérimentales pour une validation robuste.

II.1.2. Étude théorique du composé $C_{16}H_{11}FN_2O$

Les distances interatomiques dans les molécules organiques varient sous l'effet de facteurs structuraux et électroniques, ce qui influence leur conformation et leur stabilité.

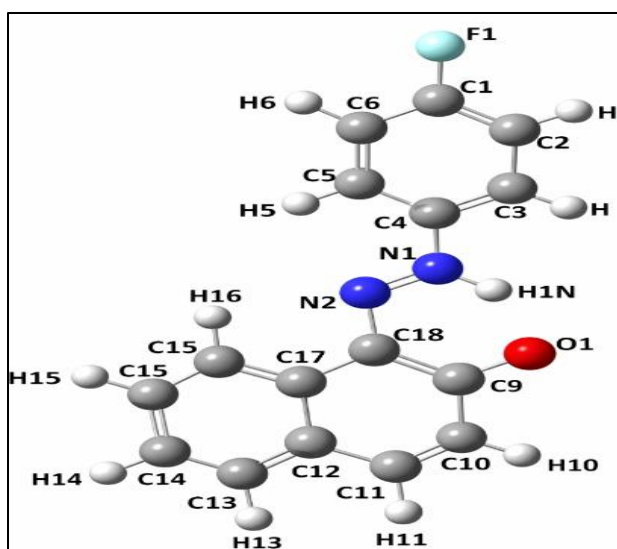
Pour le composé $C_{16}H_{11}FN_2O$, identifié comme (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxydonaphtalène-1-yl) diazene, l'étude structurale a été réalisée en combinant la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) et les données expérimentales issues de la diffraction des rayons X (DRX) [6][7].

Dans cette approche, la DFT permet de prédire et d'optimiser la géométrie moléculaire, tandis que la DRX fournit une détermination expérimentale précise des positions atomiques dans le cristal.

L'objectif principal est d'effectuer une comparaison entre les résultats théoriques (DFT) et expérimentaux (DRX) afin d'évaluer la fiabilité du modèle de calcul et de vérifier la cohérence des paramètres géométriques (longueurs de liaison et angles de valence).

La structure du composé comprend une liaison azo $-N=N-$ en configuration (E), plaçant les substituants en position trans. Cette disposition favorise la conjugaison électronique, induit une planéité locale et améliore la stabilité électronique globale.

Pour une meilleure visualisation des paramètres géométriques, une numérotation des atomes a été adoptée, comme illustré dans la figure II.1 ci-dessous.



La figure II.1 :Numérotation de la molécule EFOND.

II.1.3. Les distances interatomiques

Les distances interatomiques constituent l'un des paramètres structuraux les plus importants permettant de comprendre la géométrie des molécules organiques ainsi que la nature des liaisons chimiques qui les unissent [8]. Ces distances représentent les longueurs des liaisons séparant les noyaux de deux atomes liés dans une molécule. Elles ne sont pas totalement fixes, mais peuvent varier en augmentant ou en diminuant sous l'influence de plusieurs facteurs physiques et chimiques. Ces variations dépendent principalement de la nature des atomes impliqués, de leurs tailles électroniques, du type de liaison chimique (simple, double ou triple), ainsi que des effets électroniques et des modifications structurales au sein de la molécule [9].

Les vibrations moléculaires et le mouvement permanent des atomes jouent également un rôle important dans la variation des distances interatomiques. En effet, les atomes ne restent pas immobiles mais oscillent continuellement autour de leurs positions d'équilibre, ce qui entraîne de légères fluctuations des longueurs de

33

Table II.1. parametres geometriques XRD et DFT des composes EFOND:

Distance de liaisons (Å)	DRX	DFT
F1—C1	1.3645 (18)	1.3524
O1—C9	1.2877 (18)	1.2706
N1—N2	1.2942 (16)	1.3393
N1—C4	1.4120 (19)	1.3996
N2—C18	1.3591 (19)	1.3601
C1—C2	1.374 (2)	1.3917
C1—C6	1.376 (2)	1.3919
C2—C3	1.390 (2)	1.3858
C3—C4	1.388 (2)	1.4018
C4—C5	1.393 (2)	1.4130
C5—C6	1.378 (2)	1.3836
C9—C10	1.440 (2)	1.4439
C9—C18	1.442 (2)	1.4705
C10—C11	1.354 (2)	1.3579
C11—C12	1.438 (2)	1.4334
C12—C17	1.418 (2)	1.4355
C12—C13	1.410 (2)	1.4043
C13—C14	1.369 (2)	1.3859
C14—C15	1.400 (2)	1.4082
C15—C16	1.374 (2)	1.3772
C16—C17	1.405 (2)	1.4239
C17—C18	1.453 (2)	1.4282

La molécule, (E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxonaphtalen-1-yl)diazene de formule chimique $C_{16}H_{11}FN_2O$, a été étudiée par modélisation avec les bases **DRX** et **DFT**). Les longueurs de liaisons :

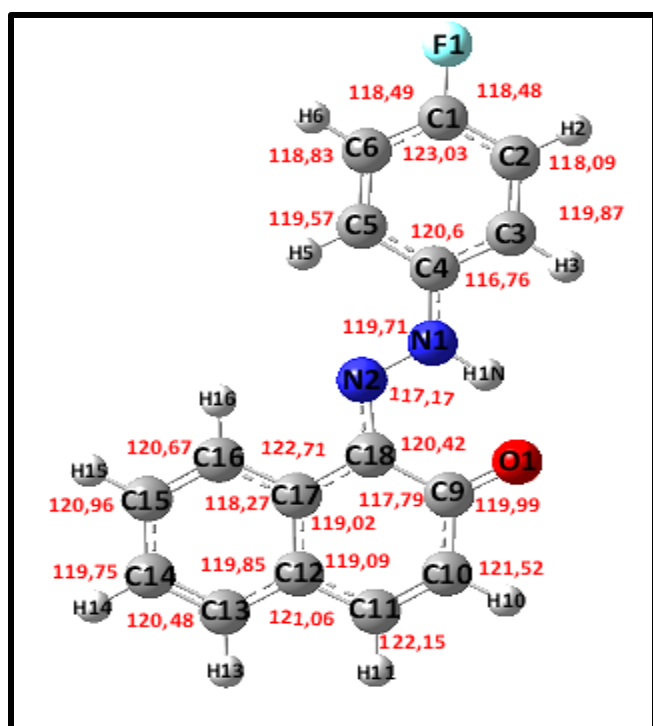
- La distance entre F1—C1 est de 1.3645(18) Å avec la DRX et 1.3524 Å avec la DFT.
- Pour O1—C9 est de 1.2877(18) Å avec la DRX et 1.2706 Å avec la DFT.
- La longueur entre N1—N2 est de 1.2942(16) Å avec la DRX et 1.3393 Å avec la DFT.
- Pour N1—C4 est de 1.4120(19) Å avec la DRX et 1.3996 Å avec la DFT.
- Pour N2—C18 est de 1.3591(19) Å avec la DRX et 1.3601 Å avec la DFT.
- La distance entre C1—C2 est de 1.374(2) Å avec la DRX et 1.3917 Å avec la DFT.
- La longueur entre C1—C6 est de 1.376(2) Å avec la DRX et 1.3919 Å avec la DFT.
- Pour C2—C3 est de 1.390(2) Å avec la DRX et 1.3858 Å avec la DFT.
- Pour C3—C4 est de 1.388(2) Å avec la DRX et 1.4018 Å avec la DFT.

- La longueur C4–C5 est de 1.393(2) Å avec la DRX et 1.4130 Å avec la DFT.
- La distance C5–C6 est de 1.378(2) Å avec la DRX et 1.3836 Å avec la DFT.
- Pour C9–C10 est de 1.440(2) Å avec la DRX et 1.4439 Å avec la DFT.
- Pour C9–C18 est de 1.442(2) Å avec la DRX et 1.4705 Å avec la DFT.
- Pour C10–C11 est de 1.354(2) Å avec la DRX et 1.3579 Å avec la DFT.
- La distance entre C11–C12 est de 1.438(2) Å avec la DRX et 1.4334 Å avec la DFT.
- La longueur C12–C17 est de 1.418(2) Å avec la DRX et 1.4355 Å avec la DFT.
- Pour C12–C13 est de 1.410(2) Å avec la DRX et 1.4043 Å avec la DFT.
- Pour C13–C14 est de 1.369(2) Å avec la DRX et 1.3859 Å avec la DFT.
- pour C14–C15 est de 1.400(2) Å avec la DRX et 1.4082 Å avec la DFT.
- La distance entre C15–C16 est de 1.374(2) Å avec la DRX et 1.3772 Å avec la DFT.
- La longueur C16–C17 est de 1.405(2) Å avec la DRX et 1.4239 Å avec la DFT.
- Enfin La distance entre C17–C18 est de 1.453(2) Å avec la DRX et 1.4282 Å avec la DFT.

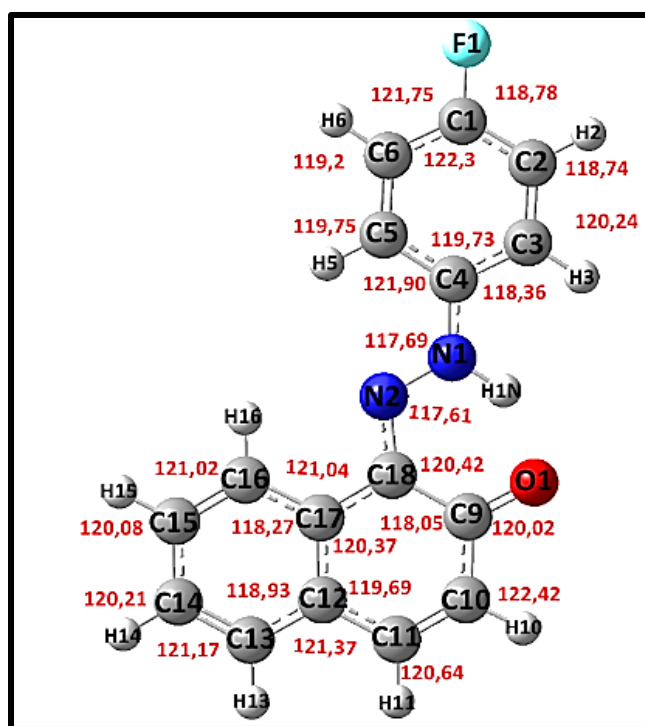
II.1.4 Les angles de valence

Les angles de valence correspondent aux angles formés entre trois atomes consécutifs reliés par des liaisons covalentes au sein d'une molécule. Ils jouent un rôle fondamental dans la détermination de la géométrie moléculaire et influencent directement les propriétés physico-chimiques du composé [13,14]. Selon le modèle VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion), la disposition spatiale des paires d'électrons autour de l'atome central s'organise de manière à minimiser les répulsions électroniques. Cette organisation permet de prévoir la géométrie de la molécule ainsi que les valeurs théoriques des angles de liaison en fonction du nombre de domaines électroniques [15]. Dans cette étude, les angles de valence de la molécule (E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxonaphtalen-1-yl)diazene ont été déterminés à la fois par des méthodes expérimentales et théoriques. L'analyse expérimentale a été réalisée par diffraction des rayons X (DRX), permettant d'obtenir des valeurs précises issues de la structure cristalline [16]. Parallèlement, des calculs théoriques basés sur la méthode DFT (Density Functional Theory) ont été effectués afin d'optimiser la géométrie moléculaire et d'estimer les angles de valence dans l'état fondamental [17].

La comparaison entre les résultats issus de la DRX et ceux obtenus par DFT a permis d'évaluer la fiabilité des approches théoriques et de vérifier la cohérence des angles calculés avec les valeurs attendues selon le modèle VSEPR [14,15]. Cette analyse croisée contribue à une meilleure compréhension de la structure tridimensionnelle de la molécule ainsi que de sa stabilité et de sa réactivité chimique.



