

Résumé

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

Ce travail est une étude systématique portant sur des produits organiques à intérêt biologique substitués par des méthyles et des halogènes.

Dans cette thèse il est présenté quelques rappels théoriques relatifs à la détermination de structures cristallines à partir des rayons X ainsi que des notions théoriques sur la spectroscopie optique.

Aussi il est présentée une bibliographie concernant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisé lors de notre travail ainsi que sur les différentes représentations des surfaces Hirshfeld qui ont permis d'identifier l'ensemble des contacts intermoléculaires ayant lieu au sein de ces cristaux.

Finalement, on a cité quelques méthodes de caractérisation biologique telles que les expériences in-vitro et le calcul de dynamique moléculaire de l'amarrage.

Dans notre travail, il est présenté respectivement la synthèse et les résultats cristallographiques expérimentaux de la diffraction des rayons X relatifs à la résolution de la structure des deux produits : N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one à la température ambiante ainsi qu'une étude de spectroscopie IR et Raman. Toutes les interactions intermoléculaires présentes dans ces composés ont été élucidées et étudiées en établissant des surfaces Hirshfeld.

Parallèlement à l'étude expérimentale, nous avons fait une étude de simulation en s'aidant des codes Gaussian 09 et le VASP pour exécuter les calculs de la DFT.

Les résultats obtenus à partir des calculs de la chimie quantique en utilisant la théorie de la fonctionnelle ont fait l'objet d'une comparaison avec l'expérience. Cette comparaison concerne les paramètres structuraux extraits de la diffraction des rayons X et la spectroscopie infrarouge (IR) et Raman.

Les applications de nos structures dans le domaine médicale a conduit à des investigations pour ne citer que l'oxydation par des méthodes expérimentales et théoriques.

Dans cette thèse, il est présenté la synthèse et l'analyse structurale par la diffraction des rayons X de N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-yl) Methyl) Acetamide ($C_{19}H_{16}NClO_2$) et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one ($C_{11}H_9ON_3$) à la température ambiante qui cristallisent respectivement dans les groupes d'espace $P 2_1/n$ avec quatre molécules par maille et $C2/c$ avec $Z=8$.

Grâce au programme Crystal Explorer, nous avons analysé la surface de Hirshfeld, et nous avons pu comprendre l'empilement cristallin et identifié les interactions intermoléculaires qui assurent la cohésion dans les cristaux étudiés.

Les calculs de conformations moléculaires sur le N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-yl) Methyl) Acetamide (CHMA), ont été faits à partir de la fonctionnelle hybride B3LYP avec le jeu des deux bases 6-311G et DGDZVP, qui ont conduit à des conformations de symétrie $C1$ avec des énergies de formation minimales voisines. Nous avons retenu dans la suite dans nos calculs, la fonctionnelle B3LYP avec la base DGDZVP, où l'énergie de formation est minimale (-38071,881731 eV) et les accords R^2 de confiance (paramètres géométriques) sont meilleurs dans les angles et longueurs de liaison.

Concernant le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one les calculs de conformation moléculaires ont aussi été faits à partir de la fonctionnelle B3LYP avec le jeu des bases 6-311G et DGTZVP, qui ont conduit à des conformations de symétrie $C1$ et Cs avec des énergies de formation minimales voisines. En se basant sur les résultats des énergies de formation fournis, on a déduit que la conformation la plus stable du (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one et celle qui a donné une valeur d'énergie minimale égale à -19185.027675 eV, une faible polarité égale à 8.4928 Debye, une symétrie Cs et un très bon accord R^2 (des angles et des liaisons) avec l'expérimentale correspond à la base DGTZVP avec la fonctionnelle B3LYP.

La conformation moléculaire du CHMA et (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol-5(4H) -one a été déterminée également par le code de calcul théorique VASP (Vienne Ab initio Simulation Package), où cette fois la périodicité du cristal est prise en compte. Après optimisation géométrique les résultats trouvés donnent des longueurs et angles de liaison très proches de l'expérience.

Les résultats de calcul des fréquences théoriques obtenues à partir de la chimie quantique (DFT) sont comparés aux résultats expérimentaux spectroscopiques infrarouges et Raman.

Les calculs théoriques de spectroscopie ont aidé à l'identification des différents modes de vibration de la molécule.

Les investigations sur les applications du N-((4-Chlorophenyl) (2-Hydroxynaphtalen-1-YL) Methyl) Acetamide et le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one nous ont guidées à réaliser des expériences in-vitro concernant la propriété antioxydante suivi par le calcul de l'amarrage moléculaire (molecular docking).

Le CHMA a montré après les analyses DPPH, ABTS, le dosage phénanthroline et CUPRAC qu'il possède une propriété antioxydante. Ce résultat est confirmé par le calcul d'amarrage moléculaire qui élucide des différentes interactions entre molécule et la protéine.

L'amarrage moléculaire de le (Z)-4-(4-hydroxybenzylidene) -3-methylisoxazol- 5(4H) -one avec l'agent DPPH a conduit à une conformation moléculaire qui présente une énergie de formation $\Delta G = -8$ Kcal/mol et une constante inhibitrice $K_i = 1.36$ μ M. Ce résultat confirme que la structure de $C_{11}H_9O_3N$ présente un très bon résultat contre le teste DPPH de la propriété antioxydante.

Comme perspectives : des mesures à basses températures sur ces produits et des produits isotypes à partir de la diffraction des neutrons sont nécessaires pour mieux statuer sur le comportement du radical méthyle.

Des mesures de l'activité biologiques sur des produits isotypes pour rechercher d'autres propriétés (anti oxydantes, Alzheimer, dialectologiques...)