



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences de la Matière

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine des Sciences de la Matière

Filière de Chimie

Spécialité Chimie Pharmaceutique

Présenté et soutenu par :

*Djouama Rania*

*Dernouni Khaoula*

Le : ..... / ..... / 2020

---

## *Synthèse et modélisation moléculaire de dérivés de chalcones*

---

### **Jury :**

<b>Dr. Daoud Ismaïl</b>	MCA	Université Med Khider- Biskra	Président
<b>Dr. Harkati Dalal</b>	MCA	Université Med Khider- Biskra	Rapporteuse
<b>Dr. Youcef Oum Hani</b>	MCA	Université Med Khider- Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2019/2020

# Dédicace

## À ma mère

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect et la reconnaissance que J'ai pour vous. Votre amour et votre patience m'ont accompagné chacun de mes pas. J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles. Mon admiration pour la femme si courageuse que vous êtes est sans limite.

## À mon père

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation, Je vous remercie pour votre présence et votre soutien tout au long de ma vie dans les meilleurs moments comme dans les mauvais pour devenir ce que je suis, vous étiez ma source d'inspiration

Quisse dieu, le tout puissant, te préserve, te combler de ses grâce infinies, et t'accorder sante, et longue vie et bonheur

## À mes chers frères : Oussama et Mohamed

Pour les bons moments traversés ensemble, merci d'être toujours là pour moi. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux, plein de bonheur et de succès

## À ma partenaire : Djouama Rania

Toutes ces années que nous avons passées ensemble, tout le monde Des moments vécus ensemble, pour votre amitié et votre soutien. Vous aurez toujours un Une place spéciale dans ma vie.

## À mes très chers ami(es) : Foucef Djemat, Djedi Nesrine, Khaled El Mehdi

À Toutes mes amies, et mes collègues de la promotion de master chimie pharmaceutique

À Tous mes enseignants durant les années des études.

À Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin.

*Zhaoula Dernouni*

# Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie ce thème .....*

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*A mes chères sœurs : Wissem et Shahinez ... pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*A mes chers frères : Walid, Malik et Shamseddine ... pour leur appui et leur encouragement,*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite, à ma chère binôme*

♥ Khaoula Dernouni ♥

*À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.*

*Rania Djouama*

# *Remerciements*

Ce travail a été réalisé à l'Université Mohamed Khider - Biskra, Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie Organique.

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous a donné la force et la foi et de nous a permis d'arriver à ce stade.

*A notre présidente de thème*

*Madame "Dalal Harkati"*

*Docteur à l'Université Mohamed Khider – Biskra*

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Nos remerciements les plus vifs à Monsieur *Daoud Ismail* Docteur à l'Université Mohamed Khider – Biskra pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire. C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Veuillez trouver, Monsieur, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

Nos vifs remerciements également à M<sup>lle</sup> *Youcef Oum Hani* Docteur à l'Université Mohamed Khider – Biskra pour accepter de juger notre travail. Veuillez croire, M<sup>lle</sup>, à l'assurance de notre respect et de notre reconnaissance.

Enfin, Nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# Sommaire

## Dédicace

Remerciement .....	i
Liste des tableaux .....	ii
Liste des figures .....	iv
List des schémas .....	v
Liste des abréviations .....	vii
<b>Introduction générale</b> .....	<b>2</b>
Références bibliographiques .....	4

# Sommaire

## Partie I : Etude expérimentale

### Chapitre I : Etude bibliographique sur les chalcones

1.1. Introduction .....	7
1.2. Les méthodes de synthèse de chalcone .....	8
1.2.1. La condensation de Claisen-Schmidt .....	8
1.2.2. La réaction de Friedel et Crafts .....	8
1.2.3. Couplage de Suzuki .....	9
1.2.4. Synthèse de Sonogashira .....	9
1.2.5. Réaction de carbonylation de couplage de HECK .....	10
1.2.6. Réaction de Wittig-Horner.....	10
1.3. Les activités biologiques de dérivés de la chalcone .....	11
1.3.1. Activité anticancéreuse .....	11
1.3.2. Activité anti inflammatoire .....	11
1.3.3. Activité antioxydant .....	12
1.3.4. Activité antifongique .....	12
1.3.5. Activité antibactérienne .....	12
1.3.6. Activité antipaludique .....	13
1.3.7. Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV .....	13
1.4. Les chalcones intermédiaires .....	14
1.5. Conclusion .....	15

# Sommaire

Références bibliographiques ..... 16

## Chapitre II : Stratégies de synthèse, résultats et discussion

II.1. Introduction ..... 20

II.2. La synthèse des dérivés de chalcone ..... 20

II.2.1. Mode opératoire général ..... 20

II.2.2. Synthèse du (2E)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one ..... 21

II.2.3. Synthèse du (2E)-3-[3-(tert-butoxy)-4-methoxyphényl]-  
1-phénylprop-2-én-1-one ..... 22

II.2.4. Synthèse du (2E)-3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl)-1-  
phénylprop-2-én-1-one..... 23

II.3. Résultats et discussion ..... 24

II.3.1. Mécanisme réactionnel de formation des chalcones ..... 24

II.3.2. Propriétés physico-chimiques des chalcones A, B, et C .. 26

II.3.3. Analyses spectraux ..... 27

II.3.3.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier...  
..... 27

II.3.3.2. Discussions des spectres FT-IR ..... 29

II.3.4. Résonance magnétique nucléaire ..... 29

II.4. Conclusion ..... 33

Références bibliographiques ..... 34

# Sommaire

## Partie II : Etude computationnelle

### Chapitre I : Approche de base de la QSAR (Relation Structure Activité – Quantitatives)

1.1. Introduction .....	37
1.2. Définition de SAR .....	38
1.3. Etude de la relation structure activité quantitative (QSAR) .....	38
1.3.1. Définition .....	38
1.3.2. Principe QSAR .....	39
1.3.3. Outils et techniques de QSAR .....	39
1.3.3.1. Paramètres biologiques .....	39
1.3.3.2. Descripteurs moléculaires .....	40
1.3.4. Méthodes statistiques .....	41
1.3.4.1. Définition .....	41
1.3.4.2. Régression des moindres carrés partiels .....	41
1.3.4.3. Méthode de validation .....	41
1.3.4.3.1. Validation interne .....	41
1.3.4.3.2. Validation externe .....	42
1.4. Conclusion .....	42
Références bibliographiques .....	43

# Sommaire

## Chapitre II : Etude QSAR de l'activité Antileishmanienne

II.1. Introduction .....	46
II.2. Sélection des données expérimentales .....	46
II.3. Sélection des descripteurs .....	50
II.4. Analyse de régression des moindres carrés partiels (PLS) et construction d'équation de QSAR .....	56
II.5. Validation de modèle .....	58
II.6. Prévisions de l'activité biologique .....	62
Références bibliographiques .....	63
<i>Conclusion générale</i> .....	65

# Liste des tableaux

## Partie I

### Chapitre II

<i>N° des tableaux</i>	<i>Titre des tableaux</i>	<i>Page</i>
Tableau II.1	Résultats de la caractérisation physique de composé A	25
Tableau II.2	Résultats de la caractérisation physique de composé B	25
Tableau II.3	Résultats de la caractérisation physique de composé C	25
Tableau II.4	Les bandes caractéristiques de composé A.	29

## Partie II

### Chapitre I

<i>N° des tableaux</i>	<i>Titre des tableaux</i>	<i>Page</i>
Tableau I.1	Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR	40

# Liste des tableaux

## Chapitre II

<i>N° des tableaux</i>	<i>Titre des tableaux</i>	<i>Page</i>
Tableau II.1	structures moléculaires et leurs activités Antileishmanienne	46
Tableau II.2	Descripteurs moléculaires utilisés pour construire le modèle de QSAR	51
Tableau II.3	Les descripteurs moléculaires sélectionnés.	52
Tableau II.4	Matrice de corrélation des 9 descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle QSAR (valeurs de R).	55
Tableau II.5	Descripteurs sélectionnés, leurs coefficients.	57
Tableau II.6	Ensemble de données des 14 composés du «Test set» avec leurs valeurs de cytotoxicité IC50 ( $\mu\text{M}$ ) expérimentales, calculées et leur différence.	59

# Liste des schémas

## Partie I

### Chapitre I

<i>N° des schémas</i>	<i>Titre des schémas</i>	<i>Page</i>
Schéma I.1	La réaction globale de Claisen-Schmidt	8
Schéma I.2	Synthèse de chalcones par la réaction de Friedel et Crafts	9
Schéma I.3	Exemple de deux voies de synthèse des chalcones par le couplage de Suzuki	9
Schéma I.4	Synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira	10
Schéma I.5	Synthèse de chalcone par le couplage de Heck.	10
Schéma I.6	Synthèse de chalcones par la réaction de Wittig.	11
Schéma I.7	Conversion de 2'-hydroxychalcone à différents flavonoïdes	14

### Chapitre II

<i>N° des schémas</i>	<i>Titre des schémas</i>	<i>Page</i>
Schéma II.1	Schéma réactionnelle de la synthèse de 1,3-diphénylprop-2-én-1-one	21
Schéma II.2	Schéma réactionnelle de la synthèse du 3-[3-(tert-butoxy)-4-methoxyphenyl]-1-phenylprop-2-en-1-one.	22
Schéma II.3	Schéma réactionnelle de la synthèse du 3-(2 ethoxy-3-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one	23
Schéma II.4	La réaction générale de Claisen - Schmidt	24
Schéma II.5	Mécanisme réactionnel générale de la réaction de SC	25

# Liste des figures

## Partie I

### Chapitre I

<i>N° des figures</i>	<i>Titre des figures</i>	<i>Page</i>
Figure 1.1	Représentations structurales et numériques de l'échafaudage au chalcone.	7
Figure 1.2	Structure des dérivés de chalcone	7
Figure 1.3	Molécule à une activité anticancéreuse.	11
Figure 1.4	Molécule à une activité anti-inflammatoire.	12
Figure 1.5	Structure isoliquiritigénine à une activité antioxydant.	12
Figure 1.6	Structure isobavachalcone à une activité antifongique.	12
Figure 1.7	Structure bavachalcone à une activité antibactérienne.	13
Figure 1.8	Molécule à une activité antipaludique	13
Figure 1.9	Structure xanthohumol à une activité anti-HIV.	13

### Chapitre II

<i>N° des figures</i>	<i>Titre des figures</i>	<i>Page</i>
Figure. II.1	La plaque CCM du composé A	21
Figure II.2	La plaque CCM du composé B	22
Figure II.3	La plaque CCM du composé C	23
Figure II.4	Spectre IR de composé A	28
Figure II.5	Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.	30

# Liste des figures

Figure II.6	Spectre RMN ( $^{13}\text{C}$ ) de 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.	30
Figure II.7	Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de 3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl]-1-phénylprop-2-én-1-one.	31
Figure II.8	Spectre RMN ( $^{13}\text{C}$ ) de 3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl]-1-phénylprop-2-én-1-one.	31
Figure II.9	Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de -3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl)-1-phénylprop-2-én-1-one.	32
Figure II.10	Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de -3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl) -1-phénylprop-2-én-1-one.	33

## Partie II

### Chapitre I

N° des figures	Titre des figures	Page
Figure I.1	Modèle de l'étude de relation structure activité.	37

### Chapitre II

N° des figures	Titre des figures	Page
Figure II.1	Corrélation entre les $\log\text{IC}_{50}$ calculés et observés pour le modèle	57
Figure II.2	Corrélation entre les $\log\text{IC}_{50}$ calculés et observés pour les molécules de « Test set »	58

# Liste des abréviations

<b>A</b>	ACP : Analyse en composantes principales. AM1 : Austin Model 1.
<b>C</b>	°C : Degré Celsius. CV : Validation croisée. Cm : Centimètre. CCM : Chromatographie sur Couche Mince.
<b>D</b>	1D : Mono dimensionnel. 2D : Deux dimensions. 3D : Trois dimensions. 4D : Quatre dimensions.
<b>E</b>	E : L'énergie. EtOH: L'éthanol, ou alcool éthylique.
<b>F</b>	FT-IR : La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.
<b>G</b>	GFA : Approximation de la fonction génétique.
<b>H</b>	HIV : Virus de l'immunodéficience humaine.
<b>I</b>	IC <sub>50</sub> : Concentration d'inhibition à 50%. Ou Demi-maximal de la concentration d'inhibition.
<b>K</b>	KOH : L'hydroxyde de potassium.

