

Résumé

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

La cristallographie est la partie de la science qui permet d'accéder aux parties les plus intimes de la matière. Au sens large, elle étudie la formation, la croissance, la forme extérieure, la structure interne, et les propriétés physiques de la matière cristallisée. Elle s'appuie sur le phénomène physique de diffraction des ondes électromagnétiques (rayons X), des neutrons ou des électrons. Dans ce travail il sera présenté une étude cristallographique, spectroscopique et des résultats des activités biologiques de produits de la famille des isoxazoles. Ces produits organiques sont à la base des molécules biologiquement actives de nature naturelle ou synthétique. Les activités biologiques de ces produits sont avérées depuis longtemps.

Les travaux de recherche de cette thèse sont basés sur la synthèse et l'analyse structurale des produits organiques de la famille des dérivés qui comportent deux cycles benzéniques et isoxazole qui ont intérêt d'un point de vue biologique.

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

En parallèle une étude théorique a été entreprise en employant les méthodes de la théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) pour déterminer la conformation moléculaire et puis faire une étude spectroscopique des composés le (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) -3-phenylisoxazol-5(4H) -one et le (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene) isoxazol-5(4H) -one.

Une des techniques complémentaire à l'analyse structurale est l'analyse de la surface d'Hirshfeld, qui consiste à montrer de façon détaillée les interactions intra et intermoléculaires au sein des cristaux pour avoir un aperçu sur la présence des liaisons hydrogène et des interactions intermoléculaires.

La spectroscopie utilisée est l'infrarouge qui consiste à déterminer la composition de la molécule ainsi qu'à étudier la dynamique moléculaire en mesurant les fréquences de vibration qui sont caractéristiques du mouvement de la molécule.

L'objectif principal de ce travail est de trouver les activités biologiques des deux produits étudiés. L'étude de docking moléculaire est établie sur la molécule des produits relaxée à l'aide du programme Autodock Vina.

Les résultats de l'étude expérimentale et théorique sont présentés comme suit :

Pour le composé $C_{17}H_{13}NO_3$:

L'affinement des positions atomiques et des paramètres de déplacement atomique anisotropes du $C_{17}H_{13}NO_3$ à 293 K a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré $R = 5.7\%$ et pondéré $R_w = 10.1\%$ avec une variance (facteur de Goodness) estimée à $S = 1.00$. Le composé appartient au système cristallin monoclinique et cristallise dans le groupe d'espace $C2/c$ avec huit molécules par maille.

Dans le produit $C_{17}H_{13}NO_3$, la cohésion du cristal est assurée par les forces d'interaction prépondérantes de type $C4 - H4 \dots O1$ et $C14 - H14 \dots N1$ qui présentent les plus courtes distances de contact au niveau des mêmes couches et dans l'empilement moléculaire (inter-couches) et est en partie d'origine π - π . La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg_1 et Cg_3 où les distances inter-centroïdes sont $3.7049(9)$ ° d'une chaîne et $3.9200(9)$ °.

L'analyse de la surface de Hirshfeld montre clairement les interactions intermoléculaires dans le produit $C_{17}H_{13}NO_3$ à 293K et que les contacts de type $H \dots H$, $N \dots H/H \dots N$, $H \dots O / O \dots H$, $C \dots H/H \dots C$ contribuent presque avec 86.3%, ce qui signifie que les liaisons hydrogène contribuent principalement à la cohésion cristalline dans le produit.

L'étude théorique a porté essentiellement sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisé à partir de la chaîne de programme Gaussian09. Le calcul confirme que la géométrie la plus stable est obtenue à partir de la fonctionnelle d'échange corrélation B3LYP et la base DGDZVP avec une symétrie C_1 .

A partir des résultats du docking moléculaire, le composé $C_{17}H_{13}NO_3$ présente une bonne affinité de liaison du ligand avec l'enzyme antioxydant 6m30 et l'enzyme anti-

tumorale 5TSW .Ces constatations indiquent que la molécule actuelle a une action en tant qu'agent antioxydant et anti -tumorale.

Pour le composé C₉H₇NO₂S :

L'affinement des positions atomiques et des paramètres de déplacement atomique anisotropes du C₉H₇NO₂S à 301 K a conduit aux facteurs d'accord finaux suivants $R=0.09$ et $R_w= 0.9$ et le $S= 1.07$ (facteur de Goodness). La structure moléculaire du composé C₉H₇NO₂S cristallise dans le système cristallin monoclinique avec le groupe d'espace P2₁/c avec huit molécules par maille (Z=8).

L'empilement moléculaire du composé se fait suivant l'axe cristallographique le court **b**. La cohésion structurale dans l'édifice cristallin est assurée par des liaisons de type C-H- - - O et C-H---N pour former une chaîne unidimensionnelle suivant la direction [010]. La superposition des chaînes formées est assurée par les interactions de type π - π entre les centroïdes Cg₁, Cg₂, Cg₃ et Cg₄.

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

L'attribution des différents modes de vibration de la molécule de spectre IR a montré à partir des fréquences obtenues expérimentalement et des calculs théoriques des écarts de quelques cm⁻¹.

L'étude théorique a porté essentiellement sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisé à partir de la chaîne de programme Gaussian09. Le calcul confirme que la géométrie la plus stable est obtenue à partir la fonctionnelle d'échange corrélation B3LYP et la base DGDZVP avec une symétrie C₁.

Selon les résultats du docking moléculaire du complexe C₉H₇NO₂S/6onz et C₉H₇NO₂S/4lk5, on constate que la structure de C₉H₇NO₂S a la bonne affinité de ce ligand avec les enzymes 6onz et 4lk5 et présente des propriétés antioxydantes et anti-microbiennes.