(DRX)



(DFT)

Figure II.3 : les angles de valence par (DRX) et (DFT)**Tableau II. 2** : Angle de valence (°) de la molécule :

Angels de liaisons (°)	DRX	DFT
N2—N1—C4	119.71 (13)	117.69
N1—N2—C18	117.17 (13)	117.61
F1—C1—C6	118.49 (14)	121.75
C2—C1—C6	123.03 (15)	122.30
F1—C1—C2	118.48 (13)	118.78
C1—C2—C3	118.09 (14)	118.74
C2—C3—C4	119.87 (14)	120.24
N1—C4—C3	116.76 (13)	118.36
C3—C4—C5	120.60 (13)	119.73
N1—C4—C5	122.63 (13)	121.90
C4—C5—C6	119.57 (14)	119.75
C1—C6—C5	118.83 (15)	119.20
C10—C9—C18	117.79 (13)	118.05
O1—C9—C10	119.99 (14)	120.02
O1—C9—C18	122.22 (13)	121.92

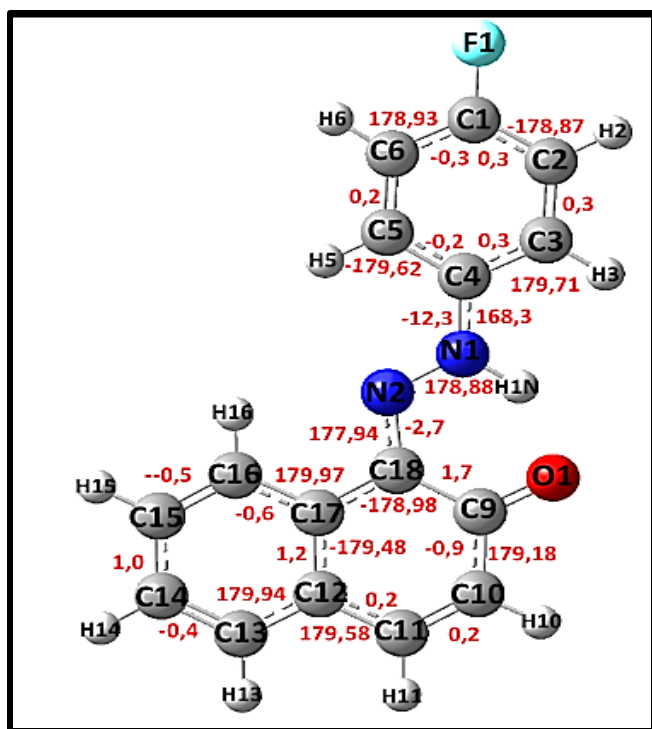
C12—C17—C18	119.02 (14)	120.37
C16—C17—C18	122.71 (13)	121.04
C12—C17—C16	118.27 (13)	118.57
C9—C18—C17	120.42 (13)	118.79
N2—C18—C9	123.53 (13)	125.58
N2—C18—C17	116.05 (13)	115.61
C9—C10—C11	121.52 (15)	122.42
C10—C11—C12	122.15 (14)	120.64
C11—C12—C17	119.09 (13)	119.69
C13—C12—C17	119.85 (14)	118.93
C11—C12—C13	121.06 (14)	121.37
C12—C13—C14	120.48 (14)	121.17
C13—C14—C15	119.75 (14)	120.21
C14—C15—C16	120.96 (15)	120.08
C15—C16—C17	120.67 (14)	121.02
F1—C3—C2	-	-
F1—C3—C4	-	-

Les angles de valence de la molécule C₁₆H₁₁FN₂O ont été étudiés à l'aide de la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et comparés aux données expérimentales obtenues par diffraction des rayons X (DRX). Cette comparaison permet d'évaluer la fiabilité de la méthode théorique dans la reproduction de la géométrie moléculaire. Les résultats montrent globalement une bonne concordance entre les valeurs calculées par DFT et celles obtenues expérimentalement par DRX, avec des écarts généralement faibles. Dans la première partie de la structure, l'angle N2—N1—C4 est de 119.71° (DRX) contre 117.69° (DFT), tandis que l'angle N1—N2—C18 est de 117.17° (DRX) et 117.61° (DFT). L'angle F1—C1—C6 présente une différence plus notable, passant de 118.49° (DRX) à 121.75° (DFT). Pour les angles de l'unité aromatique, on observe une bonne concordance pour C2—C1—C6 (123.03° contre 122.30°) et F1—C1—C2 (118.48° contre 118.78°). Les angles C1—C2—C3 et C2—C3—C4 montrent également une forte similarité entre les deux méthodes. Concernant l'atome N1, les angles N1—C4—C3 et N1—C4—C5 présentent de faibles variations entre DFT et DRX, tout en conservant la même géométrie globale. L'angle C3—C4—C5 reste également très proche entre les deux approches. Dans la chaîne carbonée, les angles C4—C5—C6 et C1—C6—C5 présentent une très bonne concordance entre les valeurs théoriques et expérimentales. Les angles C10—C9—C18, O1—C9—C10 et O1—C9—C18 montrent également un bon accord entre DFT et DRX. Dans la partie cyclique secondaire, les angles C12—C17—C18, C16—C17—C18 et C12—C17—C16 restent proches, confirmant la stabilité de cette région de la molécule. L'angle C9—C18—C17 présente un léger écart,

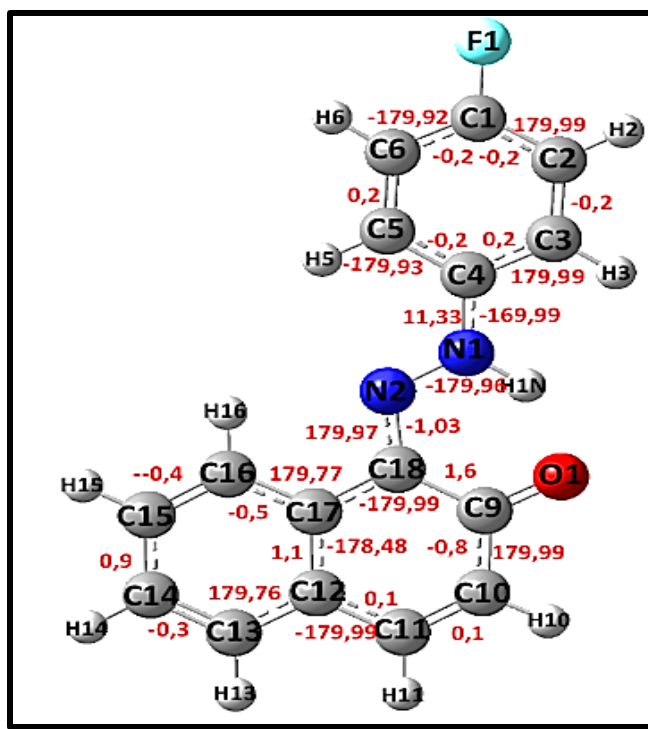
tandis que N2–C18–C9 montre une différence plus marquée entre les deux méthodes. Enfin, les angles de la chaîne latérale, notamment C9–C10–C11, C10–C11–C12, C11–C12–C17, C13–C12–C17, C11–C12–C13, C12–C13–C14, C13–C14–C15, C14–C15–C16 et C15–C16–C17, présentent des valeurs globalement cohérentes entre DFT et DRX, avec de faibles écarts ne modifiant pas la géométrie générale de la molécule.

II.1.5 L'angle de torsion

Permet de mesurer l'angle de rotation d'un groupe moléculaire constitué de quatre atomes autour d'une liaison chimique. Cette mesure, variant de -180° à 180° , est utilisée pour identifier les différentes conformations moléculaires [18]. Ces conformations jouent un rôle essentiel dans la détermination des propriétés physiques et chimiques de la molécule [19]. Les angles de torsion ont été déterminés expérimentalement par diffraction des rayons X (DRX) et théoriquement par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). La comparaison entre les résultats expérimentaux et théoriques permet d'évaluer la fiabilité des calculs ainsi que la cohérence de la structure tridimensionnelle obtenue [20].



(DRX)



(DFT)

La figure II.4 : les angles de torsion par (DRX) et (DFT).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau II.3**

Tableau II. 3 : Angle de torsion de la molecule .

Dihedral angles (°)	DRX	DFT
C4—N1—N2—C18	178.88 (12)	-179.96
N2—N1—C4—C3	168.30 (13)	-169.99
N2—N1—C4—C5	-12.3 (2)	11.33
N1—N2—C18—C9	-2.7 (2)	-1.03
N1—N2—C18—C17	177.94 (12)	179.97
F1—C1—C2—C3	-178.87 (16)	179.99
C6—C1—C2—C3	0.3 (3)	- 0.2
F1—C1—C6—C5	178.93 (16)	-179.92
C2—C1—C6—C5	-0.3 (3)	-0.2
C1—C2—C3—C4	-0.3 (3)	-0.2
C2—C3—C4—N1	179.71 (14)	179.99
C2—C3—C4—C5	0.3 (2)	0.2
N1—C4—C5—C6	-179.62 (15)	-179.93
C3—C4—C5—C6	-0.2 (2)	-0.2
C4—C5—C6—C1	0.2 (3)	0.2
O1—C9—C10—C11	179.18 (13)	179.99
C18—C9—C10—C11	-0.9 (2)	-0.8
O1—C9—C18—N2	1.7 (2)	1.6
O1—C9—C18—C17	-178.98(13)	-179.99
C10—C9—C18—N2	-178.25 (13)	-179.98
C10—C9—C18—C17	1.1 (2)	0.9
C9—C10—C11—C12	0.2 (2)	0.1
C10—C11—C12—C13	179.58 (13)	-179.99
C10—C11—C12—C17	0.2 (2)	0.1
C11—C12—C13—C14	179.94 (15)	179.76
C17—C12—C13—C14	-0.7 (2)	-0.6
C11—C12—C17—C16	-179.48 (13)	-178.48
C11—C12—C17—C18	-0.02 (19)	-0.01
C13—C12—C17—C16	1.2 (2)	1.1
C13—C12—C17—C18	-179.37 (13)	-178.33
C12—C13—C14—C15	-0.4 (2)	-0.3
C13—C14—C15—C16	1.0 (2)	0.9

C14—C15—C16—C17	-0.5 (2)	-0.4
C15—C16—C17—C12	-0.6 (2)	-0.5
C15—C16—C17—C18	179.97 (14)	179.77
C12—C17—C18—N2	178.74 (13)	177.66
C12—C17—C18—C9	-0.7 (2)	-0.6
C16—C17—C18—N2	-1.8 (2)	-1.7
C16—C17—C18—C9	178.78 (13)	177.56
C5—C4—C3—F1	-	-
N1—C3—C4—F1	-	-

Le tableau présente les angles dièdres de la molécule étudiée, dont les valeurs expérimentales ont été obtenues par diffraction des rayons X (DRX), tandis que les valeurs théoriques ont été calculées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les résultats montrent une bonne concordance entre les données expérimentales et théoriques, ce qui confirme la précision du modèle computationnel utilisé pour décrire la structure tridimensionnelle de la molécule.

- Par exemple, l'angle dièdre C4–N1–N2–C18 présente une valeur de 178.88° obtenue par DRX, contre -179.96° calculée par DFT. Cette très faible différence indique que cette partie de la molécule possède une structure presque plane. De même, l'angle N2–N1–C4–C3 prend respectivement les valeurs 168.30° et -169.99° , ce qui traduit une bonne concordance entre les résultats expérimentaux et théoriques.
- En revanche, l'angle N2–N1–C4–C5 présente des valeurs de -12.3° par DRX et 11.33° par DFT. Cette différence relative peut être expliquée par les effets du compactage cristallin ainsi que par les interactions intermoléculaires dans l'état solide, qui ne sont pas totalement prises en compte dans les calculs théoriques.
- Concernant les autres angles, tels que F1–C1–C2–C3 et F1–C1–C6–C5, les valeurs obtenues sont très proches de $\pm 180^\circ$ aussi bien par DRX que par DFT, ce qui indique une forte planéité dans ces régions de la structure moléculaire. De plus, plusieurs autres angles, notamment C2–C3–C4–C5 et C4–C5–C6–C1, présentent des valeurs proches de zéro, traduisant ainsi une bonne régularité et une stabilité conformationnelle du cycle.
- Par ailleurs, les angles associés à la chaîne latérale et au cycle aromatique, tels que C10–C11–C12–C13 et C15–C16–C17–C18, montrent également un excellent accord entre les valeurs expérimentales

et théoriques, les écarts observés restant très faibles et sans influence significative sur la structure globale de la molécule.

- D'une manière générale, ces résultats mettent en évidence une forte cohérence entre les données DRX et les calculs DFT, ce qui démontre la fiabilité des méthodes théoriques utilisées pour représenter la structure géométrique et les propriétés **conformationnelles** de la molécule étudiée.

II.1.6 Potentiel électrostatique moléculaire (MEP):

La cartographie du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) constitue un outil important pour établir la relation entre la structure moléculaire et ses propriétés physico-chimiques [21], telles que l'électronégativité, les interactions intra- et intermoléculaires ainsi que les sites de réactivité chimique [22,23]. Cette représentation permet d'identifier les régions riches ou pauvres en densité électronique et de prévoir le comportement réactif de la molécule vis-à-vis des espèces électrophiles et nucléophiles. En général, les régions caractérisées par un potentiel électrostatique négatif ($V(r) < 0$) correspondent aux zones riches en électrons, susceptibles de subir une attaque électrophile. Elles apparaissent en rouge, orange ou jaune sur la carte MEP, indiquant une forte densité électronique. À l'inverse, les zones présentant un potentiel positif ($V(r) > 0$) sont déficientes en électrons et favorables à une attaque nucléophile, généralement représentées en bleu. Les zones vertes correspondent à un potentiel neutre [22]. Le potentiel électrostatique $V(r)$, calculé en un point r autour de la molécule, s'exprime par :

$$v(r) = \sum_A \frac{z_A}{R_{A-r}} - \int \frac{\rho(r')}{r'-r}$$

où $\rho(r)$ est la densité électronique et z_A la charge nucléaire de l'atome A situé en R_A . Le premier terme représente la contribution des noyaux et le second celle des électrons. Ces deux contributions étant opposées, le potentiel résultant reflète la distribution globale des charges dans la molécule [23]. Ainsi, la carte MEP de la molécule EFOND obtenue à partir de différentes bases de calcul permet de localiser les sites réactifs et d'analyser la distribution électronique.

donne un aperçu:

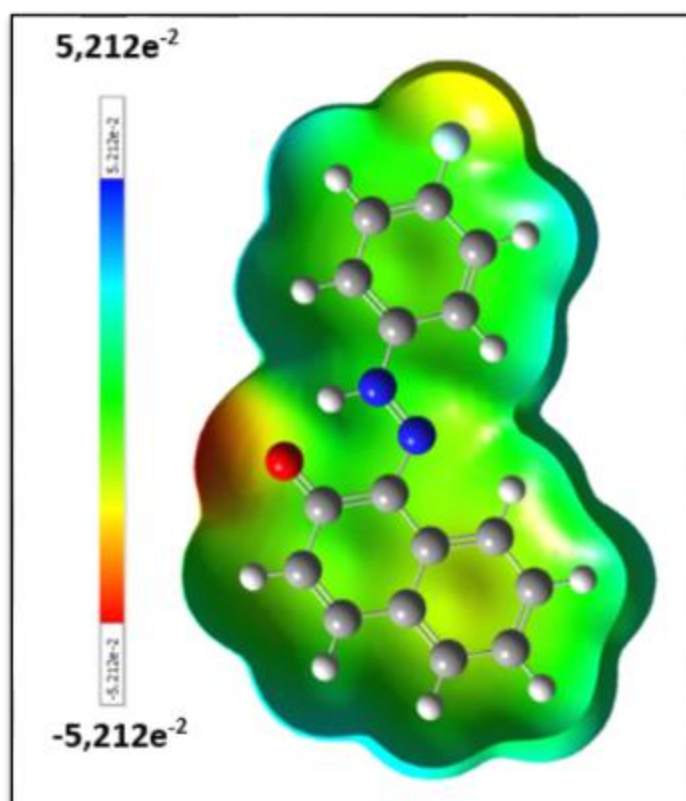


Figure II.5 : Carte MEP en utilisant la base 6-311 G(d,p).