# Liste des abréviations

<i>L</i>	<p>LGO : Leave-group-out.</p> <p>LMO : Leave-many-out.</p> <p>LOO : Leave-one-out.</p> <p>LogP: Coefficient de Portage.</p>
<i>M</i>	<p>ml : Millilitre.</p> <p>MLR : Régression linéaire multiple.</p> <p>MOE : Molecular Operating Environment.</p> <p>MTT : Microtiter plate Tetrazolinium.</p> <p>MHz : Mégahertz.</p> <p>MOPAC: Molecular Orbital Package.</p>
<i>N</i>	<p>N : Normalité.</p> <p>n : Est le nombre de composés.</p> <p>NaOH: L'hydroxyde de sodium.</p>
<i>P</i>	<p>% : Pourcentage.</p> <p>Ph : Potentiel hydrogène.</p> <p>PLS : Partiel des moindres carrés / Partial Least Squares.</p> <p>Ppm : Partie par million.</p> <p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> : (Triphénylphosphine) palladium (0).</p> <p>PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : Dichlorobis (triphénylphosphine) palladium(II).</p>
<i>Q</i>	<p>q<sup>2</sup> : Coefficient de corrélation d'évaluation croisé.</p> <p>QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship.</p>

# Liste des abréviations

<b>R</b>	<p>R : Radical.</p> <p><math>R^2</math> : Coefficient de corrélation.</p> <p>Rdt : Rendement.</p> <p><math>R_f</math> : Rapport frontal.</p> <p>RMS : Root Mean Square.</p> <p>RMSe : Root-Mean-Square Error.</p>
<b>S</b>	<p>SAR : Relation structure-activité.</p> <p>SCC : Claisen-Schmidt condensation.</p> <p>SLR : Régression linéaire simple.</p>
<b>T</b>	<p>T : Température.</p> <p><math>T_f</math> : Point de fusion.</p> <p>THF : Tétrahydrofurane.</p>
<b>U</b>	<p><math>\mu\text{M}</math> : Micromètre.</p>

*INTRODUCTION*

*GÉNÉRALE*

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les chalcones occupent actuellement une place importante dans le domaine de la chimie organique en tant qu'intermédiaires de synthèse et en thérapeutique en tant que produits biologiquement actifs, elles sont la base de nombreux principes actifs utilisés dans les médicaments. L'origine de ces composés peut être naturelle, extraits de plantes, hémi-synthétique ou totalement synthétique. Les chalcones sont connues d'avoir une grande variété d'activités biologiques. Elles constituent une classe d'intermédiaires très utiles dans la synthèse d'hétérocycles tels que les pyrazolines et les thiazolyl-pyrazolines.

La découverte de cette classe de composés contribue au développement de l'élaboration de médicaments modernes résultant de la modification structurelle de la molécule de médicament prototype. En tenant compte de l'importance des chalcones tant sur le plan synthèse, que sur le plan d'activités biologiques [1].

Les chalcones sont considérés comme le précurseur des flavonoïdes et des isoflavonoïdes que l'on trouve en abondance dans les plantes, et il a également été démontré qu'ils présentent un large éventail d'activités pharmacologiques. Le lien énone présente dans la structure de base joue un rôle crucial pour l'activité du chalcone et des dérivés du chalcone.

Les membres de la famille des chalcones et des flavonoïdes ont suscité beaucoup d'intérêt car ils ont montré une activité différente en tant qu'activité antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, anti-hyper glycémique, anti-VIH et anticancéreuse. Récemment, une molécule de chalcone a été signalée comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 [2].

QSAR (Quantitative structure Activity Relationship) est parmi les nouvelles techniques de modélisation, mettant en jeu des relations de structure avec l'activité. Elles prennent de plus en plus d'importance dans les études de la conception des précurseurs. Ce sont des techniques alternatives et complémentaires aux techniques expérimentales in vitro et in vivo dans les phases très précoces du développement des médicaments. Un outil qui permet une prédiction rapide d'une ou plusieurs propriétés biologique. Elle a pu être mise en place dans les laboratoires et utilisée dans l'industrie pharmaceutique.

L'objectif d'une modélisation QSAR est de trouver des modèles précis, applicables et robustes afin de trouver une relation entre la structure et l'activité dans un but de prédiction mais également d'interprétation.

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

La puissance de la prévision de l'activité biologique utilisant l'outil QSAR l'a rendue indispensable dans les recherches pharmaceutiques. Il est intéressant de noter que QSAR a contribué principalement au succès de plusieurs molécules mises sur le marché en tant que médicaments [3].

Cette réussite, marquée par QSAR, a poussé les chercheurs de l'utiliser dans la prédiction de plusieurs activités biologiques (anti-tumorale, anti-inflammatoire, antioxydant,...etc.), en s'associant à d'autres domaines scientifiques tels que : l'informatique, statistique, mathématique, probabilité [4,5].

Le principal objectif de ce travail est l'étude quantitative de la relation structure et l'activité inhibitrice [ $\text{PIC}_{50}$ ] contre la leishmaniose / le paludisme attendue dans des nouvelles molécules bioactives pour certains dérivés de chalcones. Dans notre travail englobe deux parties; La partie expérimental et la partie computationnelle.

***La partie expérimentale*** est composée de deux chapitres :

Dans le premier chapitre, nous décrivons une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes de synthèses de la chalcone et l'activité biologique de leurs dérivés.

Le deuxième chapitre comprend les stratégies de synthèse utilisée pour la préparation des chalcones ainsi que la discussion des résultats obtenus.

***La partie computationnelle*** est structurée également en deux chapitres :

Dans le premier chapitre nous a éclairés sur quelques notions fondamentales sur le model QSAR.

Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté une étude linéaire de la relation quantitative structure-activité des dérivés de chalcones que nous avons synthétisé par le logiciel MOE.

Enfin, on termine par une conclusion générale.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. D.-G. Pinto, A.-M. Silva, J.-A. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 4, 747-755.
2. Sahu, Umakant, et al. "Activity of chalcone and its derivatives-a Review." *PharmaTutor* 2.1 (2014): 62-75.
3. Malavé, José Alexander, Edgar Márquez Brazón, and Jesús Antonio Lezama. "Cálculo de descriptores moleculares topológicos en flavonoides con actividad ANTI-VIH-1." *SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente* 27.1 (2015): 102-109.
4. Saito, Norio, and Jeffrey B. Harborne. "Correlations between anthocyanin type, pollinator and flower colour in the Labiatae." *Phytochemistry* 31.9 (1992): 3009-3015.
5. Cantley Jr, Lewis C., and Gordon G. Hammes. "Investigation of quercetin binding sites on chloroplast coupling factor." *Biochemistry* 15.1 (1976): 1-8.

# Partie I

# CHAPITRE I

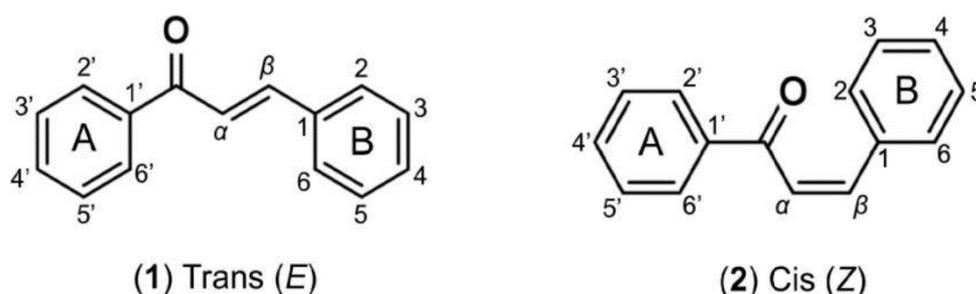
## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES

# ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES

## I.1 Introduction

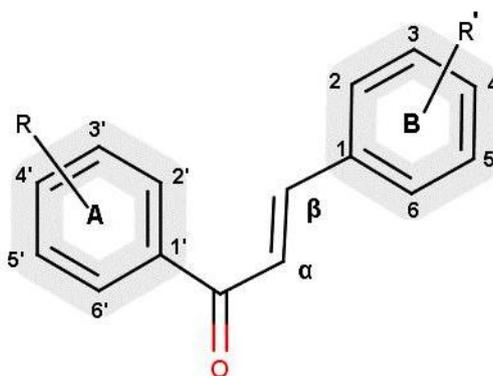
Les chalcones sont des cétones  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturées, on les obtient par voie synthétique ou par extraction des plantes. Le mot « chalcone » vient du grec « chalcos », qui signifie « bronze » a été donné en 1921 par Kostanecki et Tambor, qui résulte des couleurs de la plupart des chalcones naturelles.

Les chalcones ont une structure chimique commune en 1,3-diaryl-2-propène-1-one (**figure I.1**), également connue sous le nom de chalconoïde, qui peut exister sous forme de deux stéréo-isomères Cis **Z** et Trans **E** en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale, les stéréo-isomères **E** sont les plus thermodynamiquement. [1 - 5]



**Figure I.1 :** Représentations structurales et numériques de l'échafaudage au chalcone.

Les chalcones et ses dérivés sont des propriétés biologiques importantes. Les études biologiques et pharmacologiques sur les dérivés chalcones ont montrées également que le noyau (**A**) contenant un groupe hydrophobe et le cycle (**B**) contenant des substituants de la liaison hydrogène sont meilleures pour l'activité antituberculeuse (**figure. I.2**). [6 - 8]



**Figure. I.2 :** Structure des dérivés de chalcone.

## I.2 Les méthodes de synthèses de chalcone

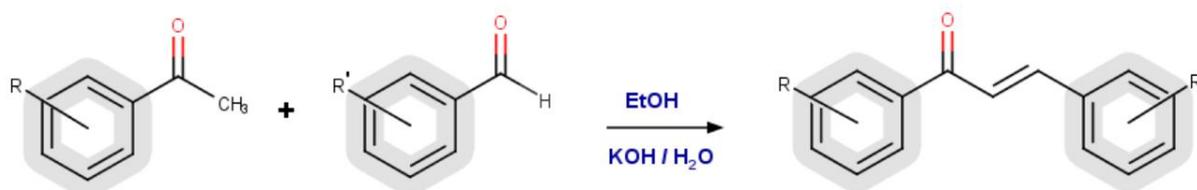
Les chalcones ont une chimie simple qui permet une multiplicité de substitutions avec une synthèse facile. Actuellement, une variété de méthodes est disponible pour la synthèse des dérivés du chalcone. Dans chacune de ces méthodes, la partie la plus importante est la condensation de deux systèmes aromatiques (avec des groupes nucléophiles et électrophiles) pour donner l'échafaudage au chalcone.