Mots clés : diffraction des rayons X, DFT, spectroscopie IR, docking, activités biologique.

Abstract

Spectroscopic and structural study of halogeno-methyl products of benzene products of biological interest.

Crystallography is the part of science that allows access to the most intimate parts of matter. In a broad sense, it studies the formation, growth, external form, internal structure, and physical properties of crystallized matter. It is based on the physical phenomenon of diffraction of electromagnetic waves (X-rays), neutrons or electrons. In this work, a crystallographic, spectroscopic study and the results of the biological activities of products from the isoxazole family will be presented. These organic products are the basis of biologically active molecules of natural or synthetic nature. The biological activities of these products have been proven for a long time.

The research work of this thesis is based on the synthesis and structural analysis of organic products of the family of derivatives which include two benzene rings and isoxazole which from a biological point of view.

The work presented in this thesis is carried out in the crystallography laboratory in collaboration with the chemistry laboratory in Constantine. The study focuses on organic molecules containing methyls, halogens and the C-H bond. In this manuscript it is presented an experimental study from the diffraction of X-rays which consists in making a structural analysis as well as in determining the crystalline structure of our compounds.

In parallel, a theoretical study was undertaken using the methods of Density Functional Theory (DFT) to determine the molecular conformation and then make a spectroscopic study of the compounds (Z)-4-(2-methoxybenzylidene) - 3-phenylisoxazol-5(4H)-one and (Z)-3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylidene)isoxazol-5(4H)-one.

Techniques complementary to structural analysis is the analysis of the Hirshfeld surface, which consists of showing in detail the intra and intermolecular interactions within the crystals to have an overview of the presence of hydrogen bonds and intermolecular interactions.

The spectroscopy used is infrared which consists in determining the composition of the molecule as well as studying the molecular dynamics by measuring the vibration frequencies which are characteristic of the movement of the molecule.

The main objective of this work is to find the biological activities of the two products studied. The molecular docking study is established on the product molecule relaxed using the Autodockvina program.

The results of the experimental and theoretical study are presented as follows:

For the compound C₁₇H₁₃NO₃:

The refinement of the atomic positions and the anisotropic atomic displacement parameters of C₁₇H₁₃NO₃ at 293 K led to unweighted reliability factors $R = 5.7\%$ and weighted $R_w = 10.1\%$ with a variance (Goodness factor) estimated at $S = 1.00$. The compound belongs to the monoclinic crystal system and crystallizes in the $C2/c$ space group with eight molecules per cell.

In the C₁₇H₁₃NO₃ product, the cohesion of the crystal is ensured by the preponderant interaction forces of the C₄ - H₄ ...O₁ and C₁₄ - H₁₄...N₁ type, which have the shortest contact distances at the level of the same layers and in the molecular stack. (inter-shells) and is partly of π - π origin. The superposition of the chains formed is ensured by the π - π type interactions between the centroids Cg₁ and Cg₃ where the inter-centroid distances are 3.7049 (9) ° of a chain and 3.9200 (9) °.

Hirshfeld surface analysis clearly shows intermolecular interactions in the C₁₇H₁₃NO₃ product at 293K shows that H...H, N...H/H...N, H...O / O...H type contacts, C...H/H...C contribute almost with 86.3%, which means that hydrogen bonds mainly contribute to crystal cohesion in the product.

The theoretical study focused mainly on the density functional theory (DFT) that we used from the Gaussian09 program chain. The calculation confirms that the most stable geometry is obtained from the correlation exchange functional B3LYP and the basis DGDZVP with C₁ symmetry.

From molecular docking results, compound C₁₇H₁₃NO₃ exhibits good ligand binding affinity with antioxidant enzyme 6m30 and anti-tumor enzyme 5TSW. These findings indicate that the present molecule has action as an antioxidant agent and anti-tumor.

For the compound C₉H₇NO₂S:

The refinement of the atomic positions and the anisotropic atomic displacement parameters of C₉H₇NO₂S at 301 K led to the following final tuning factors R=0.09 and R_w=0.9 and the S= 1.07 (Goodness factor). The molecular structure of the compound C₉H₇NO₂S crystallizes in the monoclinic crystal system with the space group P2₁/c with eight molecules per cell (Z=8).

The molecular stacking of the compound takes place along the crystallographic short axis b. The structural cohesion in the crystalline structure is ensured by C-H...O and C-H...N type bonds to form a one-dimensional chain along the [010] direction. The superposition of the chains formed is ensured by the π - π type interactions between the centroids Cg₁, Cg₂, Cg₃ and Cg₄.

The analysis of the Hirshfeld surface of the C₉H₇NO₂S product at 293 K allow to obtain the contribution of various intermolecular contacts. H...H, N...H/H...N, H...O / O...H type contacts contribute almost with 79%, which means that hydrogen bonds contribute the most to crystal cohesion in the product.

The attribution of the different modes of vibration of the IR spectrum molecule showed from the frequencies obtained experimentally and from the theoretical calculations deviations of a few cm⁻¹.

The theoretical study focused mainly on the density functional theory (DFT) that we used from the Gaussian09 program chain. The calculation confirms that the most stable geometry is obtained from the correlation exchange functional B3LYP and the basis DGDZVP with C₁ symmetry.

According to the results of molecular docking of C₉H₇NO₂S/6onz and C₉H₇NO₂S/4lk5 complex, it is found that the structure of C₉H₇NO₂S has the good affinity of this ligand with 6onz and 4lk5 enzymes and exhibits antioxidant and antimicrobial properties.

Keywords: X-ray diffraction, DFT, IR spectroscopy, docking, biological activities.