Comme illustré dans la **Figure II.5**, la carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), obtenue à partir des calculs théoriques basés sur la Density Functional Theory (DFT) et soutenue par les données expérimentales issues de la X-ray Diffraction (DRX), permet d'analyser la distribution de la densité électronique à la surface de la molécule. Le dégradé de couleurs montre que les valeurs du potentiel électrostatique varient entre $-5.212e^{-2}$, représenté par le rouge foncé, et $5.212e^{-2}$, représenté par le bleu foncé. Les zones rouges correspondent aux régions riches en densité électronique, principalement localisées autour de l'atome d'oxygène, ce qui indique que ces sites sont les plus réactifs et les plus susceptibles d'interagir avec les molécules ou atomes voisins. En revanche, les zones bleues apparaissent autour de certains atomes d'hydrogène, traduisant une faible densité électronique dans ces régions. Les zones vertes représentent quant à elles une distribution intermédiaire de la densité électronique sur le reste de la molécule.

Ces résultats montrent que la molécule possède des sites donneurs et accepteurs d'électrons, ce qui favorise la formation de différentes interactions intermoléculaires, notamment les liaisons hydrogène. Ainsi, la carte MEP fournit des informations importantes sur le comportement électronique du composé et contribue à une meilleure compréhension de ses propriétés chimiques et de ses interactions potentielles avec d'autres molécules.

II.1.5 Orbitales moléculaires frontières

Dans le cadre de cette étude, une analyse des orbitales moléculaires frontières (OMF) a été réalisée afin d'évaluer les propriétés électroniques et la réactivité chimique de la molécule étudiée [24,25]. Cette analyse repose sur la détermination des niveaux d'énergie des orbitales HOMO et LUMO, où l'orbitale HOMO représente la plus haute orbitale moléculaire occupée, tandis que l'orbitale LUMO correspond à la plus basse orbitale moléculaire vacante [26].

La figure présente les orbitales moléculaires frontières de la molécule, obtenues par les calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT à partir de la structure moléculaire déterminée expérimentalement par diffraction des rayons X DRX [27].

Les résultats montrent que l'énergie de l'orbitale HOMO est égale à -6.504 eV, tandis que celle de l'orbitale LUMO est de -4.496 eV.

L'écart énergétique a été calculé selon la relation suivante :

$$\Delta E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \text{ [26].}$$

La valeur obtenue de l'écart énergétique (2.01 eV) indique que la molécule possède une stabilité électronique modérée ainsi qu'une certaine facilité de transfert électronique, ce qui traduit une réactivité chimique relativement importante. En général, une faible valeur de ΔE_{gap} est associée à une réactivité chimique élevée, tandis qu'une grande valeur correspond à une molécule plus stable et moins réactive [28]. Ces résultats montrent également l'importance de la combinaison entre les données expérimentales obtenues par DRX et les calculs théoriques basés sur la méthode DFT, permettant ainsi une description précise de la structure électronique et des propriétés chimiques de la molécule étudiée [27,29].

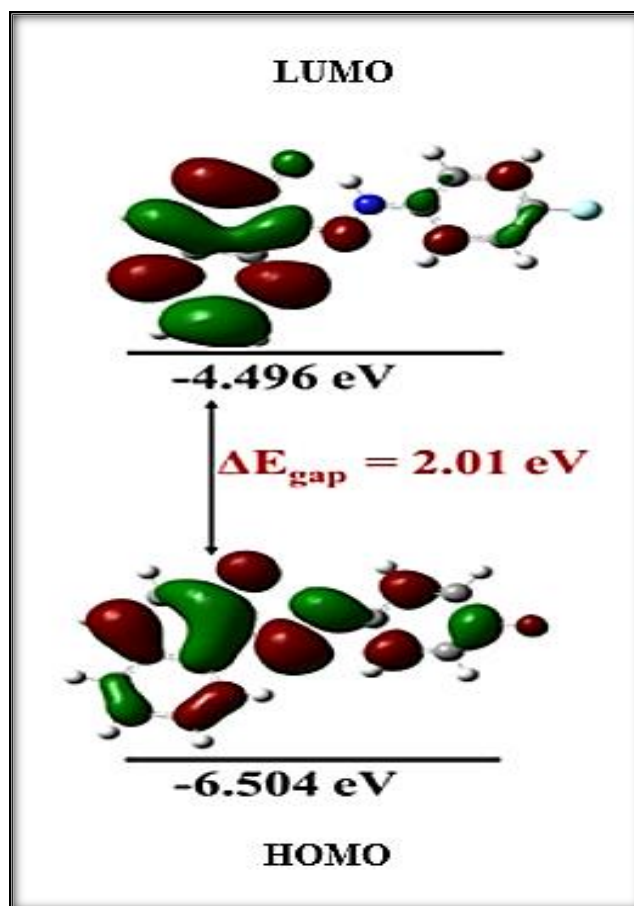


Figure II .6: Les orbitales moléculaire frontières de la molécule EFOND.

II.2. Analyses spectroscopiques du composé

La spectroscopie infrarouge (IR) est l'une des techniques spectroscopiques fondamentales utilisées dans l'analyse structurale des composés organiques. Elle repose sur l'étude de l'absorption du rayonnement infrarouge par les molécules, due aux vibrations des liaisons chimiques, ce qui permet d'identifier les différents groupes fonctionnels présents dans une molécule [30,31].

Dans ce contexte, une analyse par spectroscopie infrarouge a été réalisée sur le composé organique $C_{16}H_{11}FN_2O$ afin d'étudier ses caractéristiques structurales et de confirmer sa structure moléculaire. Ce composé contient 31 atomes ($N = 31$) et présente plusieurs modes de vibration incluant les vibrations d'étirement (stretching) ainsi que les vibrations de déformation (bending), qu'elles soient dans le plan ou hors du plan. Ces vibrations concernent différentes liaisons telles que C-H, C=C, C=O, ainsi que les liaisons impliquant les atomes d'azote et de fluor [32,33].

L'analyse du spectre infrarouge a permis d'identifier des bandes d'absorption caractéristiques de chaque groupe fonctionnel, facilitant ainsi l'interprétation de la structure chimique du composé et la corrélation entre les résultats spectraux et la structure moléculaire, avec une bonne concordance entre les données expérimentales et théoriques [34].

Le tableau suivant présente les principaux modes de vibration identifiés dans le composé étudié ainsi que leurs fréquences d'absorption correspondantes.

Le tableau II.4 : Les modes de vibrations de la compose C₁₆H₁₁FN₂O

No	FT-IR	DFT	I _{IR}	Modesdevibrations
68	-	3229.47	1.11	vCH(33)+ vCH _{asy} (65)
67	-	3224.08	6.37	vCH(66)+ vCH _{asy} (32)
66	-	3206.14	6.12	vCH(87)+ vCH _{asy} (12)
65	-	3197.60	6.50	vCH(17)+ vCH _{asy} (82)
64	-	3191.73	14.20	vCH(85)
63	-	3188.47	35.89	vCH(33)+ vCH _{asy} (58)
62	-	3179.72	0.81	vCH(34)+ vCH _{asy} (65)
61	-	3175.62	19.62	vCH(72)+ vCH _{asy} (23)
60	-	3167.20	6.27	vCH(69)+ vCH _{asy} (15)
59	3089	3053.21	0.51	vCH _{asy} (89)
58	3102	3123.29	67.89	vNH (97)
57	-	1628.56	33.39	vCH(25)+ vCH _{asy} (27)
56	-	1624.72	72.31	vCH(25)+ vCH _{asy} (10)
55	-	1617.98	294.42	vCH _{asy} (58)
54	-	1602.13	5.24	vCH(24)
53	-	1562.30	11.01	vCH(43)
52	-	1551.28	27.19	vCH _{asy} (24)+ δHCC _{asy} (10)
51	1529	1522.64	97.50	δHCC _{asy} (25)+ δHCC _{asy} (18) + δCCC _{asy} (13)
50	1504	1506.97	103.41	vCH _{asy} (16)+ δCCC(23)
49	1598	1483.29	182.64	vOC (33)+ δHCC(28)
48	-	1453.36	22.77	vCH(22)+ vCH _{asy} (18)
47	-	1431.66	17.46	δHCC _{asy} (27)+ δHCC(26)
46	1588	1411.99	74.45	vOC _{asy} (21)+ δHCC(25)
45	-	1380.20	808.54	vNC(13)+ vCH _{asy} (18)
44	1453	1361.49	773.60	vNN(19)+ vNC _{asy} (11)
43	-	1348.33	12.52	vCH(19)+ vCH _{asy} (30)
42	-	1329.98	29.19	vCH _{asy} (49)
41	-	1309.56	7.58	δHCC(65)
40	1207	1303.03	49.77	vNC(16)+ δHCC(11)
39	-	1268.39	2.71	vCH _{asy} (11)
38	-	1248.60	5.11	vCH (14)

37	-	1245.32	304.36	$\nu FC_{asy}(19) + \delta HCC_{asy}(10) + \delta CCC_{asy}(12)$
36	-	1223.55	10.90	$\nu CH_{asy}(17) + \delta HCC_{asy}(20)$
35	-	1185.06	10.83	$\nu NN_{asy}(18) + \delta HCC(31)$
34	-	1167.95	3.89	$\nu CH_{asy}(11) + \delta HCC(46)$
33	-	1155.80	80.70	$\nu CH_{asy}(13) + \delta HCC(29) + \delta HCC_{asy}(10)$
32	-	1150.08	164.35	$\nu CH(12) + \delta HCC(26) + \delta HCC_{asy}(10)$
31	-	1118.80	5.65	$\nu CH(13) + \delta HCC(18) + \delta HCC_{asy}(25)$
30	-	1098.06	129.97	$\nu NC_{asy}(11) + \delta HCC(19)$
29	-	1050.22	7.35	$\nu CH(21) + \delta HCC(15) + \delta HCC_{asy}(12)$
28	-	1012.34	11.38	$\delta CCC(61)$
27	-	995.97	6.91	$\delta CCC_{asy}(28)$
26	-	974.76	0.90	$\tau HCCC_{asy}(59) + \tau HCCC(17)$
25	-	963.44	2.44	$\tau HCCC(64)$
24	-	944.41	0.36	$\tau HCCC_{asy}(39) + \tau HCCC(28)$
23	-	896.82	62.54	$\tau HNNC(77)$
22	-	883.61	14.15	$\tau HCCC_{asy}(29) + \tau HCCC(48)$
21	-	870.73	1.75	$\nu CH_{asy}(22) + \delta CCC(18)$
20	-	868.20	2.04	$\delta CCC_{asy}(12)$
19	-	843.96	63.34	$\tau HCCC_{asy}(84) + \gamma FCCC(10)$
18	-	819.05	30.20	$\tau HCCC_{asy}(66) + \gamma OCCC(13)$
17	-	802.53	3.06	$\tau HCCC_{asy}(30) + \tau HCCC(54)$
16	825	799.04	1.33	$\nu CH_{asy}(17) + \nu FC(34)$
15	-	776.84	3.61	$\tau HCCC_{asy}(39)$
14	-	757.79	25.81	$\tau HCCC(36) + \tau CCCC(12) + \gamma OCCC(14)$
13	-	748.16	27.65	$\delta CCC(23) + \delta CCC_{asy}(13)$
12	-	719.81	58.33	$\delta CCC(27)$
11	-	674.79	4.44	$\tau CCCC(15) + \tau HCCC_{asy}(32) + \gamma OCCC(12)$
10	-	648.82	3.79	$\delta CCC_{asy}(51)$
09	-	555.73	19.18	$\tau CCCC_{asy}(17) + \gamma CCCC(21)$
08	-	538.61	7.78	$\delta CCC(22) + \delta CCC_{asy}(10)$
07	-	517.54	3.14	$\tau CCCC_{asy}(37) + \gamma OCCC_{asy}(16)$
06	-	511.99	14.59	$\tau CCCC_{asy}(13) + \gamma FCCC(22) + \gamma NCCC_{asy}(31)$
05	-	483.02	39.76	$\delta CCC(11)$
04	-	466.86	5.16	$\delta CCC_{asy}(15) + \delta OCC(25) + \delta CCC(11)$
03	-	428.68	25.87	$\nu CH(13) + \delta CCC(44) + \delta CCC_{asy}(11)$