### I.2.1 La condensation de Claisen - Schmidt

La condensation de Claisen-Schmidt est nommée d'après deux chercheurs pionniers, R. L. Claisen et J. G. Schmidt. Cette réaction est la plus ancienne (**schéma 1.1**), la plus simple et la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des Chalcones

Il s'agit d'une réaction d'aldolisation-Crotonisation, entre un dérivé acétophénone et un dérivé benzaldéhyde, qui peut être catalysée par une base ou un acide, dans un milieu alcoolique (méthanol ou éthanol) à température ambiante pendant 24 à 48 heures ou à reflux pendant 1 à 2 heures.

Les rendements de la réaction obtenus sont relativement acceptables et dépendent en fonction des réactifs, des catalyseurs, et des conditions expérimentales utilisées. [9 - 13]

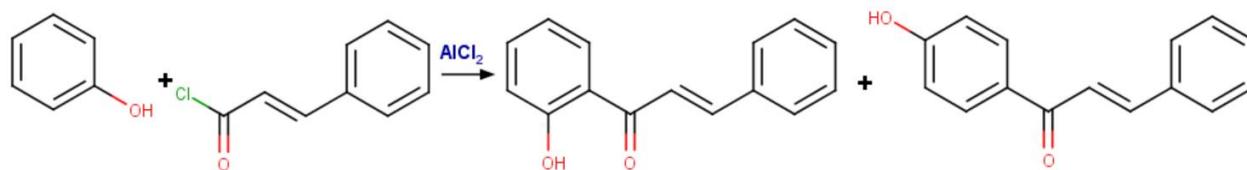


**Schéma I.1** : La réaction globale de Claisen-Schmidt.

### I.2.2 La réaction de Friedel et Crafts

Grace à l'acylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de Friedel et Crafts on peut aussi synthétiser les chalcones. [14] Dans cette réaction le phénol réagit avec le chlorure de cinnamoyl. L'acylation se fait en position ortho ou para dans le cas d'une réaction sur le phénol suite à l'effet mésomère donneur de l'hydroxyle et peut donc conduire à deux chalcones différentes (**schéma I.2**). Toutefois, le site d'acylation dépend de la présence éventuelle d'autres substituants sur le dérivé phénolique. La chalcone est alors obtenue avec un rendement de 22%. [15]

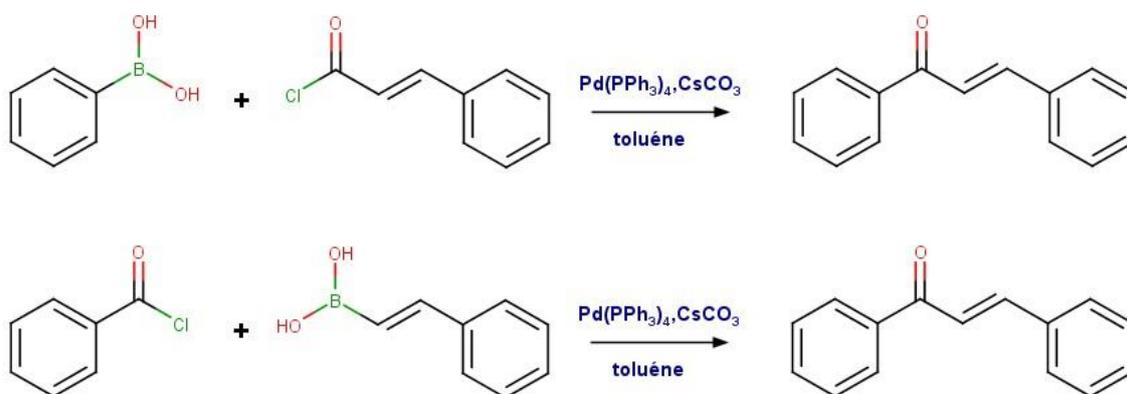
## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES



**Schéma I.2** : Synthèse de chalcones par la réaction de Friedel et Crafts.

### I.2.3 Couplage de Suzuki

La synthèse de chalcones par le couplage Suzuki-Miyaura est notamment rapportée par Selepe et al. [16] Le couplage est une réaction catalysée par le palladium, entre un dérivé d'acide boronique et un dérivé chloré, en présence de base dans le toluène anhydre. Cela peut impliquer un acide aryl-boronique et le chlorure de cinnamoyl ou inversement le chlorure de benzoyl et l'acide styryl-boronique (**schéma I.3**). La première voie de synthèse conduit à des rendements compris entre 41 et 51 %, selon les substituants présents sur les cycles aromatiques. La deuxième voie de synthèse permet d'augmenter nettement les rendements puisqu'ils sont compris entre 68 et 93%. [17]



**Schéma I.3** : Exemple de deux voies de synthèse des chalcones par le couplage de Suzuki.

### I.2.4 Synthèse de Sonogashira

Cette réaction a été publiée par Kenkichi Sonogashira et Nobue Hagihara en 1975. [18] la réaction s'effectue entre un halogénure d'aryle et un alcool propargylique (1-phénylprop-2-yn-1-ol).

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES

Cette dernière est catalysée par le palladium et est activée par irradiations microondes, en présence de triéthylamine et d'iodure de cuivre (I). Le rendement de cette réaction varie entre 62 et 96%, respectivement. [19]



Schéma I.4 : Synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.

### I.2.5 Réaction de carbonylation de couplage de HECK

Cette réaction a été introduite par le chimiste américain Richard Heck qui a reçu en 2010 le prix Nobel de chimie. Dans le cadre du couplage de Heck, la réaction, catalysée au palladium, se déroule entre un halogénure d'aryle et un styrène en présence de monoxyde de carbone. Cette réaction est notamment employée pour la synthèse d'une trentaine de chalcones. [20]

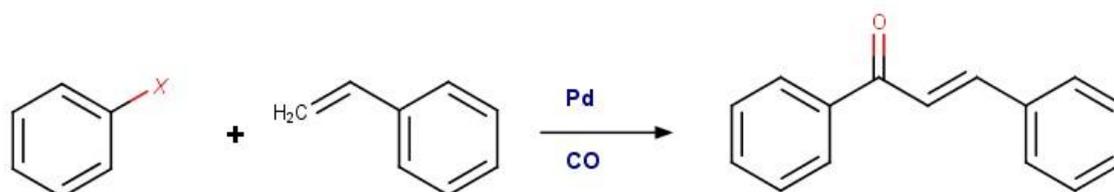


Schéma I.5 : Synthèse de chalcone par le couplage de Heck.

### I.2.6 Réaction de Wittig-Horner

La réaction de Wittig ou l'oléfination de Wittig est une méthode simple pour créer des composés alcènes. La chalcone est un modèle d'alcène raisonnable pour la réaction de Wittig. La première tentative a été utilisée du triphényl(benzoylméthylène)phosphorane et du benzaldéhyde et il a fallu presque 3 jours de reflux dans le benzène ou 30 heures dans le THF avec un rendement obtenu de 70%. [21 - 22]

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES

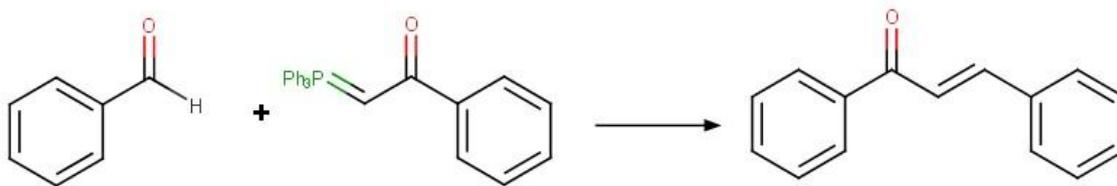


Schéma I.6 : Synthèse de chalcones par la réaction de Wittig.

### I.3 Les activités biologiques de dérivés de la chalcone

La présence de la double liaison en conjugaison avec le groupe carbonyle dans les chalcones leur confère plusieurs activités biologiques. Parmi ces activités on peut citer :

#### I.3.1 Activité anticancéreuse

Les dérivés de la chalcone sont utilisés pour lutter contre les différents types de cancers. En effet, ils sont capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales. Ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein. Exemple : la structure dans la **figure I.3**. [23]

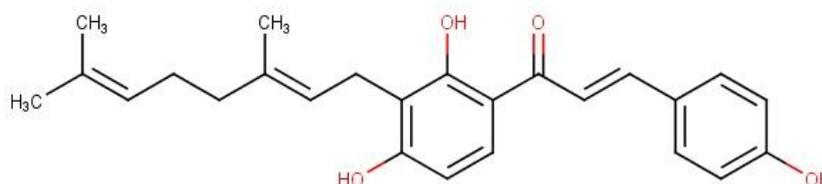
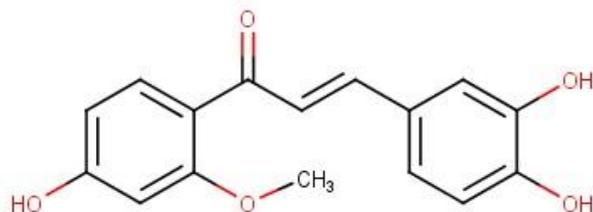


Figure I.3 : Molécule à une activité anticancéreuse.

#### I.3.2 Activité anti inflammatoire

Les chalcones ont été étudiées pour leur activité anti inflammatoire et aussi pour leur activité inhibitrice de plusieurs facteurs impliqués dans le désordre de l'inflammation. La sappanchalcone possède une activité anti-inflammatoire. Exemple : la structure dans la **figure I.4**. [24]

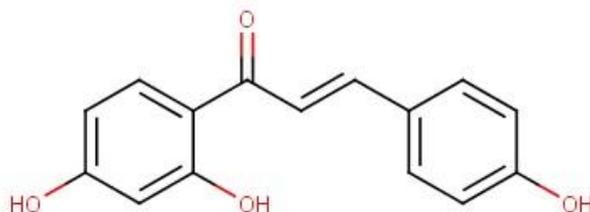
## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES



**Figure I.4 :** Molécule à une activité anti-inflammatoire.

### I.3.3 *Activité antioxydant*

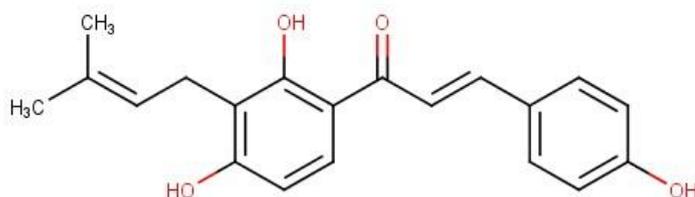
Les chalcones possédant des activités anti-oxydantes telles que l'isoliquiritigénine (**figure I.5**) a été isolée à partir de Propolis népalaise. [25]



**Figure I.5 :** Structure isoliquiritigénine à une activité antioxydant.

### I.3.4 *Activité antifongique*

La molécule isobavachalcone (**figure I.6**) possède une bonne activité antifongique importante. [26]



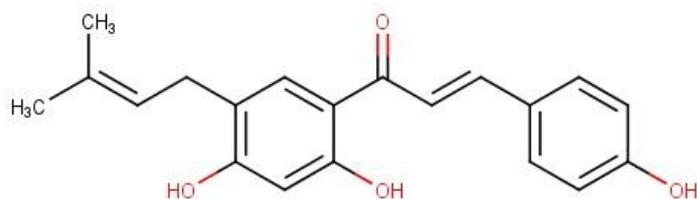
**Figure I.6 :** Structure isobavachalcone à une activité antifongique.

### I.3.5 *Activité antibactérienne*

L'activité antibactérienne des chalcones est reliée à la présence à la fois de la double liaison et de la fonction carbonyle.

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES

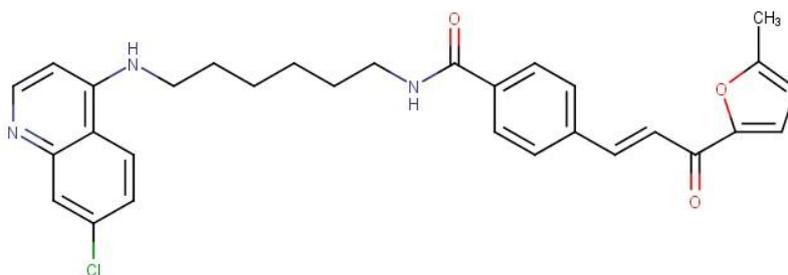
La bavachalcone (**figure I.7**) possède une activité anti-inflammatoire élevée. [27]



**Figure I.7** : Structure bavachalcone à une activité antibactérienne.

### I.3.6 *Activité antipaludique*

Une étude récente sur une série de chalcones synthétiques, contenant le noyau quinoléinique, a révélé une activité antipaludique intéressante. Exemple : la structure dans la **figure I.8**. [28]



**Figure I.8** : Molécule à une activité antipaludique.

### I.3.7 *Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV*

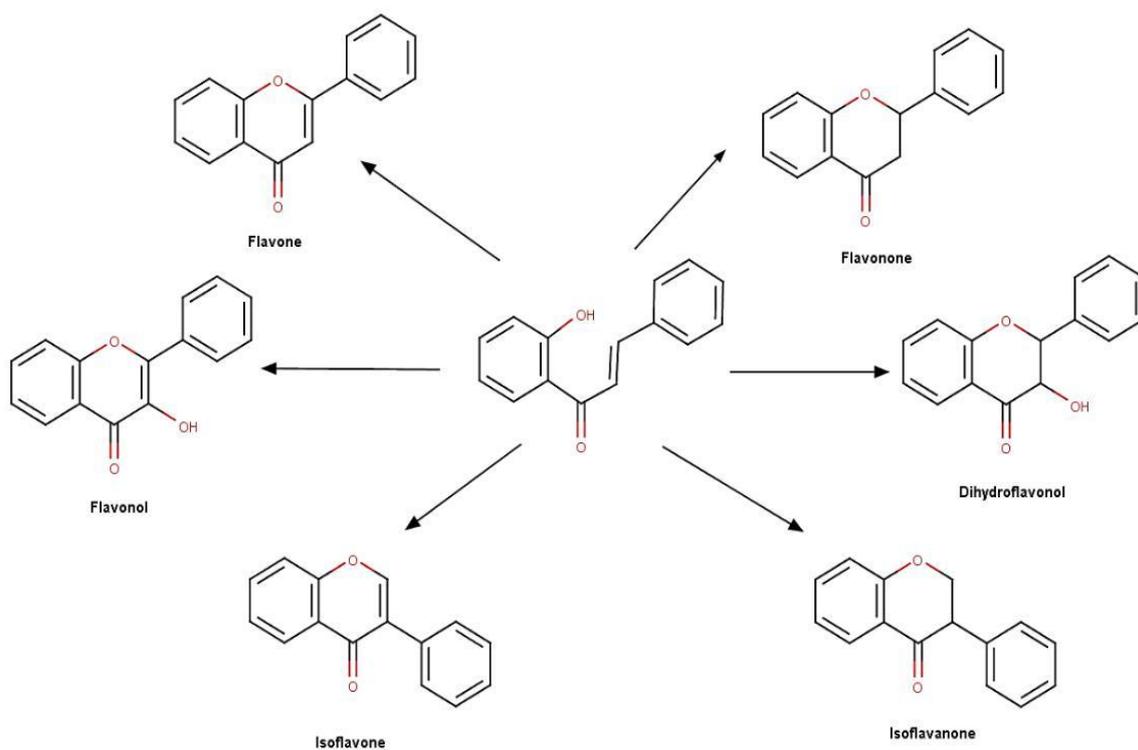
Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on peut citer le xanthohumol (**figure I.9**) qui a montré une bonne activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV. [29]



**Figure I.9** : Structure xanthohumol à une activité anti-HIV.

## I.4 Les chalcones intermédiaires

Les chalcones et les chalcones substituées ; sont des intermédiaires-clé dans la synthèse de larges variétés des produits azotés, elles sont les métabolites principaux dans la biosynthèse des flavonoïdes, des substances très répandues dans les plantes et qui ont un rôle biologique important.



**Schéma I.7 :** Conversion de 2'-hydroxychalcone à différents flavonoïdes.

Les 2'-hydroxychalcones peuvent notamment conduire aux autres flavonoïdes. De plus, grâce à la réactivité du motif carbonyle  $\alpha$ - $\beta$  insaturé, les chalcones permettent de synthétiser des composés hétérocycliques. [30, 31]

## I.5 *Conclusion*

Dans ce chapitre, nous avons décrit les différentes méthodes de synthèse du chalcone, parmi ces méthodes la réaction de Claisen-Schmidt qui constituée une méthode plus simple et plus facile à manipulé, qui se déroule en une seule étape, qui met en jeu un aldéhyde et une cétone possédant en  $\alpha$  un hydrogène mobile (acétophénonnes) dans un milieu fortement basique. Suivi d'un aperçu bibliographie sur l'intérêt biologique de certains dérivés de la chalcone. En effet, ils ont utilisés quasiment dans tous les domaines, et notamment en médecine et en pharmacologie.

Enfin, nous avons décrit les chalcones comme intermédiaires dans la synthèse de larges variétés des produits azotés, comme les métabolites principaux dans la biosynthèse des flavonoïdes.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. K Sahu, N., et al. "Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review." *Current medicinal chemistry* 19.2 (2012): 209-225.
2. Zhuang, Chunlin, et al. "Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry." *Chemical reviews* 117.12 (2017): 7762-7810.
3. Ni, Liming, Charles Q. Meng, and James A. Sikorski. "Recent advances in therapeutic chalcones." *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 14.12 (2004): 1669-1691.
4. Wong, Edmon. "The role of chalcones and flavanones in flavonoid biosynthesis." *Phytochemistry* 7.10 (1968): 1751-1758.
5. Aksöz, B. Evranos, and Rahmiye Ertan. "Chemical and structural properties of chalcones I." *FABAD J Pharm Sci* 36 (2011): 223-242.
6. Verma, Shipra, Alok Kumar Srivastava, and O. P. Pandey. "A review on chalcones synthesis and their biological activity." *PharmaTutor* 6.2 (2018): 22-39.
7. Mohammed, Jalal Hasan. "Biological Activities Importance of Chalcone Derivatives." *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, 1.3 (2015): 107-112.
8. Singh, Parvesh, Amit Anand, and Vipran Kumar. "Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review." *European journal of medicinal chemistry* 85 (2014): 758-777.
9. Zhuang, Chunlin, et al. "Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry." *Chemical reviews* 117.12 (2017): 7762-7810.
10. Mohammed, Jalal Hasan. "Biological Activities Importance of Chalcone Derivatives." *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, 1 (3), (2015) 107 112.
11. Achanta, Geetha, et al. "A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome." *Molecular pharmacology* 70.1 (2006): 426-433.
12. Mokriani, Redouane. Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composés phénoliques en chimie sous rayonnement: radiolyse gamma des chalcones et de l'acide férulique en solutions alcooliques. Diss. Limoges, (2006).
13. Dhar, O. N., and Shobha Nandargi. "Hydrometeorological aspects of floods in India." *Natural Hazards* 28.1 (2003): 1-33.
14. Ha, S. T., and Y. W. Low. "Synthesis and phase transition behaviours of new chalcone derivatives." *Journal of Chemistry* 2013 (2013).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

15. Ichino, Kazuhiko, et al. "Synthesis of helilandin B, pashanone, and their isomers." *Journal of natural products* 51.5 (1988): 906-914.
16. Selepe, Mamoalosi A., and Fanie R. Van Heerden. "Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids." *Molecules* 18.4 (2013): 4739-4765.
17. Eddarir, Said, et al. "An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction." *Tetrahedron letters* 44.28 (2003): 5359-5363.
18. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, «A convenient synthesis of acetylenes : catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines», dans *Tetrahedron Letters*, vol. 16, n° 50, 1975, p. 4467–4470.
19. Schramm, Oana G. *Multicomponent Heterocycle Syntheses Based upon Sonogashira Coupling-Isomerization*. Diss. (2006).
20. Zhang, Shaoke, Helfried Neumann, and Matthias Beller. "Synthesis of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds by carbonylation reactions." *Chemical Society Reviews* 49.10 (2020): 3187-3210.
21. Bestmann, Hans Jürgen, and Bragi Arnason. "Reaktionen mit Phosphin-alkylenen, II. C-Acylierung von Phosphin-alkylenen. Ein neuer Weg zur Synthese von Ketonen." *Chemische Berichte* 95.6 (1962): 1513-1527.
22. RAMIREZ, FAUSTO, and SAMUEL DERSHOWITZ. "Phosphinemethylenes. 1 II. Triphenylphosphineacylmethylenes." *The Journal of Organic Chemistry* 22.1 (1957): 41-45.
23. Tabata, Keiichi, et al. "Xanthoangelol, a major chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma and leukemia cells." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 28.8 (2005): 1404-1407.
24. Washiyama, Makiko, et al. "Anti-inflammatory constituents of Sappan Lignum." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 32.5 (2009): 941-944.
25. Jung Sung Keun, et al. "Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wild type and L858R/T790M mutant EGFR." *Journal of Biological Chemistry* 289.52 (2014): 35839-35848.
26. Oh, Kyeong Yeol, et al. "Glycosidase inhibitory phenolic compounds from the seed of *Psoralea corylifolia*." *Food chemistry* 121.4 (2010) : 940-945.
27. Qiu, R. L., et al. "Study on the chemical constituents of *Psoralea corylifolia*." *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials* 34.8 (2011): 1211-1213.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

28. Smit, Frans J., and David D. N'Da. "Synthesis, in vitro antimalarial activity and cytotoxicity of novel 4-aminoquinoliny-chalcone amides." *Bioorganic & medicinal chemistry* 22.3 (2014) : 1128-1138.
29. Wang, Qian, et al. "Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*." *Antiviral research* 64.3 (2004): 189-194.
30. Larsen, Mogens, et al. "Conformationally restricted anti- plasmodialchalcones." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15.21 (2005): 4858-4861.
31. Gueye, Rokhaya, et al. "Synthetic strategies to 2'-hydroxy-4'-methylsulfonylaceto phenone, a key compound for the preparation of flavonoid derivatives." *Comptes Rendus Chimie* 17.5 (2014): 443-449.

# CHAPITRE II

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

# STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

## II.1 Introduction

En 1880-1881 L. Claisen [1] et J.G. Schmidt [2] ont publié les rapports de leur recherche individuelle de condensation catalysée par une base entre un aldéhyde et une cétone, ce qui semble être le premier rapport publié de la préparation de chalcone. La réussite siècle a été témoin d'un intérêt toujours croissant des chimistes et des biologistes vers la synthèse ainsi que des études de bio activité ces chalconoïdes résultant nombreuses publications de recherche publiées et brevets déposés dans les différents pays.

Différente variation de Claisen-Schmidt condensation (SCC) en utilisant différents catalyseurs ou réaction conditions ont été développés. Au milieu de ces nombreuses méthodologies classiques de la base aqueuse catalysée version du SCC demeure la méthode la plus populaire de synthèse chalcone.

## II.2 La synthèse des dérivés de chalcone

Dans le cadre de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de trois produits dérivés de chalcones :

- Le composé **(A)** : (2E) -1,3-diphénylprop-2-én-1-one.
- Le composé **(B)** : (2E) -3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl] -1-phénylprop-2-én-1-one.
- Le composé **(C)** : (2E) -3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl) -1-phénylprop-2-én-1-one.