02	-	416.00	0.57	$\tau CCCC_{asy}$ (56)
01	-	410.57	0.70	δCCN (12)+ δFCC (43)

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

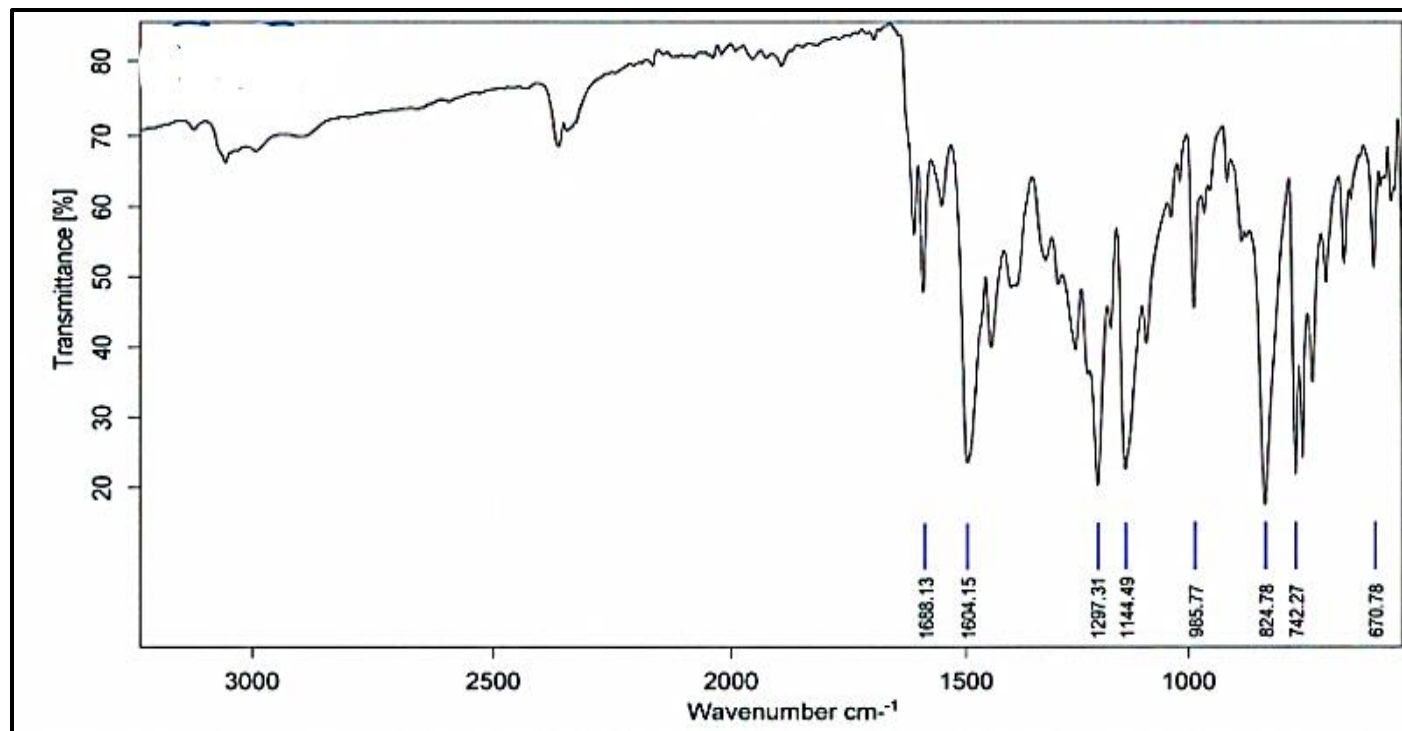


Figure II. 7: spectre FTIR expérimental de la molécule EFOND.

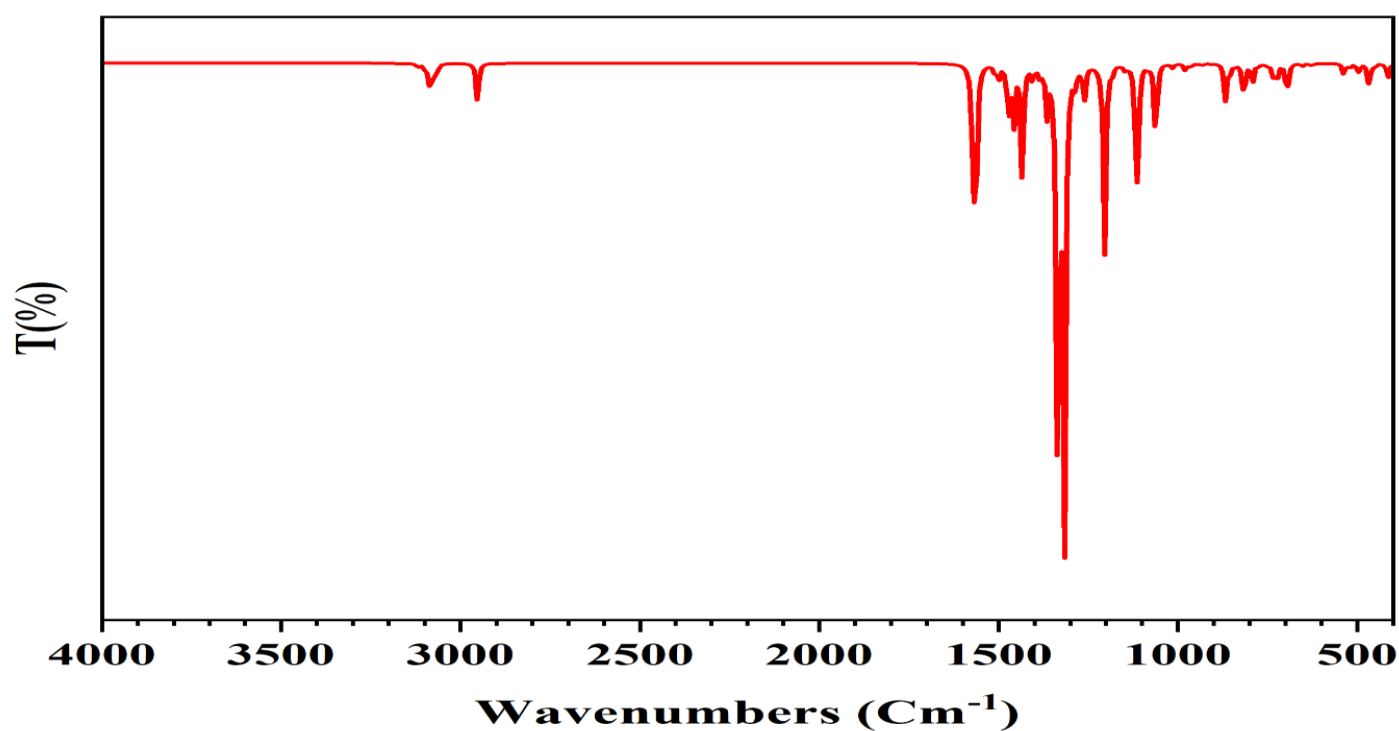


Figure II.8 : spectre FTIR théorique de la molécule EFOND .

II.2.1. Les types des vibrations

II.2.1.1 Vibration N–H

Les vibrations d'étirement de la liaison N–H apparaissent généralement au-dessus de 3200 cm^{-1} [36]. Pour la molécule EFOND, cette vibration a été observée à 3102 cm^{-1} dans le spectre expérimental et calculée à $3123,29\text{ cm}^{-1}$ par la méthode DFT. Cette bande caractéristique confirme la présence du groupe hydrazone N–H dans la structure moléculaire. Le bon accord entre les valeurs expérimentales et théoriques témoigne de la fiabilité des calculs effectués.

II.2.1.2 Vibrations C–H aromatiques

Les vibrations d'étirement des liaisons C–H aromatiques sont généralement observées dans la région $3100\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ [37]. Pour la molécule EFOND, ces vibrations ont été observées à 3098 cm^{-1} dans le spectre expérimental et calculées à $3053,21\text{ cm}^{-1}$. Ces bandes sont attribuées à l'élongation des liaisons C–H du noyau aromatique. Les valeurs obtenues sont en bon accord avec celles rapportées pour les composés aromatiques substitués.

II.2.1.3 Vibration C=O

La vibration d'étirement du groupe carbonyle (C=O) apparaît généralement dans l'intervalle $1680\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$ [37]. Pour EFOND, cette vibration a été observée à 1598 cm^{-1} expérimentalement et calculée à 1583 cm^{-1} . Le déplacement de cette bande vers les basses fréquences peut être attribué à la conjugaison du groupe carbonyle avec le système aromatique, entraînant une délocalisation électronique qui affaiblit légèrement la liaison C=O.

II.2.1.4 Vibrations C=C aromatiques

Les vibrations d'étirement des liaisons C=C aromatiques sont généralement observées aux alentours de 1600 cm^{-1} [38]. Dans le cas de EFOND, les bandes expérimentales ont été observées à 1504 cm^{-1} , tandis que les valeurs calculées sont de $1506,97\text{ cm}^{-1}$. Ces résultats confirment la présence d'un système aromatique conjugué et montrent une bonne concordance entre les données expérimentales et théoriques.

II.2.1.5 Vibrations C–N, N–N et C–F

La région comprise entre 1400 et 1100 cm^{-1} correspond principalement aux vibrations d'élongation des liaisons simples impliquant des hétéroatomes, telles que C–N, N–N et C–F. Dans le spectre étudié, plusieurs bandes sont observées entre $1303,03$ et 1207 cm^{-1} [39], reflétant des modes vibrationnels mixtes associant le

squelette aromatique et ces liaisons hétéroatomiques. La présence du substituant fluoré est confirmée par des contributions caractéristiques dans cette zone fréquentielle.

II.2.1.6 Vibrations hors du plan (C–H).

Les vibrations de déformation hors du plan des liaisons C–H aromatiques apparaissent généralement dans la région 900–650 cm^{-1} . Dans le spectre FT-IR de la molécule EFOND, ces vibrations sont observées autour de 825 cm^{-1} et 705 cm^{-1} [40]. Ces bandes caractéristiques confirment la présence d'un noyau aromatique substitué et permettent d'indiquer le mode de substitution sur le cycle benzénique. **Figure II.8**.

II.3 Conclusion

Dans ce travail, une étude complète d'un nouveau composé organique de formule moléculaire $C_{16}H_{11}FN_2O$, connu sous le nom de (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxonaphtalène-1-yl) diazène, a été réalisée en combinant des approches expérimentales et théoriques visant à décrire avec précision ses propriétés structurales et électroniques.

L'analyse spectroscopique infrarouge (IR) a mis en évidence les vibrations caractéristiques des liaisons fonctionnelles C–H, N–H, C=O, C=C, C–N, N–C et C–F. Les résultats expérimentaux montrent une bonne concordance avec les valeurs théoriques ainsi qu'avec les données rapportées dans la littérature, confirmant ainsi l'identification correcte des groupes fonctionnels présents dans la molécule [41,42].

Par ailleurs, la diffraction des rayons X (DRX) ainsi que les calculs théoriques basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été utilisés afin d'étudier la structure moléculaire et les propriétés électroniques du composé. Cette combinaison entre approche expérimentale et approche théorique a permis d'obtenir des résultats fiables reflétant fidèlement la structure réelle et le comportement électronique de la molécule.

Les résultats calculés montrent que l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) est de –4.496 eV, tandis que celle de l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) est de –6.504 eV, donnant un écart énergétique ΔE de 2.01 eV. Cette valeur indique une stabilité électronique relativement bonne et une réactivité modérée du composé [43].

En outre, l'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) révèle une distribution non homogène de la densité électronique au sein de la molécule, permettant d'identifier les régions riches et pauvres en électrons, ce qui met en évidence les sites potentiels de réactivité chimique [44].

Globalement, les résultats issus de l'analyse IR, des études structurales par DRX et des calculs théoriques DFT montrent une très bonne concordance, confirmant ainsi la fiabilité et la robustesse de la méthodologie adoptée dans cette étude. Ce bon accord renforce également la validité de l'interprétation des propriétés structurales et électroniques du composé étudié.

Enfin, ce travail constitue une base scientifique importante pouvant être exploitée dans de futures recherches orientées vers des applications en chimie pharmaceutique et en matériaux organiques fonctionnels avancés [45].

Référence :

- [1] Ahmed, M., Khan, A., & El-Ghamry, H. (2023). Recent advances in azo-based compounds: synthesis, characterization and biological applications. *Journal of Molecular Structure*, 1285, 135534.
- [2] Sharma, V., Gupta, R., & Verma, S. (2022). Spectroscopic and DFT investigation of azo compounds with pharmaceutical potential. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 278, 121321.
- [3] Li, Y., Wang, H., & Zhao, X. (2024). Design and computational study of azo derivatives as anticancer agents. *Journal of Molecular Liquids*, 401, 124512.
- [4] Hassan, M. M., El-Sayed, N., & Ali, A. M. (2023). Structural and theoretical analysis of azo dyes using DFT and spectroscopic methods. *Chemical Physics Letters*, 822, 140512.
- [5] Kumar, P., Singh, A., & Tiwari, R. (2021). Advances in biological applications of azo compounds: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113321.
- [6] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652.
- [7] Sheldrick, G. M. (2020). SHELXT integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, 71(1), 3–8.
- [8] Jensen, F. (2023). *Introduction to Computational Chemistry* (4th ed.). Wiley.
- [9] Cramer, C. J. (2021). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models* (3rd ed.). Wiley.
- [10] Larkin, P. (2022). *Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation* (3rd ed.). Elsevier.
- [11] Smith, B. C. (2020). *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (3rd ed.). CRC Press.
- [12] Stuart, B. H. (2021). *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications* (2nd ed.). Wiley.
- [13] Gillespie, R. J., & Hargittai, I. (2021). *The VSEPR Model of Molecular Geometry*. Dover Publications.
- [14] Atkins, P., de Paula, J., & Keeler, J. (2022). *Atkins' Physical Chemistry* (12th ed.). Oxford University Press.
- [15] Massa, W. (2021). *Crystal Structure Determination* (3rd ed.). Springer.
- [16] Giacovazzo, C., Monaco, H. L., & Viterbo, D. (2021). *Fundamentals of Crystallography* (4th ed.). Oxford University Press.
- [17] Leach, A. R. (2022). *Molecular Modelling: Principles and Applications* (3rd ed.). Pearson.
- [18] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138.
- [19] Politzer, P., Murray, J. S., & Clark, T. (2021). σ -hole interactions and molecular electrostatic potentials: Recent advances. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 23, 16458–16472.

- [20] Scrocco, E., & Tomasi, J. (2020). Electrostatic molecular potentials and chemical reactivity revisited. *Advances in Quantum Chemistry*, 81, 115–193.
- [21] Murray, J. S., & Politzer, P. (2022). Molecular electrostatic potential analysis in computational chemistry. *WIREs Computational Molecular Science*, 12(3), e1573.
- [22] Parr, R. G., & Yang, W. (2021). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press.
- [23] Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2020). Conceptual density functional theory and chemical reactivity. *Chemical Reviews*, 120(15), 8426–8479.
- [24] Fukui, K. (1982). Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science*, 218(4574), 747–754.
- [25] Pearson, R. G. (2022). Hard and soft acids and bases principle revisited. *Journal of Molecular Structure*, 1260, 132878.
- [26] Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2021). Density functional methods in computational chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 54(5), 1085–1095.
- [27] Grimme, S. (2021). Density functional theory with London dispersion corrections. *WIREs Computational Molecular Science*, 11(1), e1493.
- [28] Mardirossian, N., & Head-Gordon, M. (2017). Thirty years of density functional theory in computational chemistry. *Molecular Physics*, 115(19), 2315–2372.
- [29] Chai, J. D., & Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(44), 6615–6620.
- [30] Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2021). *Spectrometric Identification of Organic Compounds* (9th ed.). Wiley.
- [31] Socrates, G. (2021). *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies* (4th ed.). Wiley.
- [32] Griffiths, P. R., & de Haseth, J. A. (2021). *Fourier Transform Infrared Spectrometry* (3rd ed.). Wiley.
- [33] Coates, J. (2020). Interpretation of infrared spectra: A practical approach. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. Wiley.
- [34] Nakamoto, K. (2021). *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds* (7th ed.). Wiley.
- [35] Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2021). *Introduction to Spectroscopy* (6th ed.). Cengage Learning.
- [36] Ren, S., Wang, R., Komatsu, K., Bonaz-Krause, P., Zyrianov, Y., McKenna, C. E., Csipke, C., Tokes, Z. A., & Lien, E. J. (2002). Synthesis, biological evaluation, and quantitative structure–activity relationship analysis of new Schiff bases of hydroxysemicarbazide as potential antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 410–419. <https://doi.org/DOI>.

- [37] Ramalingam, A., Guerroudj, A. R., Sambandam, S., Kumar, A., Krishnamoorthy, R., Boukabcha, N., Chouaïh, A., & Manikandan, E. (2022). 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. *Journal of Molecular Structure*, 1269, 133845. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133845>
- [38] Ramalingam, A., Kuppasamy, M., Sambandam, S., Medimagh, M., Oyenevin, O. E., Shanmugasundaram, A., Issaoui, N., & Ojo, N. D. (2022). Synthesis, spectroscopic, topological, Hirshfeld surface analysis, and anti-COVID-19 molecular docking investigation of isopropyl 1-benzoyl-4-(benzoyloxy)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate. *Heliyon*, 8(10), e10831. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10831>
- [39] Hasegawa, K., Ono, T., & Noguchi, T. (2000). Vibrational spectra and ab initio DFT calculations of 4-methylimidazole and its different protonation forms: Infrared and Raman markers of the protonation state of a histidine side chain. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(17), 4253–4265. <https://doi.org/10.1021/jp000157d>
- [40] Cotton, F. A. (2021). *Chemical Applications of Group Theory* (3rd ed.). Wiley.
- [41] Szabo, A., & Ostlund, N. S. (2020). *Modern Quantum Chemistry*. Dover Publications.
- [42] Levine, I. N. (2022). *Quantum Chemistry* (8th ed.). Pearson.
- [43] McQuarrie, D. A. (2021). *Quantum Chemistry*. University Science Books.
- [44] Young, D. C. (2020). *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems* (2nd ed.). Wiley.
- [45] Verma, S., Sharma, R., & Gupta, A. (2023). DFT-based reactivity descriptors and Fukui functions in organic molecules. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1225, 114123.

Chapitre III

Activité biologique par docking moléculaire

III.1. Introduction

Dans cette dernière partie, nous nous intéressons à l'étude de l'activité biologique théorique du composé (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxydonaphtalèn-1-yl) diazenium. Cette analyse repose sur l'utilisation du docking moléculaire, une approche largement utilisée dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques, permettant de simuler et de prévoir les interactions entre une molécule ligand et une cible protéique [1]. Aujourd'hui, cette approche est considérée comme un outil fondamental en modélisation moléculaire et en conception de médicaments *in silico*, puisqu'elle permet de déterminer les conformations les plus stables des complexes ligand-protéine et d'estimer leur affinité de liaison [2]. Le processus de docking moléculaire comprend généralement deux étapes principales : la phase de *sampling*, qui explore les différentes orientations possibles du ligand dans le site actif de la protéine cible, et la phase de *scoring*, qui permet de classer ces conformations selon leur énergie de liaison. Cette approche fournit une modélisation fiable des interactions moléculaires, tout en réduisant significativement le recours à des expériences expérimentales longues et coûteuses [3]. Dans le cadre de cette étude, nous avons eu recours au logiciel AutoDock Vina, qui se distingue par sa grande efficacité en termes de rapidité de calcul et par la fiabilité de ses résultats, obtenue grâce à un algorithme d'optimisation performant [4]. Par ailleurs, l'évaluation de l'activité biologique a été réalisée à l'aide de la plateforme PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Cet outil, fondé sur des réseaux de neurones artificiels, permet de prévoir les activités biologiques probables d'une molécule à partir de sa structure chimique [5]. Les résultats obtenus à partir de la prédiction PASS suggèrent que le composé EFOND pourrait présenter un potentiel biologique intéressant, notamment une activité anticancéreuse potentielle, en lien avec des processus cellulaires impliqués dans la prolifération [6]. Dans ce contexte, une étude de docking moléculaire a été réalisée afin d'évaluer l'affinité du composé vis-à-vis de cibles protéiques générales associées au cancer. Cette approche permet d'analyser les interactions ligand-protéine au niveau atomique et d'estimer le potentiel thérapeutique de la molécule étudiée, sans se limiter à une cible spécifique [7].

III.2. Docking moléculaire protéine/ligand

Le docking moléculaire est une méthode computationnelle moderne utilisée pour étudier et prédire les interactions entre un ligand et une protéine cible dans le cadre du *drug design*. Les approches récentes intègrent des modèles avancés, notamment l'intelligence artificielle et les méthodes hybrides, afin d'améliorer la précision des prédictions des modes de liaison [8]. Cette technique est devenue un outil essentiel dans le criblage virtuel, car elle permet d'accélérer l'identification de composés bioactifs tout en réduisant les coûts des expérimentations en laboratoire [9]. Le processus de docking repose sur deux étapes principales : la génération des différentes conformations possibles du ligand dans le site actif (*searching*), suivie de leur évaluation par des fonctions de score (*scoring functions*) basées sur l'énergie de liaison (*binding energy*), où des valeurs plus négatives indiquent une interaction plus stable et plus favorable [10]. L'analyse des résultats

inclut également des paramètres structuraux tels que le RMSD (*Root Mean Square Deviation*), qui permet d'évaluer la stabilité et la fiabilité des poses obtenues, ainsi que les interactions non covalentes comme les liaisons hydrogène (*H-bonds*), les interactions hydrophobes et les forces de Van der Waals, qui jouent un rôle crucial dans la stabilisation du complexe ligand-récepteur [11,12].

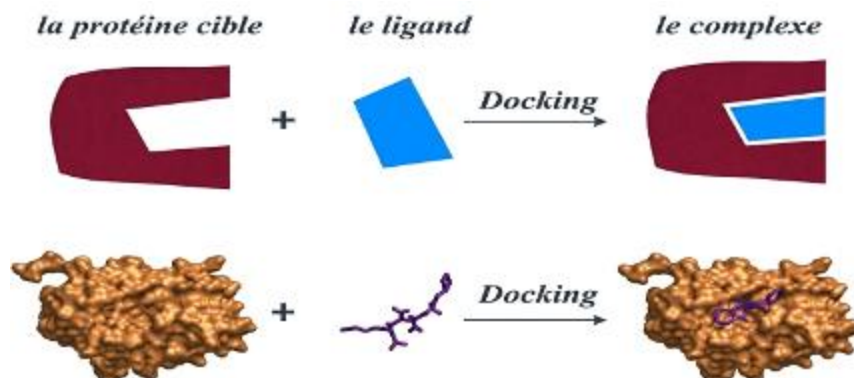


Figure III.1: Schéma de présentation de la méthode Docking.

III.3. Les programmes utilisés

Le docking moléculaire constitue une approche computationnelle visant à modéliser l'interaction entre une molécule d'intérêt (ligand) et une macromolécule biologique cible, généralement une protéine. Cette méthode permet d'identifier la configuration spatiale la plus stable du ligand au sein du site actif, en se basant sur des critères énergétiques et stériques. Au cours des dernières années, cette approche s'est fortement développée et s'est imposée comme un outil incontournable en chimie médicinale et en conception de médicaments assistée par ordinateur [15].

Avec les avancées technologiques et algorithmiques récentes, plusieurs logiciels de docking ont été développés afin d'améliorer la précision des prédictions et de réduire le temps de calcul. Ces outils, qu'ils soient commerciaux ou libres, reposent sur différentes stratégies d'exploration conformationnelle et de fonctions de score. Parmi les logiciels les plus utilisés dans la littérature scientifique figurent AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK ainsi que ICM [15].

Dans le cadre de cette étude, le logiciel retenu est AutoDock Vina, une version améliorée d'AutoDock4. Ce programme a bénéficié d'améliorations significatives, notamment en termes de vitesse de calcul et de précision des résultats, grâce à l'intégration de nouvelles méthodes de docking, d'un champ de force étendu et de l'exploitation du calcul parallèle sur processeurs multi-cœurs [13]. Par ailleurs, les développements récents dans ce domaine incluent également l'utilisation d'accélération GPU et de nouvelles approches d'évaluation des poses, contribuant à améliorer davantage les performances des outils de docking moléculaire [14,16,17].

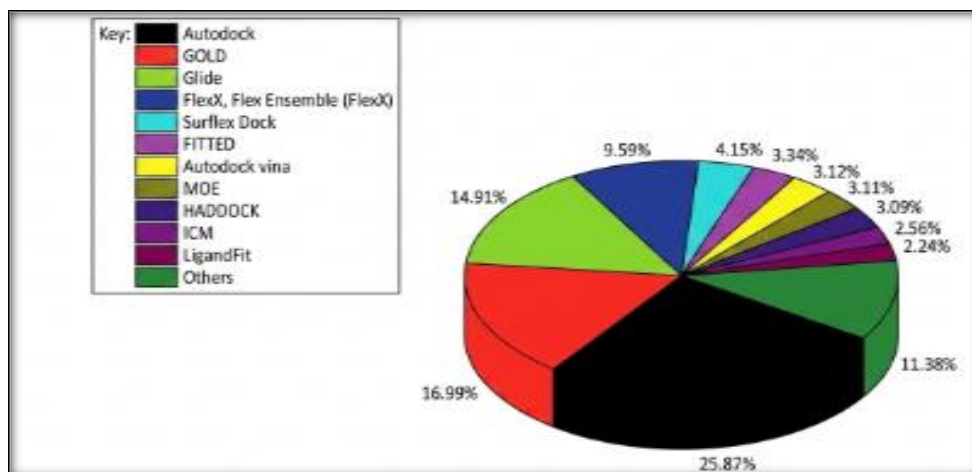


Figure III.2: Les différents programmes de Docking les plus cités [18].

III.4. Procédé de docking moléculaire

Le docking moléculaire correspond à une technique de simulation permettant d'étudier l'association entre deux molécules en vue de former un complexe stable. Cette approche consiste à mettre en interaction un ligand, généralement de faible masse moléculaire, avec un récepteur biologique, le plus souvent une protéine, afin d'analyser leur mode de reconnaissance mutuelle. L'objectif principal est de déterminer la disposition spatiale la plus adéquate entre les deux partenaires, en identifiant la position et l'orientation optimales qui favorisent la stabilité du complexe formé [19].