### II.2.1 Mode opératoire général

- Une solution (2%) d'hydroxyde de potassium (KOH) est placée dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant à reflux, une quantité équimolaire d'acétophénone et de l'aldéhyde aromatique dissoutes dans l'éthanol.
- Agiter et chauffer le mélange pendant une durée de 2-3 heures à température 60-70°C.
- La réaction est suivie par la plaque CCM. Les produits sont révélés par une solution de permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>).
- Refroidir ensuite le mélange réactionnel dans un bain de glace tout en agitant, puis les solvants (EtOH, et H<sub>2</sub>O) sont évaporés sous vide.

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

### Traitement

- Le résidu est dilué dans l'acétate d'éthyle (AcOEt) et lavée par une solution aqueuse de chlorure d'hydrogène d'HCl (0.1N) puis à l'eau froide jusqu'à pH neutre.
- La phase organique est séparée à la phase aqueuse et séchée avec le sulfate de magnésium anhydre (MgSO<sub>4</sub>).
- Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est recristallisé dans l'éthanol.

### II.2.2 Synthèse du (2E)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one (composé A)

Nous avons procédé à la synthèse de la chalcone par la condensation aldolique de l'acétophénone avec le benzaldéhyde en milieu basique, à température 60-70 °C, conduit à la formation du composé A. Le plan de notre synthèse est donné dans le schéma II.1 suivant :

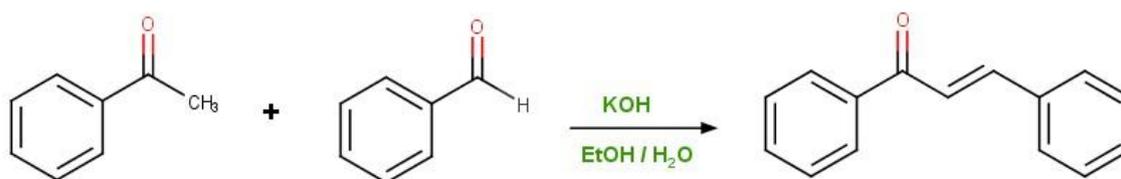


Schéma II.1 : Schéma réactionnelle de la synthèse de 1,3-diphénylprop-2-én-1-one.

Après la recristallisation dans l'éthanol, le produit est obtenu sous forme des cristaux jaunes avec un bon rendement, sa pureté est confirmée par CCM (figure II.1), le pourcentage de l'éluant utilisé (78% toluène, 22% acétate d'éthyle), révélée par une solution de KMnO<sub>4</sub>.

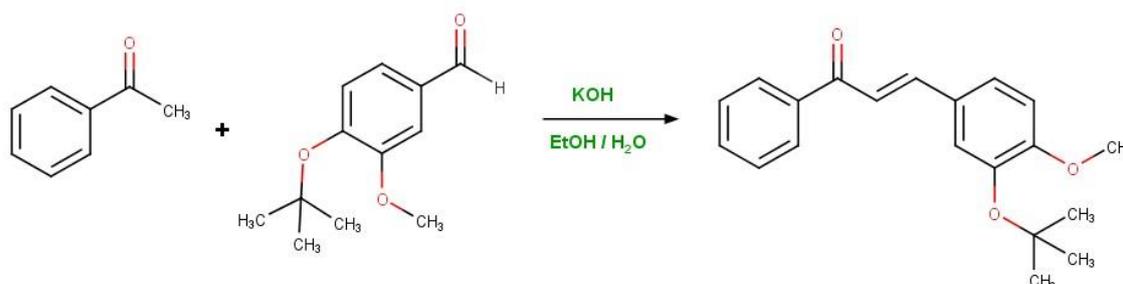


Figure II.1 : La plaque CCM du composé A (Toluène/Acétate d'éthyle, 3.5 :1).

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

### II.2.3 Synthèse du (2E)-3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl]-1-phénylprop-2-én-1-one (composé B)

La synthèse du composé **B** par une condensation entre l'acétophénone et la 4-(tert-butoxy)-3-méthoxybenzaldehyde en milieu basique à température 60-70 °C. La réaction est représentée dans le schéma II.2 suivant :



**Schéma II.2** : Schéma réactionnelle de la synthèse du 3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl]-1-phénylprop-2-én-1-one.

Le produit résulte de cette synthèse est obtenu sous forme de poudre jaune foncé à l'état pure, cette pureté est confirmée par la plaque CCM (78% toluène, 22% acétate d'éthyle), révélé par KMnO<sub>4</sub>. (**Figure II.2**)

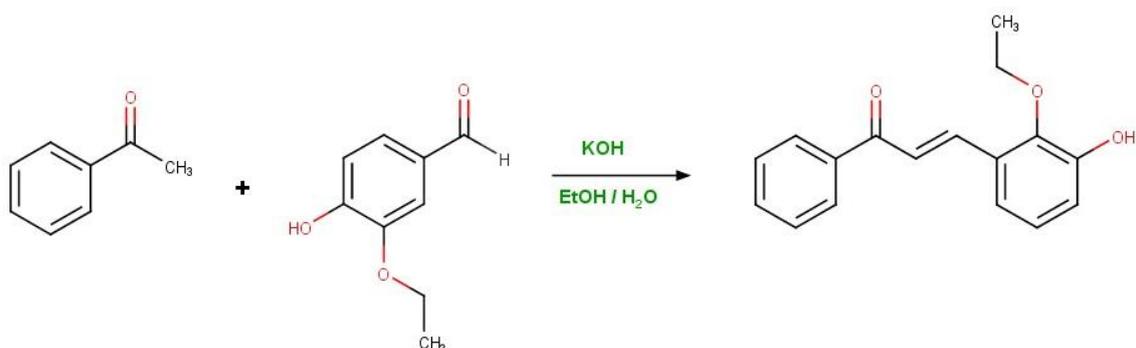


**Figure II.2** : La plaque CCM du composé **B** (Toluène/Acétate d'éthyle, 3.5 :1).

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

### II.2.4 Synthèse du (2E) -3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl) -1-phénylprop-2-én-1-one (composé C)

La condensation de l'acétophénone avec l'éthyle vanilline en proportion équimolaire, en présence d'un catalyseur basique à une température élevée, conduit à la formation du composé C. Le plan de notre synthèse est donné dans le schéma II.3 suivant :



**Schéma II.3 :** Schéma réactionnelle de la synthèse du 3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl)-1-phénylprop-2-én-1-one.

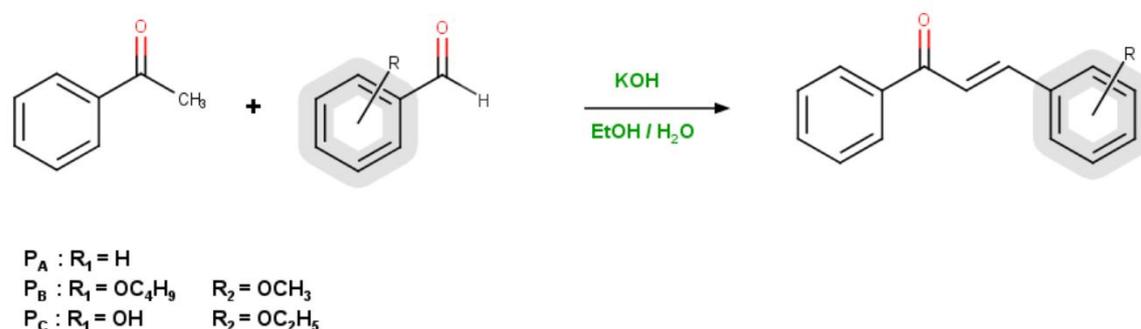
Le composé obtenu est trouvé à l'état huileux pur, comme indiqué dans la **figure II.3**:



**Figure II.3 :** La plaque CCM du composé C (Toluène/Acétate d'éthyle, 3.5 :1).

## II.3 Résultats et discussion

Les chalcones employées dans cette synthèse ont été préparés via la réaction de *Claisen-Schmidt*. Cette dernière consiste à faire réagir une cétone phénylique telle que l'acétophénone comme entité nucléophile sur le carbonyle de benzaldéhyde qui est comporte comme des sites électrophiles. La réaction s'effectue dans l'éthanol comme solvant polaire protéique et en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium comme base permet la déprotonation des hydrogènes en  $\alpha$  de l'acétophénone est la formation des énolates (réactifs nucléophiles) qui seront condensés sur le carbonyle (réactifs électrophiles) des aldéhydes pour donner les chalcones décrites dans le **schéma II.4** :



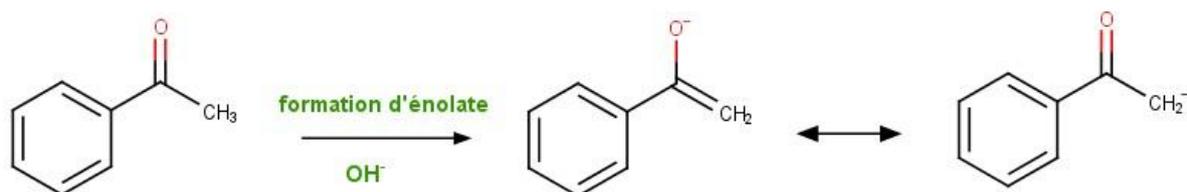
**Schéma II.4** : La réaction générale de Claisen – Schmidt.

### II.3.1 Mécanisme réactionnel de formation des chalcones

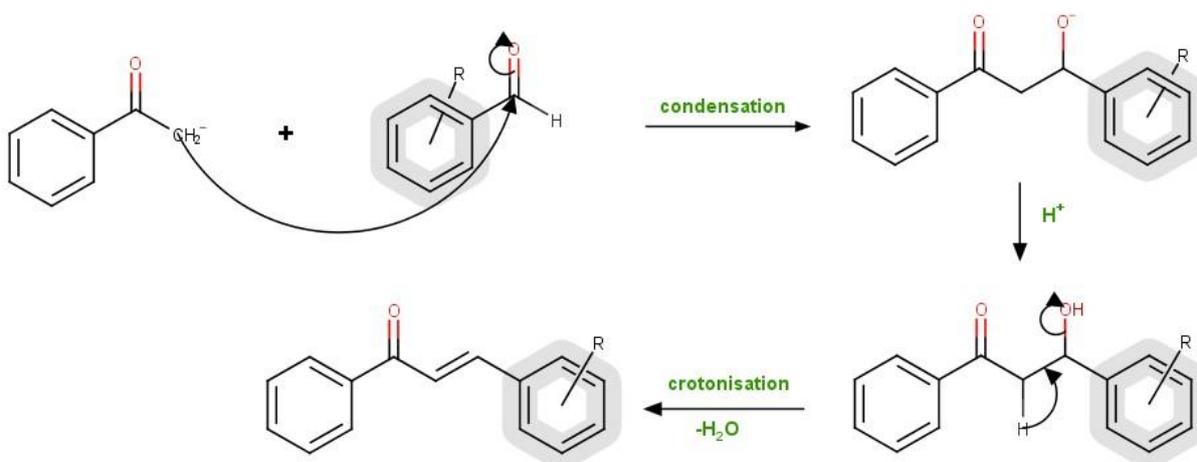
Le mécanisme de la réaction de *Claisen Schmidt* passe d'abord par la formation de l'entité énolate formée par déprotonation d'un hydrogène en alpha du carbonyle de l'acétophénone par l'ion hydroxyle fournit par la base NaOH. L'énolate ainsi formée se condense sur le carbonyle de l'aldéhyde pour donner un composé  $\beta$ -hydroxy-cétone qui se déshydraté sous l'effet de la température en une cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé ou chalcone désirée (**schéma III.5**).