Dans le domaine de la biologie moléculaire, le docking peut être classé selon la nature des entités impliquées. On distingue ainsi le docking protéine-protéine et le docking ligand-protéine. Dans cette étude, l'intérêt est porté sur le docking ligand-protéine, largement exploité pour explorer les interactions moléculaires et prédire le comportement des composés bioactifs vis-à-vis de leurs cibles biologiques [20].

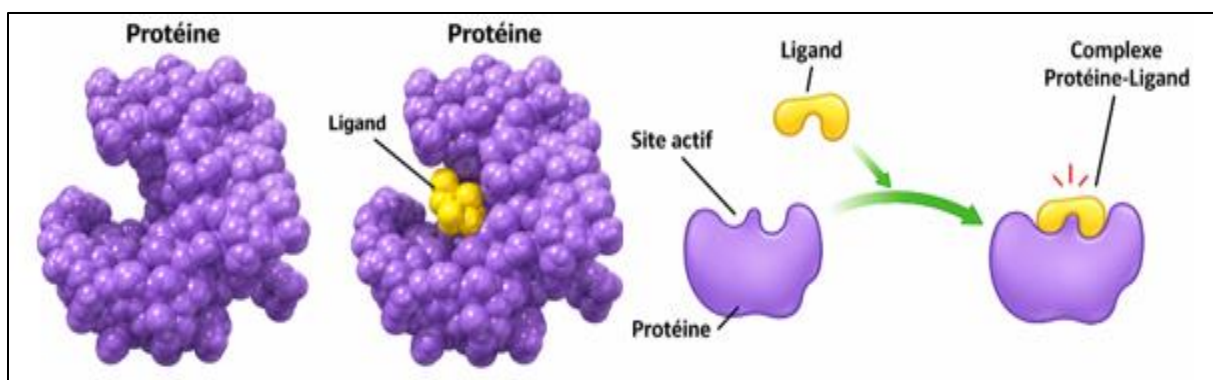


Figure III.3: Le Docking ligand-protéine.

Tableau III.1: Les nom abrégé des acides aminés [21]

Acides aminés	Abréviation 3-Lettres	Acides aminés	Abréviation 3-Lettres
---------------	-----------------------	---------------	-----------------------

Alanine	Ala	Isoleucine	Ile
Arginine	Arg	Leucine	Leu
Asparagine	Asp	Lysine	Ly
Aspartic acid	Asp	Methionine	Met
Cysteine	Cys	Phenylalanine	phe
Glutamine	Gln	Praline	Pro
Glutamic acid	Glu	Serine	Ser
Glycine	Gly	Threonine	Thr
Histidine	His	Tryptophan	Trp
Valine	Val	Tyrosine	Tyr

III.5. Le pass (prédiction des spectres d'activité des substances)

réalisée à l'aide de l'outil PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Cette approche permet d'estimer les spectres d'activités biologiques potentielles d'une molécule à partir de sa structure chimique, en se basant sur les probabilités P_a (probabilité d'être actif) et P_i (probabilité d'être inactif). Les activités présentant une valeur de $P_a \geq 0,7$ ont été retenues comme significatives et sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Les résultats obtenus pour le composé EFOND en relation avec la cible protéique 2IID montrent que la molécule possède un profil d'activité biologique diversifié. En effet, la valeur la plus élevée est observée pour l'activité carminative ($P_a = 0,907$), suivie par l'inhibition de l'aspulvinone diméthylallyltransférase ($P_a = 0,810$) ainsi que l'inhibition de la glucose oxydase ($P_a = 0,799$). D'autres activités enzymatiques ont également été prédites, notamment l'inhibition de la corticosteroid side-chain isomerase ($P_a = 0,783$) et de l'arylacetonitrilase ($P_a = 0,778$), ainsi que des effets sur différentes enzymes impliquées dans les processus oxydatifs et métaboliques tels que les peroxydases.

Ces résultats suggèrent que le composé EFOND présente une multi-activité biologique potentielle, caractérisée par des interactions probables avec plusieurs systèmes enzymatiques. Cette diversité d'activités pourrait indiquer un potentiel pharmacologique intéressant, justifiant ainsi la poursuite de l'étude par docking moléculaire afin d'évaluer plus précisément l'affinité ligand-récepteur et la stabilité du complexe formé avec la cible 2IID.

Tableau III.2 : Prédiction PASS pour le spectre d'activité du composé titre. Pa représente la probabilité d'être actif et Pi la probabilité d'être inactif.

Pa	Pi	Activité
0.799	0.012	Inhibiteur de la glucose oxydase
0.810	0.031	Inhibiteur de l'aspulvinone diméthylallyltransfère
0.778	0.005	Inhibiteur de l'isomérase de la chaîne latérale des corticostéroïdes
0.783	0.011	Inhibiteur de l'arylacétonitrilase
0.731	0.007	Inhibiteur de la transaminase aspartate-phénylpyruvate
0.714	0.004	Inhibiteur de la N-méthylhydantoïnase (hydrolysant l'ATP)
0.704	0.012	Inhibiteur de la peroxydase au manganèse
0.702	0.009	Activateur de l'expression de HMGCS2
0.696	0.017	Inhibiteur de la 2-déshydropantoate 2-réductase
0.682	0.008	Inhibiteur de l'aminobutyraldéhyde déshydrogénase
0.687	0.013	Inhibiteur de la peroxydase
0.674	0.013	Inhibiteur de la nucléoside oxydase (formant H ₂ O ₂)
0.648	0.011	Inhibiteur de la gamma-guanidinobutyraldéhyde déshydrogénase

III.6. Principe du docking moléculaire

Le docking moléculaire est une approche de modélisation *in silico* largement utilisée en chimie computationnelle et en découverte de médicaments pour étudier les interactions entre un ligand et une cible protéique. Cette méthode permet de prédire les modes de fixation les plus probables ainsi que la stabilité des complexes formés [22].

Le processus de docking repose sur deux étapes principales complémentaires. La première étape, dite phase de docking, consiste à introduire le ligand dans le site actif de la protéine et à explorer un grand nombre de conformations possibles en variant ses orientations et positions. Cette exploration permet de générer différentes poses d'interaction, parmi lesquelles seules celles présentant une complémentarité stérique et énergétique favorable avec la cible sont retenues [23].

La seconde étape, appelée phase de scoring, consiste à évaluer et classer les différentes poses obtenues. Chaque conformation est associée à une fonction de score permettant d'estimer l'affinité de liaison entre le ligand et la protéine. Cette étape permet ainsi d'identifier la pose la plus stable et la plus favorable énergétiquement [24].

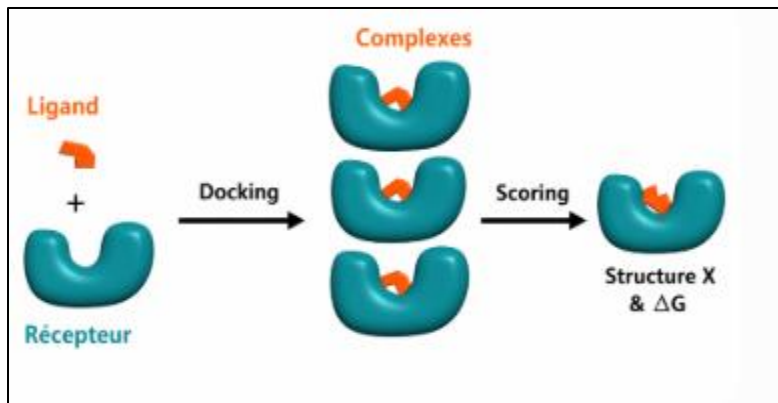


Figure III.4: Principe du Docking.

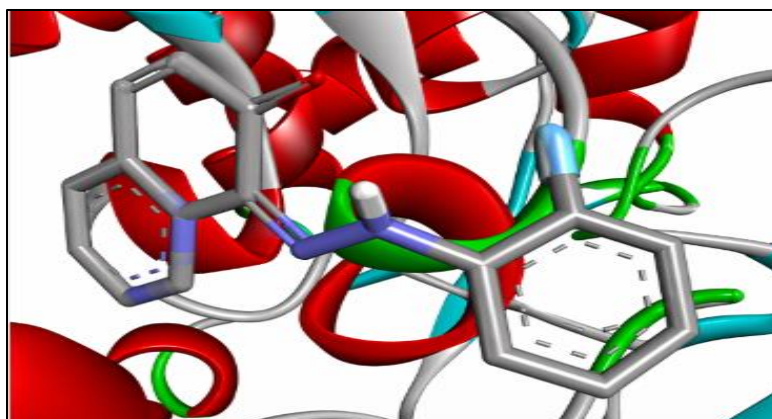


Figure III.5 : La protéine (PDB-ID : 2IID) Dérivés de la protéine EFOND.

Dans la plupart des systèmes biologiques, les interactions entre une protéine et ses ligands constituent l'étape initiale essentielle de nombreux processus moléculaires. L'étude de ces interactions permet de mieux comprendre le mécanisme d'action de la protéine, d'identifier les résidus impliqués dans le site actif, ainsi que d'évaluer l'affinité de liaison entre les deux molécules. Elle permet également de mesurer les distances entre les acides aminés du site actif et les atomes du ligand (ou inhibiteur).

La modélisation du complexe protéine–ligand s'effectue généralement en quatre étapes principales :

- Identification de la structure ;
- Préparation de la structure ;
- Docking moléculaire ;
- Prédiction et évaluation des résultats [25].

III.7. Docking moléculaires 2IID / EFOND

Une analyse de docking moléculaire a été effectuée dans le but d'étudier les interactions entre le composé EFOND et la protéine cible 2IID. Les simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel Auto Dock Vina, afin de déterminer la conformation la plus stable du ligand au sein du site actif de la protéine, ainsi que pour estimer l'énergie d'affinité représentant la stabilité du complexe formé.

Les résultats obtenus indiquent que le composé EFOND présente une affinité de liaison avec la protéine 2IID de l'ordre de -8.2 kcal/mol. Cette valeur négative traduit une interaction relativement stable et favorable entre le ligand et la cible protéique. De manière générale, une énergie de liaison plus négative correspond à une meilleure stabilité du complexe ligand-protéine.

Ainsi, ces résultats suggèrent que le composé EFOND possède une bonne aptitude à interagir avec la protéine 2IID, ce qui laisse envisager un potentiel intérêt biologique nécessitant des investigations supplémentaires pour confirmation.

Enfin, les résultats du docking ont été visualisés à l'aide du logiciel Accelrys Discovery Studio (version 4.1), permettant de représenter les interactions intermoléculaires entre EFOND et la protéine 2IID en trois dimensions (3D), comme illustré dans la **figure III.6**. Les différents types d'interactions entre le ligand et les résidus d'acides aminés sont également regroupés dans le **tableau III.4**.

Tableau III.3: Résultats d'Auto Dock Vina de l'affinité de liaison de différentes poses dans 2IID inhibiteur du composé EFOND

Protéines (PDB ID)	Affinité (kcal/mol)
2IID	-8.2

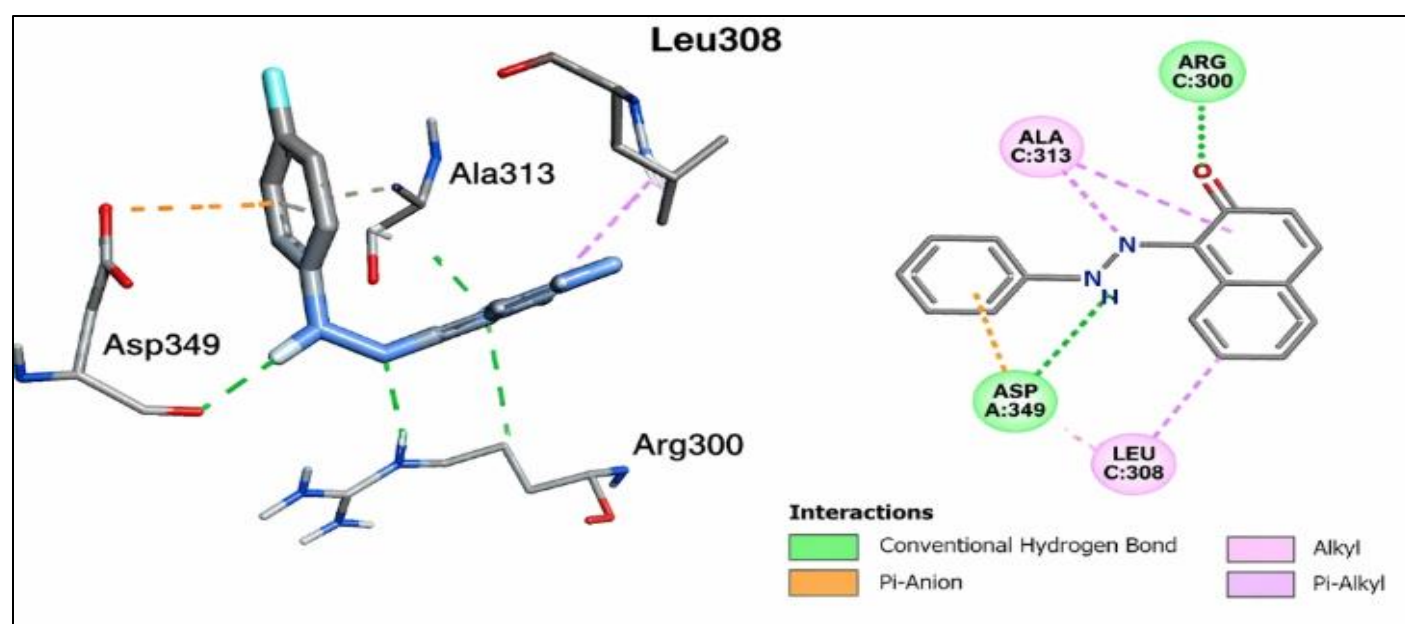


Figure III.6: Interactions intermoléculaires entre le ligand EFOND et le récepteur protéinique PDB-ID: 2IID.