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

### ➤ Formation d'énolate en présence de la base KOH



### ➤ Addition nucléophile de l'énolate sur le carbonyle de l'aldéhyde



$\text{P}_A$  :  $\text{R}_1 = \text{H}$   
 $\text{P}_B$  :  $\text{R}_1 = \text{OC}_4\text{H}_9$      $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$   
 $\text{P}_C$  :  $\text{R}_1 = \text{OH}$          $\text{R}_2 = \text{OC}_2\text{H}_5$

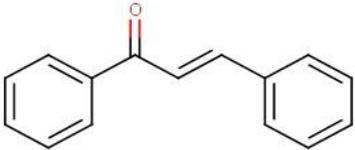
Schéma II.5 : Mécanisme réactionnel générale de la réaction de Claisen-Schmidt.

# STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

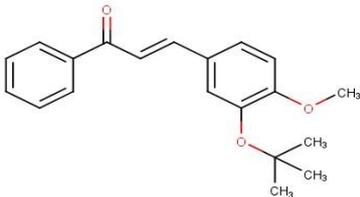
## II.3.2 Propriétés physico-chimiques des chalcones A, B, C

Les tableaux II.1, II.2, et II.3 rassemblent les caractéristiques physicochimiques des chalcones synthétisés ainsi que les rendements obtenus et leur aspect physique.

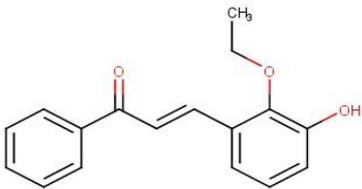
**Tableau II.1** : Résultats de la caractérisation physique de composé A.

Structure	Formule brute	Aspect	Rdt (%)	R <sub>f</sub> (Tol/AcOEt, 3.5 :1)	T <sub>f</sub> (°C)
	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O	Cristaux Jaunes	80	0.77	58-59

**Tableau II.2** : Résultats de la caractérisation physique de composé B.

Structure	Formule brute	Aspect	Rdt (%)	R <sub>f</sub> (Tol/AcOEt, 3.5 :1)	T <sub>f</sub> (°C)
	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	Cristaux Jaunes	Non réalisé	0.54	Non réalisé

**Tableau II.3** : Résultats de la caractérisation physique de composé C.

Structure	Formule brute	Aspect	Rdt (%)	R <sub>f</sub> (Tol/AcOEt, 3.5 :1)
	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	Huileux	Non réalisé	Non réalisé

### II.3.3 *Analyses spectraux*

#### II.3.3.1 *Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier*

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) est une technique d'analyse rapide permettant d'identifier et de caractériser les fonctions chimiques des molécules présentes dans les matériaux analysés. Les spectres FT-IR des ligands et des complexes simples ont été enregistrés sous forme de pastilles de KBr avec un spectrophotomètre Shimadzu, modèle FT-IR-8400S, dans la plage de  $400\text{ cm}^{-1}$  à  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

Les analyses ont été effectuées sur les trois chalcones isolés précédents en donnant ces spectres illustrés par les figures : *figure II.4* ; *figure II.5 (non réalisé)* ; et *figure II.6 (non réalisé)* visualisées à l'aide du logiciel Spectragryph-Optical Spectroscopy, version 1 .2. 11.

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

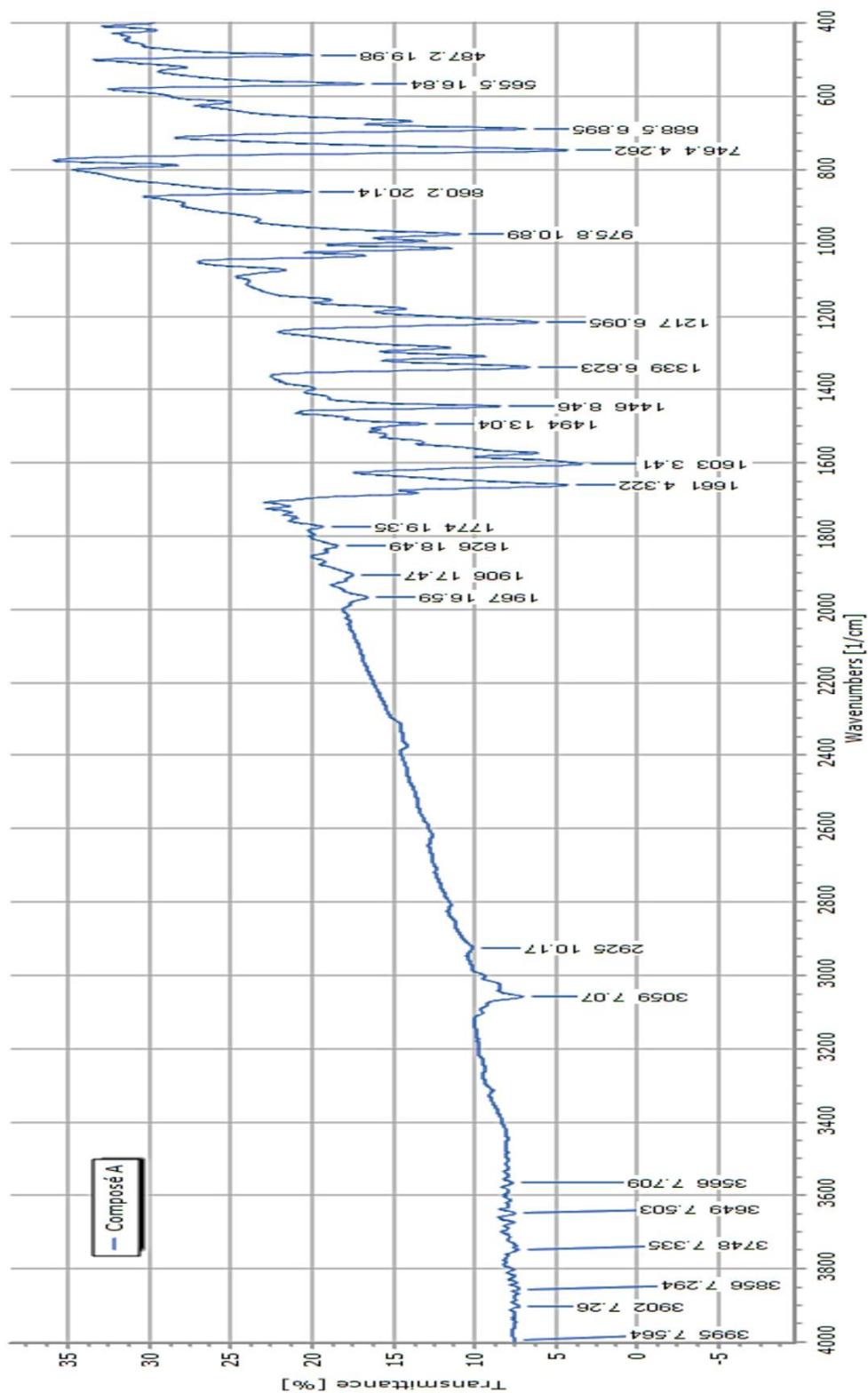


Figure II.4 : Spectre IR de composé A (1,3-diphénylprop-2-ène-1-one).

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

### II.3.3.2 Discussions des spectres FT-IR

L'analyse du spectre FT-IR du produit A (**figure II.4**); révèle la présence d'une bande d'absorption à  $3059\text{ cm}^{-1}$  due à la vibration d'élongation du groupement ( $=\text{C-H}$ ). La présence du groupement carbonyle ( $\text{C=O}$ ) est confirmée par une bande d'absorption vers  $1661\text{ cm}^{-1}$ . Des bandes d'absorption à  $1603\text{ cm}^{-1}$  ainsi qu'entre  $1494\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$  correspondent respectivement ; à l'élongation de la liaison ( $\text{C=C}$ ) oléfinique et aromatique successivement.

Liaison	Nature	Nombre d'atome $\text{Cm}^{-1}$	Intensité
C-H aromatique	Elongation	3059	Moyen
C=O cétone	Elongation	1661	Forte
C=C oléfinique	Elongation	1603	Moyen
C=C aromatique	Elongation	1494-1446	Moyen

Tableau II.4 : Les bandes caractéristiques de composé A.

### II.3.3 Résonance magnétique nucléaire

#### Composé (A)

**RMN ( $^1\text{H}$ ) (DMSO, 400 MHz, d (ppm))** :  $\delta$  6.75 (1H, d,  $j = 15.7\text{ Hz}$ ), 7.32-7.60 (10 H, 7.52 (tt,  $j = 7.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.48 (dddd,  $j = 8.5, 1.6, 1.5, 0.4\text{ Hz}$ ) 7.43 (dddd,  $j = 7.9, 7.2, 2.0, 0.5\text{ Hz}$ ), 7.36 (dddd,  $j = 7.9, 1.6, 1.5, 0.5\text{ Hz}$ ), 7.45 (tt,  $j = 7.2, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.55 (dddd,  $j = 8.5, 7.6, 1.4, 0.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $j = 15.7\text{ Hz}$ ) **Figure II.5**.

**RMN ( $^{13}\text{C}$ ) (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, d (ppm))** : 127.8 (C1, C5), 128.5 (C2, C4), 144 (C3, C15), 138 (C6), 189.2 (C7), 120.9 (C9), 144.3 (10), 134.7 (C11), 127.3 (C12, C13), 128.7 (C14, C16) **Figure II.6**.

# STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

## Composé (A) RMN $^1\text{H}$

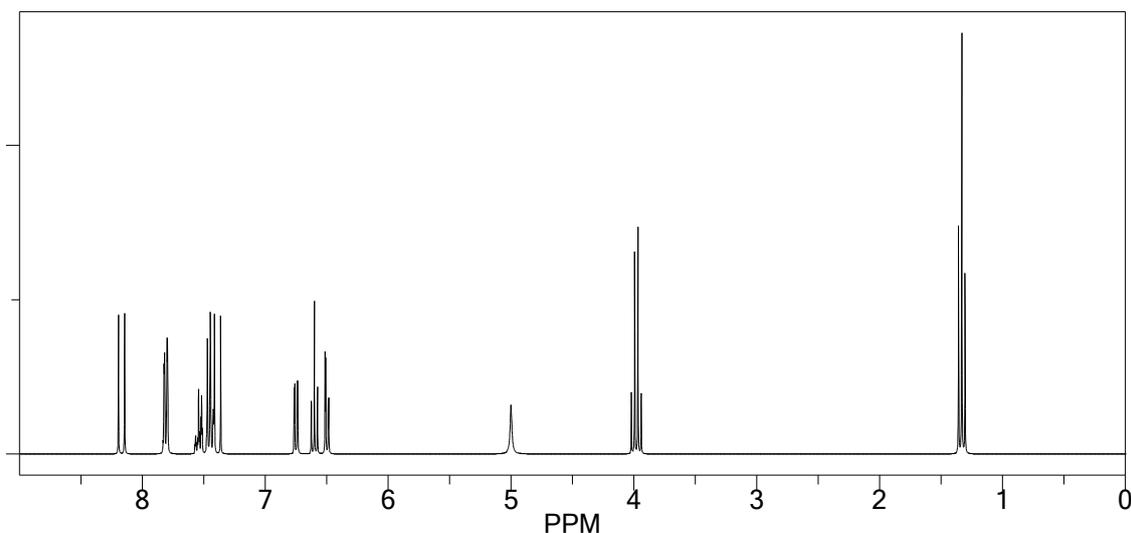


Figure II.5 : Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.

## Composé (A) RMN $^{13}\text{C}$

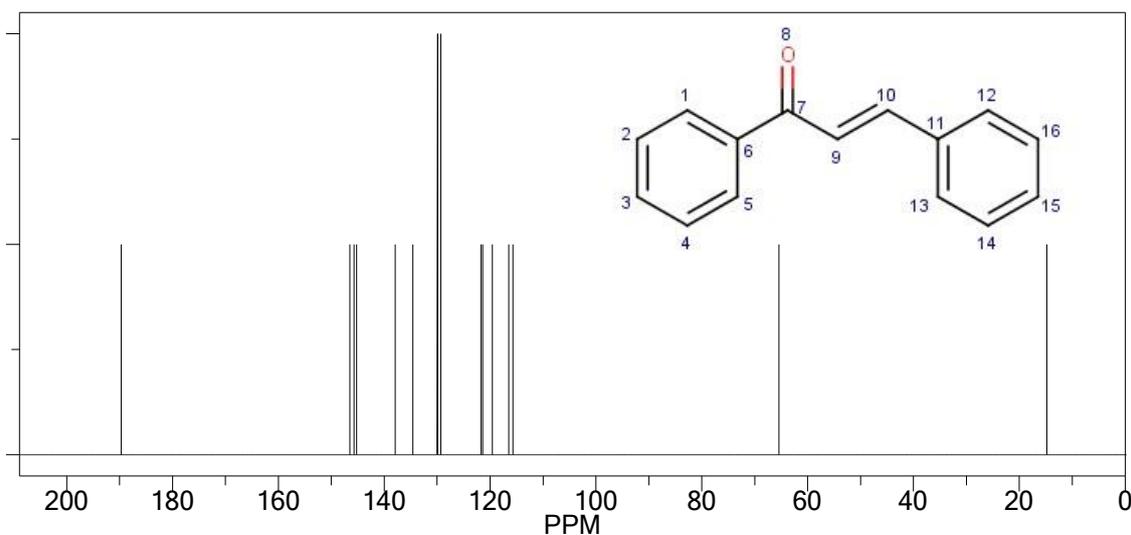


Figure II.6 : Spectre RMN ( $^{13}\text{C}$ ) de 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.

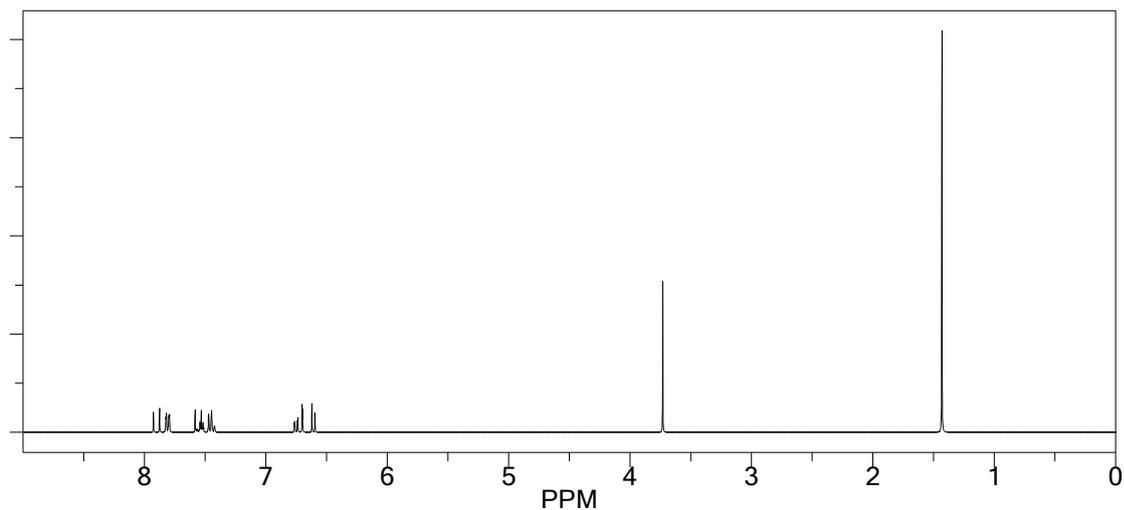
## Composé (B)

**RMN ( $^1\text{H}$ ) (DMSO, 400 MHz, d (ppm))** :  $\delta$  1.41 (9H, s), 3.91 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $j = 15.7$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $j = 8.4, 0.4$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $j = 1.9, 0.4$  Hz), 7.44-7.56 (5H, 7.51 (tt,  $j = 7.6, 1.5$  Hz), 7.47 (dddd,  $j = 8.5, 1.6, 1.5, 0.4$  Hz), 7.51 (dddd,  $j = 8.5, 7.6, 1.5, 0.4$  Hz)), 7.58-7.72 (2H, 7.61 (dd,  $j = 8.4, 1.9$  Hz), 7.67 (d,  $j = 15.7$  Hz)) **Figure II.7.**

## STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, RÉSULTATS ET DISCUSSION

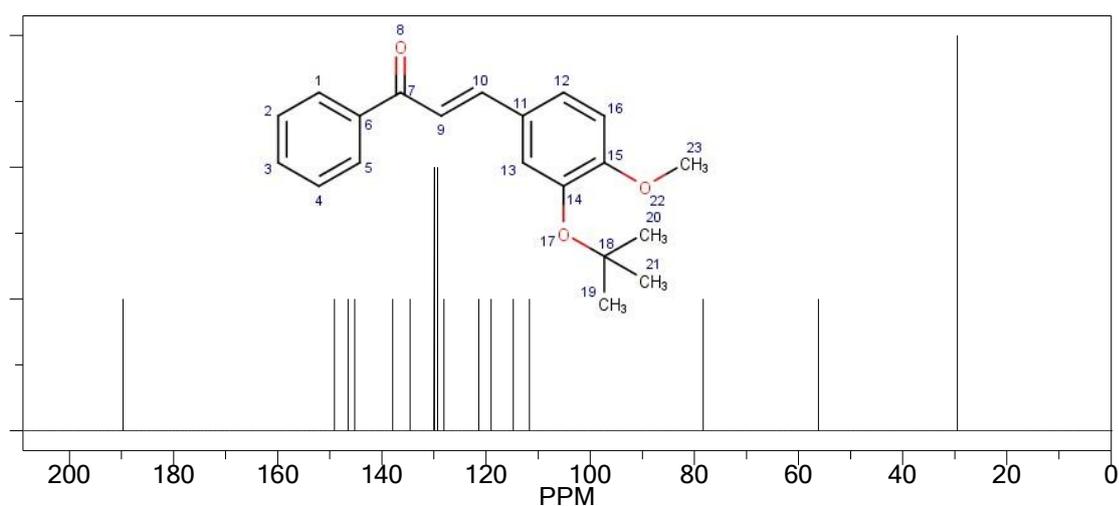
**RMN ( $^{13}\text{C}$ ) (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, d (ppm))** : 8 (C1,C5,C11), 128.5 (C2,C4), 128.9 (C3),138 (C6),189.2 (C7), 120.9 (C9), 142.6 (C10), 120.8 (C12), 108.7 (C13),150.8 (C14) , 149.6 (C15) , 111.4 (C16) ,78.9 (C18) , 29 (C19,C20,C21) , 56.2 (C23) **Figure II.8**.

### Composé (B) RMN $^1\text{H}$



**Figure II.7** : Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de 3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl]-1-phénylprop-2-én-1-one.

### Composé (B) RMN $^{13}\text{C}$



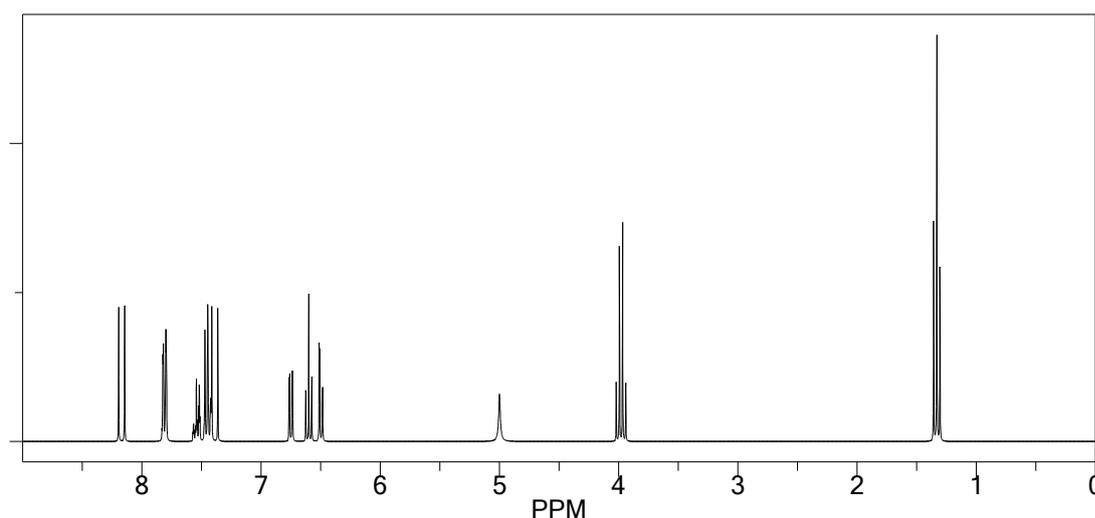
**Figure II.8** : Spectre RMN ( $^{13}\text{C}$ ) de 3-[3-(tert-butoxy)-4-méthoxyphényl]-1-phénylprop-2-én-1-one.

## Composé (C)

**RMN ( $^1\text{H}$ ) (DMSO, 400 MHz, d (ppm))** :  $\delta$  1.30 (3H, t,  $j = 7.0$  Hz), 4.26 (2H, q,  $j = 7.0$  Hz), 6.67 (1H, d,  $j = 15.7$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $j = 8.6, 2.2$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $j = 8.6, 8.2$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $j = 8.2, 2.2$  Hz), 7.44 -7.65 (6H, 7.51 (tt,  $j = 7.6, 1.5$  Hz), 7.47 (dddd,  $j = 8.5, 1.6, 1.5, 0.4$  Hz), 7.51 (dddd,  $j = 8.5, 7.6, 1.5, 0.4$  Hz), 7.60 (d,  $j = 15.7$  Hz)) **Figure II.9.**

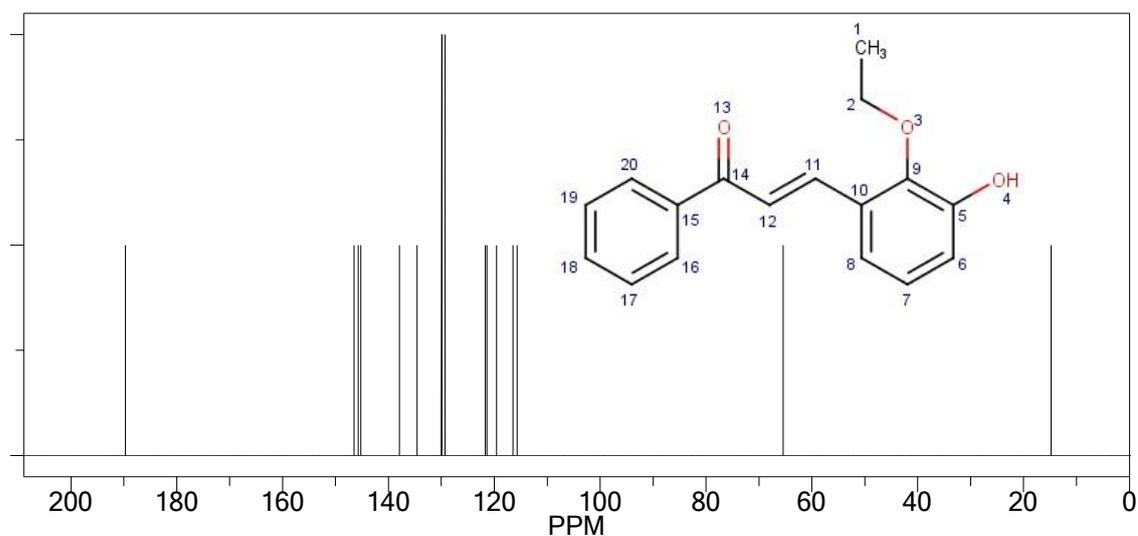
**RMN ( $^{13}\text{C}$ ) (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, d (ppm))** : 14.7 (C1), 64.7 (C2), 146.2 (C5), 117.9 (C6), 128.8 (C7), 117.7 (C8), 145.2 (C9), 130.4 (C10), 140.3 (C11), 122.2 (C12), 189.2 (C14), 138 (C15), 127.8 (C16, C20), 128.5 (C17, C19), 128.9 (C18) **Figure II.10.**

## Composé (C) RMN $^1\text{H}$



**Figure II.9** : Spectre RMN ( $^1\text{H}$ ) de -3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl)-1-phénylprop-2-én-1-one.