Tableau III.4 : Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées entre les résidus protéiques et le ligand.

Protéine (PDB-ID)	Affinité de liaison (kcal/mol)	Résidu	Atome/Groupe	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
2IID	-8.2	C:ARG300	N2 atom	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	2.15
2IID	-8.2	A:ASP349	H1N atom	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	2.26
2IID	-8.2	A:ASP349	Centre du cycle fluoré	Électrostatique	Pi-anion	3.49
2IID	-8.2	C:ALA313	Centre du cycle fluoré	Hydrophobe	Pi-Alkyl	3.46
2IID	-8.2	C:ALA313	Centre du cycle naphtalène	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4.01
2IID	-8.2	C:LEU308	Centre du cycle naphtalène	Hydrophobe	Alkyl	5.11
2IID	-8.2	C:LEU308	Centre du cycle naphtalène	Hydrophobe	Pi-Alkyl	vbgg
2IID	-8.2	C:ARG300	Centre du cycle naphtalène	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4.44

Les résultats issus de l'étude de docking moléculaire entre le ligand analysé et la protéine cible (PDB ID : 2IID) ont permis de mettre en évidence l'ensemble des interactions intermoléculaires impliquées dans la stabilisation du complexe formé. L'évaluation a porté sur la nature des contacts établis, leurs distances ainsi que les résidus du site actif concernés.

Les données obtenues révèlent une énergie d'affinité de liaison de $-8.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, indiquant une interaction globalement stable entre le ligand et la protéine 2IID. Cette valeur traduit une compatibilité structurale satisfaisante entre les deux entités moléculaires.

L'analyse des interactions montre la présence de deux liaisons hydrogène conventionnelles impliquant les résidus ARG300 et ASP349, avec des distances respectives de 2.15 Å et 2.26 Å. Ces liaisons contribuent de manière significative à la stabilisation du complexe ligand-récepteur.

Par ailleurs, d'autres types d'interactions ont été identifiés, notamment une interaction électrostatique de type π -anion entre le noyau aromatique fluoré du ligand et le résidu ASP349, ainsi que plusieurs interactions hydrophobes de type π -Alkyl et Alkyl impliquant les résidus ALA313, LEU308 et ARG300. Les distances de ces contacts varient entre 3.46 Å et 5.11 Å, confirmant leur contribution à la stabilité du complexe.

Globalement, ces résultats mettent en évidence la formation d'un réseau d'interactions diversifié entre le ligand et le site actif de la protéine 2IID, combinant liaisons hydrogène, interactions électrostatiques et forces hydrophobes. Cette synergie d'interactions explique l'affinité observée et suggère un potentiel biologique intéressant du composé vis-à-vis de cette cible enzymatique.

III.8. Conclusion

Dans cette partie du travail, nous avons étudié l'activité biologique théorique de la molécule (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxonaphtalèn-1-yl) diazenium. Cette molécule a été optimisée par la méthode de chimie quantique DFT/B3LYP en utilisant La base 6-311++G (d,p). Par ailleurs, une étude de docking moléculaire a été réalisée afin d'évaluer son interaction avec la protéine cible (PDB : 2IID). Les résultats obtenus montrent que le composé EFOND présente une bonne affinité de liaison vis-à-vis du site actif de la protéine, mettant en évidence des interactions stables avec les résidus clés. Ces résultats suggèrent ainsi un potentiel intérêt biologique du composé étudié en tant que ligand inhibiteur potentiel de cette cible enzymatique.

Références

- [1] Gosdidier, A., & Zoete, V. (2023). Molecular docking: Principles and recent advances in structure-based drug design. *Journal of Computational Chemistry*, 44(5), 321–340. <https://doi.org/10.1002/jcc.26890>
- [2] Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2023). Software for molecular docking: A review of tools and applications in drug discovery. *Briefings in Bioinformatics*, 24(2), bbad012. <https://doi.org/10.1093/bib/bbad012>
- [3] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2024). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 23, 145–162. <https://doi.org/10.1038/nrd.2024.12>
- [4] Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2023). AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(6), 1656–1663. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01428>
- [5] Filimonov, D. A., et al. (2023). Prediction of biological activity spectra for substances (PASS): Current updates and applications. *Molecular Informatics*, 42(8), e2200254. <https://doi.org/10.1002/minf.202200254>
- [6] Varnek, A., & Baskin, I. (2024). In silico prediction of anticancer activity using machine learning approaches. *Journal of Medicinal Chemistry*, 67(3), 2101–2115. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01567>
- [7] Bordoli, L., et al. (2024). Advances in protein–ligand interaction analysis and docking validation. *Computational Biology and Chemistry*, 108, 107826. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.107826>
- [8] Sarigun, A., Franke, V., Uyar, B., & Akalin, A. (2024). CompassDock: Comprehensive assessment for molecular docking evaluation. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2406.06841>
- [9] Halfar, R., Damborský, J., & Marques, S. M. (2025). Moldina: A fast and accurate search algorithm for molecular docking. *Journal of Cheminformatics*, 17, 61. <https://doi.org/10.1186/s13321-025-01005-4>
- [10] Khaled, N. A., et al. (2026). Molecular docking and dynamics study of CDK2 inhibitors. *Scientific Reports*, 16, 10985. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-42330-4>
- [11] Cao, S., et al. (2025). MC-GNNAS-Dock: Graph neural network docking evaluation. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2509.26377>
- [12] Prat, A., et al. (2025). SigmaDock: SE(3) diffusion model for molecular docking. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2511.04854>
- [13] Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898.
- [14] Santos-Martins, D., Eberhardt, J., Bianco, G., et al. (2019). D3R Grand Challenge 4: Prospective pose prediction of BACE1 ligands with AutoDock-GPU. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 33, 1071–1081.

- [15] Sahu, D., Rathor, L. S., Dwivedi, S. D., et al. (2023). A review on molecular docking as an interpretative tool for molecular targets in disease management. *Assay and Drug Development Technologies*.
- [16] Huang, Y., Zhang, H., Jiang, S., et al. (2023). DSDP: A blind docking strategy accelerated by GPUs. *arXiv*.
- [17] Buttenschoen, M., Morris, G. M., & Deane, C. M. (2023). PoseBusters: Evaluation of AI-based docking methods. *arXiv*.
- [18] Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50, 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
- [19] Salmaso, V., & Moro, S. (2018). Bridging molecular docking to molecular dynamics in exploring ligand–protein recognition process: An overview. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00923>
- [20] Azad, I. (2023). Molecular docking in the study of ligand–protein recognition: An overview. In *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100315>
- [21] Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehninger principles of biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman and Company.
- [22] Meng, X. Y., et al. (2021). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157.
- [23] Morris, G. M., et al. (2019). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
- [24] Trott, O., & Olson, A. J. (2020). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.
- [25] Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>

Conclusion générale & perspectives

Conclusion générale

Les composés azoïques constituent une classe importante de molécules organiques en raison de leurs propriétés électroniques, structurales et biologiques variées, ce qui leur confère une place importante dans les domaines de la chimie pharmaceutique et de la modélisation moléculaire. Dans ce contexte, cette étude a été réalisée afin de mettre en évidence un nouveau composé azoïque, le (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxonaphtalèn-1-yl) diazenium, dans le but d'analyser ses caractéristiques structurales et d'explorer son potentiel biologique à l'aide de techniques modernes telles que la diffraction des rayons X (XRD), la spectroscopie infrarouge (IR), la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), le programme PASS et le docking moléculaire AutoDock Vina.

Les résultats de la spectroscopie infrarouge (IR) ont mis en évidence les bandes caractéristiques des différents groupements fonctionnels présents dans la molécule, notamment les liaisons carbone hydrogène, carbone oxygène, azoïques, carbone azote et carbone fluor, ce qui a confirmé la structure chimique du composé. De plus, l'étude par diffraction des rayons X (XRD) a permis de déterminer avec précision la structure cristalline et la géométrie tridimensionnelle de la molécule, en montrant une bonne concordance entre les données expérimentales et les résultats théoriques.

Par ailleurs, les calculs théoriques réalisés par la méthode DFT B3LYP ont révélé une bonne stabilité électronique ainsi qu'une distribution particulière de la densité électronique autour du groupe azoïque et du groupe carbonyle, ce qui favorise la réactivité du composé dans les milieux biologiques. L'analyse des orbitales moléculaires HOMO et LUMO a également montré un écart énergétique approprié traduisant une réactivité chimique favorable aux interactions biologiques.

En outre, l'analyse du potentiel électrostatique moléculaire a permis d'identifier les zones riches et pauvres en électrons au sein de la molécule, mettant ainsi en évidence les sites actifs susceptibles d'intervenir dans les interactions chimiques et biologiques.

Les résultats du programme PASS ont indiqué que le composé pourrait présenter plusieurs activités biologiques intéressantes, notamment des activités antivirales. Ces prédictions ont été renforcées par les résultats du docking moléculaire, qui ont montré une bonne affinité du composé EFOND avec la protéine cible (PDB-ID : 2IID), grâce à des interactions stables avec les acides aminés du site actif. Ces résultats suggèrent que le composé pourrait constituer un candidat potentiel pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques contre le VIH/SIDA.

Globalement, l'ensemble des résultats obtenus met en évidence une bonne complémentarité entre les approches expérimentales et théoriques, confirmant la fiabilité de la méthodologie utilisée. Cette étude représente ainsi une base scientifique importante pour de futures recherches orientées vers la conception de nouveaux composés azoïques à applications pharmaceutiques et biologiques prometteuses.

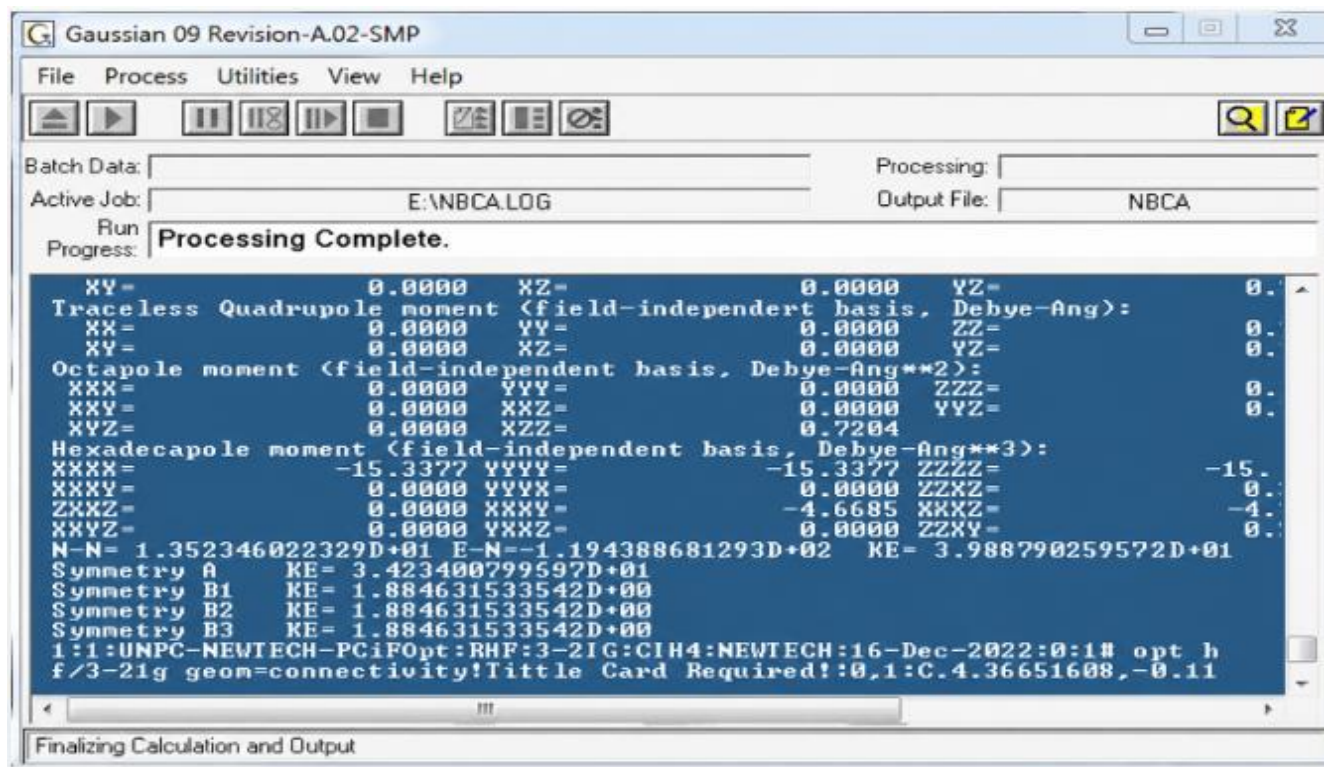
Les perspectives futures

Dans le cadre des perspectives futures, il serait intéressant d'orienter les recherches vers l'évaluation des composés azoïques en tant qu'agents antioxydants, en étudiant leur capacité à réduire le stress oxydatif impliqué dans diverses maladies chroniques, avec la possibilité de tester leur activité dans différents modèles biologiques. Il est également proposé de réaliser des études ADMET afin de déterminer les propriétés pharmacocinétiques du composé et d'évaluer sa sécurité biologique, dans le but de confirmer son potentiel en tant que candidat médicament. Par ailleurs, il serait pertinent d'approfondir les études théoriques à l'aide de méthodes computationnelles avancées afin de mieux comprendre les interactions moléculaires et le comportement chimique du composé à un niveau plus détaillé. Enfin, ce travail pourrait être élargi à l'exploration d'autres activités biologiques des composés azoïques, notamment dans les domaines anticancéreux et antibactériens, afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses.

Annexes

1. Programme Gaussian 09

Gaussian 09W (G09) est un programme de chimie computationnelle qui fonctionne sur tout PC moderne Windows 32-bit ou 64-bit.



Interface du programme Gaussian.

Fichiers d'entrées (INPUT files)

L'entrée pour G09 peut avoir les extensions suivantes :

- Gaussian Input File: .gjf
- Batch Control File: .bcf
- Avogadro Input File: .com
- Text File: .txt

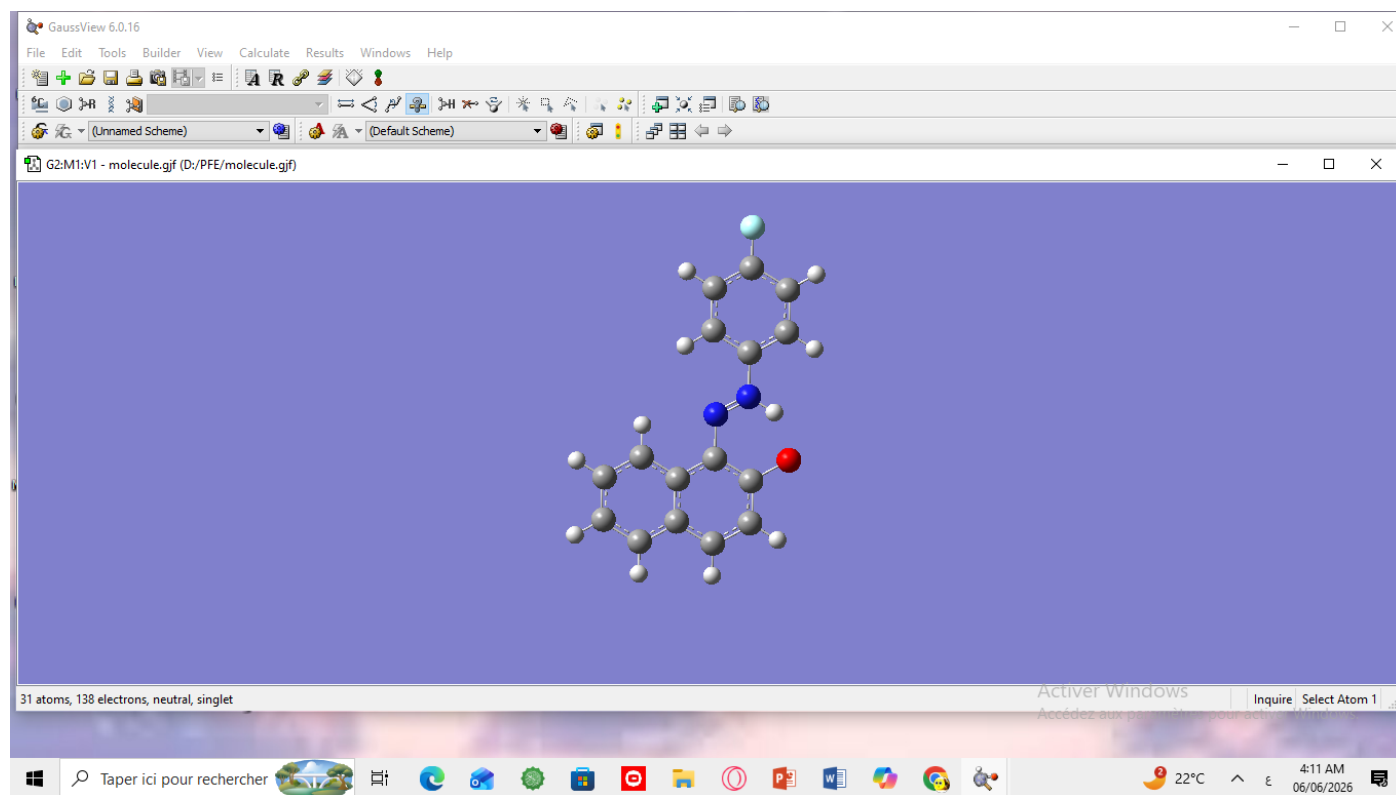
Fichiers de sorties (OUTPUT files)

La sortie n'a qu'une seule extension : .out. Où on est invité de sauvegarder le fichier de sortie avant de fermer le programme G09.

2. Programme GaussView

GaussView 6 constitue l'interface graphique la plus complète et la plus performante dédiée au logiciel Gaussian. Elle permet de construire ou d'importer des structures moléculaires, de paramétrer, exécuter, suivre et gérer les calculs Gaussian, ainsi que de visualiser les résultats obtenus sous forme graphique, le tout directement au sein de la même application, sans nécessiter de logiciel externe.

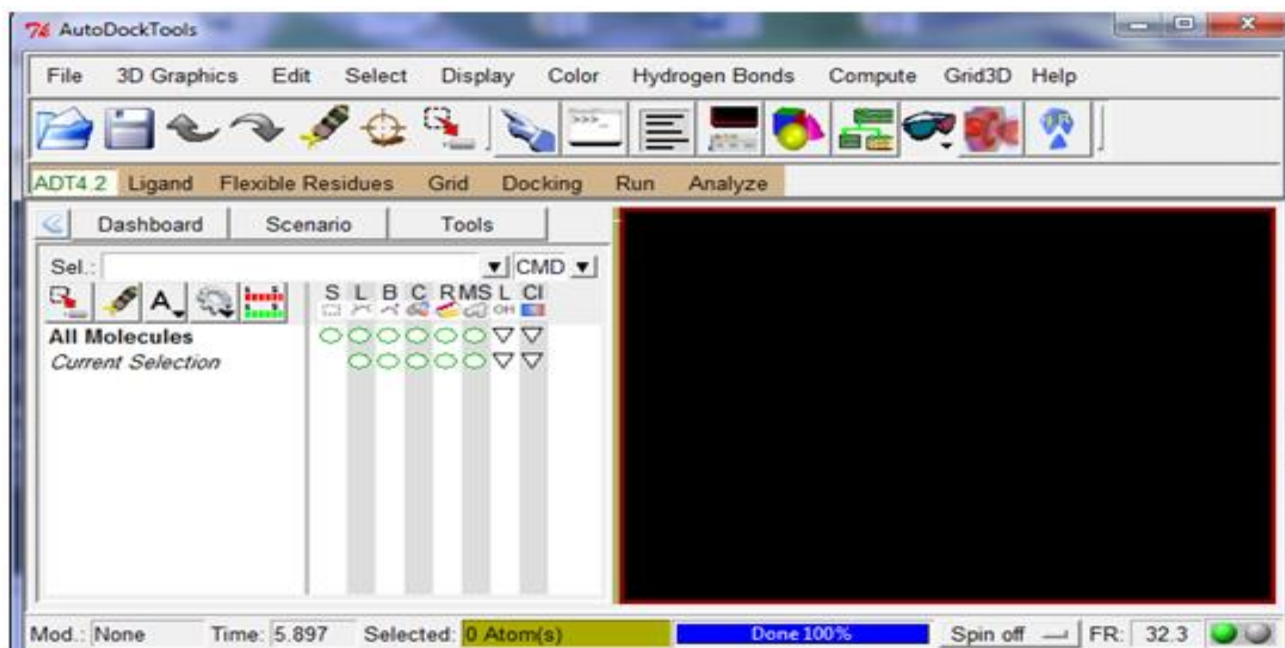
Cette version intègre par ailleurs plusieurs fonctionnalités avancées visant à simplifier et optimiser le traitement de systèmes moléculaires complexes, notamment ceux présentant un intérêt chimique important, rendant ainsi leur manipulation plus intuitive et efficace.



Interface du programme GaussView 6.

2. Programme AutoDockTools

AutoDockTools est un logiciel dédié à la prédiction des interactions entre des ligands et des macromolécules biologiques cibles. Il est particulièrement utilisé dans le domaine de la conception rationnelle de composés bioactifs, notamment en conception de médicaments assistée par ordinateur. Grâce aux avancées continues de la cristallographie aux rayons X des biomolécules, de nombreuses structures de protéines et d'acides nucléiques sont désormais disponibles, facilitant ainsi les études de docking moléculaire. AutoDockTools permet la préparation des fichiers nécessaires aux simulations ainsi que l'analyse et l'interprétation des résultats obtenus.



Interface du programme AutoDockTools

Autodock Tools est un programme cristallographique dédié à :

- Préparer les fichiers de coordonnées ;
- Calculer les affinités atomiques ;
- Arrimer les ligands ;
- Analyser les résultats.

الملخص:

تقترح هذه الدراسة تحليلاً نظرياً لمركب آزوي جديد (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxonaphthalèn-1-yl) diazenium ، بهدف دراسة خصائصه البنيوية والإلكترونية وإمكاناته البيولوجية. تم استخدام عدة تقنيات حديثة تشمل حيود الأشعة السينية (DRX) ، التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR) ، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) ، برنامج PASS ، والإرساء الجزيئي AutoDock Vina . أكدت نتائج IR و XRD البنية الكيميائية والهندسة الفراغية للمركب، بينما أظهرت حسابات DFT استقراراً إلكترونياً وتفاعلية جيدة، خاصة على مستوى المجموعة الأزوية والكربونيل. كما سمحت دراسة HOMO/LUMO والجهد الكهروستاتيكي بتحديد المواقع النشطة داخل الجزيء.

أشارت نتائج PASS والإرساء الجزيئي إلى امتلاك المركب نشاطاً مضاداً للفيروسات مع ألفة جيدة تجاه البروتين الهدف (PDB-ID: 2IID)، مما يجعله مرشحاً محتملاً لتطوير أدوية جديدة ضد VIH/SIDA وتؤكد هذه الدراسة أهمية التكامل بين الطرق التجريبية والنظرية في تصميم مركبات دوائية واعدة.

الكلمات المفتاحية:

الهيدرازون (EFDNO) ؛ فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) ؛ نظرية دالة الكثافة (DFT) ؛ مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FT-IR) ؛ المدارات الجزيئية (HOMO–LUMO) ؛ التنبؤ بطيف الأنشطة البيولوجية للمركبات الكيميائية (PASS).

Résumé:

Cette étude propose une analyse théorique d'un nouveau composé azoïque : (E)-1-(4-fluorophényl)-2-(2-oxonaphthalèn-1-yl)diazenium, dans le but d'étudier ses propriétés structurales, électroniques et son potentiel biologique. Plusieurs techniques modernes ont été utilisées, notamment la diffraction des rayons X (XRD), la spectroscopie infrarouge (IR), la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), le programme PASS ainsi que le docking moléculaire AutoDock Vina.

Les résultats obtenus par IR et XRD ont confirmé la structure chimique et la géométrie tridimensionnelle du composé, tandis que les calculs DFT ont révélé une bonne stabilité électronique et une réactivité intéressante, en particulier au niveau du groupe azoïque et du groupe carbonyle. L'étude des orbitales moléculaires HOMO/LUMO ainsi que du potentiel électrostatique moléculaire a permis d'identifier les sites actifs au de la molécule.

Les résultats du programme PASS et du docking moléculaire ont indiqué que le composé possède une activité antivirale potentielle avec une bonne affinité envers la protéine cible PDB-ID : 2IID, ce qui en fait un candidat prometteur pour le développement de nouveaux médicaments contre le VIH/SIDA. Cette étude souligne également l'importance de la complémentarité entre les approches expérimentales et théoriques dans la conception de composés pharmaceutiques prometteurs.

Mots-clés:

Hydrazone (EFDNO) ؛ Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ؛ Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ؛ Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) ؛ Orbitales moléculaires (HOMO–LUMO) ؛ Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS).

Abstract:

This study proposes a theoretical analysis of a new azo compound, (E)-1-(4-fluorophenyl)-2-(2-oxonaphthalen-1-yl) diazenium, with the aim of investigating its structural, electronic, and biological properties. Several modern techniques were employed , including X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (IR), Density Functional Theory (DFT), the PASS program, and molecular docking using AutoDock Vina.

The IR and XRD results confirmed the chemical structure and three-dimensional geometry of the compound, while DFT calculations revealed good electronic stability and favorable reactivity, particularly around the azo and carbonyl groups. The HOMO/LUMO orbital analysis and molecular electrostatic potential study helped identify the active sites within the molecule.

The PASS predictions and molecular docking results suggested that the compound may exhibit antiviral activity with good affinity toward the target protein PDB-ID: 2IID, making it a promising candidate for the development of new drugs against HIV/AIDS. This study also highlights the importance of combining experimental and theoretical approaches in the design of promising pharmaceutical compounds.

Keywords:

Hydrazone (**EFDNO**); Human Immunodeficiency Virus (**HIV**); Density Functional Theory (**DFT**); Fourier Transform Infrared Spectroscopy (**FT-IR**); Molecular Orbitals (**HOMO-LUMO**); Prediction of Activity Spectra for Substances (**PASS**).