## Composé (C) RMN <sup>13</sup>C



**Figure II.10** : Spectre RMN (<sup>13</sup>C) de -3-(2-éthoxy-3-hydroxyphényl) -1-phénylprop-2-én-1-one.

## II.4 Conclusion

Dans ce travail, Nous avons conçu et préparé des dérivés de chalcones par la réaction de condensation d'une acétophénone et d'un benzaldéhyde par une catalyse basique. On remarque que les substituants liés aux noyaux benzéniques influent sur les rendements des réactions.

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées en utilisant les différentes méthodes d'analyse spectroscopiques usuelles : (IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C), et les grandeurs physico-chimiques comme les points de fusion, la couleur, et l'aspect.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zhang, Yingbo, et al. "Hydroxysafflor yellow A protects against chronic carbon tetrachloride-induced liver fibrosis." *European journal of pharmacology* 660.2-3 (2011): 438-444.
2. Gupta, S. R., B. Ravindranath, and T. R. Seshadri. "The glucosides of *Butea monosperma*." *Phytochemistry* 9.10 (1970): 2231-2235.

# Partie II

# *CHAPITRE I*

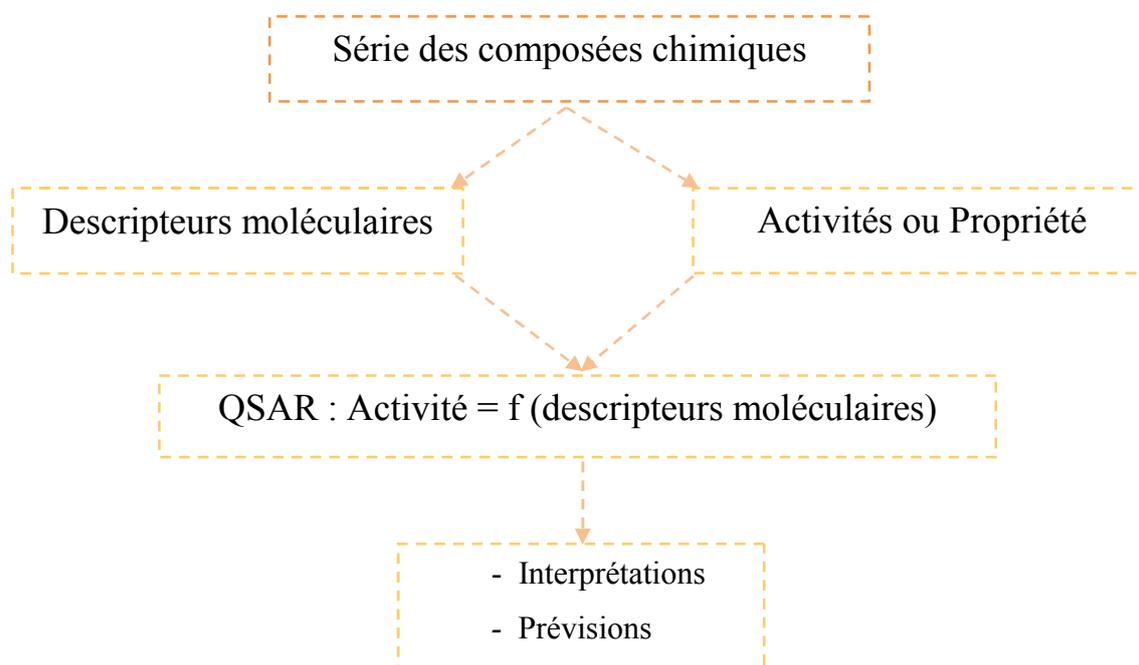
## *APPROCHE DE BASE DE LA QSAR (RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ QUANTITATIVES)*

# APPROCHE DE BASE DE LA QSAR

## I.1 Introduction

Bien que l'étude des relations structure-activité ait commencé à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hansch ont proposé un modèle mathématique pour corréler l'activité biologique et la structure chimique. Pendant ces quarante dernières années, ce domaine a largement été étudié et les données bibliographiques disponibles sur cette approche sont maintenant importantes. L'étude de la relation quantitative entre la structure et l'activité (QSAR) inclut toutes les méthodes statistiques par lesquelles des activités biologiques (sont reliées avec les éléments structuraux, les propriétés physico-chimiques (analyse de Hansch) ou différents paramètres liés à la notion de champ aidant à la description de la structure.

Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles structures (figure I.1). [1]



**Figure I.1 :** Modèle de l'étude de relation structure activité.

L'objectif principal de la QSAR est de trouver des modèles précis, applicables et robustes afin de trouver une relation entre la structure et l'activité dans un but de prédiction mais également

d'interprétation. La puissance de la prévision de l'activité biologique utilisant l'outil QSAR l'a rendue indispensable dans les recherches pharmaceutiques). [2]

### **I.2 Définition de SAR**

La relation structure-activité (SAR) représentante le lien entre la structure moléculaire et l'activité biologique ou les propriétés physicochimiques des composés qui sont souvent classés ensemble, car ils ont en commun des caractéristiques structurales telles que la forme, la taille, la disposition stéréochimique et la répartition des groupes fonctionnels. La structure moléculaire et l'activité biologique sont corrélées en observant les résultats de la modification structurelle systématique sur des paramètres biologiques définis. [3]

Les relations structure-activité (SAR) sont les pratiques traditionnelles de la chimie médicinale qui tentent de modifier l'effet (c'est-à-dire l'activité) ou la puissance de composés chimiques bioactifs en modifiant leur structure chimique. Les chimistes utilisent des techniques de synthèse chimique pour insérer des nouveaux groupes fonctionnels dans les composés biomédicaux. Cette méthode a été ensuite affinée pour construire des relations mathématiques entre une structure chimique et son activité biologique. [4]

### **I.3 Etude de la relation structure activité quantitative (QSAR)**

#### **I.3.1 Définition**

La relation quantitative structure activité (QSAR) est le processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique. L'activité biologique peut être exprimée quantitativement par la concentration d'une substance requise pour donner une certaine réponse biologique. L'expression mathématique peut être alors utilisée pour prédire la réponse biologique d'autres structures chimiques. [5]

La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que la lipophilicité, la solubilité et la perméabilité. [6]

Un modèle QSAR statistiquement validé est capable de prédire l'activité biologique d'un nouveau produit chimique dans la même série à la place des processus de synthèse chimique et d'évaluation biologique qui demandent beaucoup plus de temps et de main-d'œuvre. [7]

## I.3.2 *Principe QSAR*

Le principe de la méthode QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité en utilisant des méthodes d'analyse de données. La forme générale d'un tel modèle est la suivante [8]:

$$\text{Activité} = f(\text{descripteurs moléculaires})$$

L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée. [9]

## I.3.3 *Outils et techniques de QSAR*

### I.3.3.1 *Paramètres biologiques*

Les modèles QSAR sont dépendants des données expérimentales utilisées pour leur construction. Le modélisateur doit tenir compte des données à modéliser. Le choix de la base de données est donc une étape très importante dans le développement des modèles QSAR. Ces données devraient, idéalement, être de grande qualité, ce qui signifie qu'elles devraient être fiables et cohérentes. Il est donc important de les choisir parmi celles présentant des incertitudes faibles afin de limiter les barres d'erreurs expérimentales.

De plus, le modélisateur doit s'assurer que les données expérimentales utilisées ont été obtenues selon le même protocole. En effet les conditions expérimentales ont, généralement, une forte influence sur les valeurs obtenues. [10]

Il faut également que la distribution des données soit la plus homogène et normale que possible, car la plupart des méthodes statistiques sont basées sur ce type de distribution. L'efficacité d'un modèle QSAR dépend également du type de molécules qui y sont incluses, plus le modèle présentera des composés de structures proches et similaires, plus il aura de chance d'être performant. [11]

Les données biologiques sont généralement exprimées en logarithmes inverses ( $\log 1/C$ ) afin d'obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Quelques exemples de données biologiques, utilisées dans l'analyse QSAR, sont décrits dans le tableau I.1. [12, 13]

# APPROCHE DE BASE DE LA QSAR

**Tableau I.1** : Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques
<b>Récepteurs isolés</b>	
Constante de vitesse	Log K
Constante de Michaelis-Menten	Log1/Km
Constante d'inhibition (récepteur isolé)	Log1/Ki
<b>Systèmes cellulaires</b>	
Constante d'inhibition (systèmes cellulaires)	Log1/IC50
Résistance croisée	Log CR
Mutation de gène	Log TA 98
Données biologiques in vitro	Log 1/C
<b>Systèmes in vivo</b>	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesse de la réaction in vivo	Log I (induction)
Vitesse pharmacodynamique	Log T (clairance totale)

## I.3.3.2 *Descripteurs moléculaires*

Les descripteurs moléculaires sont des représentations mathématiques formelles d'une molécule, obtenues par un algorithme bien défini et appliquées à une représentation moléculaire définie ou à une procédure expérimentale bien définie : le descripteur moléculaire est le résultat final d'une procédure logique et mathématique qui transforme l'information chimique codée dans une représentation symbolique d'une molécule en un nombre utile ou le résultat d'une expérience standardisée. L'information codée par les descripteurs dépend généralement du type de représentation moléculaire et de l'algorithme défini pour son calcul. [14]

La classification des descripteurs moléculaires est établie en fonction :

- Leur origine (constitutionnel, géométrique, topologique, thermodynamique, quantique).
- Leur dimensionnalité (1D, 2D, 3D ou 4D).

## I.3.4 Méthodes statistiques

### I.3.4.1 Définition

Les techniques statistiques ou chimio-métriques constituent la base mathématique de la construction d'un modèle QSAR. La méthode la plus facile à interpréter est l'analyse de régression linéaire parmi diverses méthodes statistiques pour QSAR.

Ces régressions représentent la corrélation directe des variables indépendantes (x) avec une variable dépendante (y). Ce modèle peut être considéré pour la prédiction de y à partir des données de variables (x). Cela peut appartenir à un ensemble de systèmes qualitatifs ou quantitatifs. Les variantes inclusives peuvent être Régression linéaire simple (SLR), Régression linéaire multiple (MLR), Approximation de la fonction génétique (GFA) et Analyse en composantes principales (ACP) par étapes. Dans ce travail nous avons utilisé la méthode PLS comme un outil d'apprentissage et de sélection de variables. [15]

### I.3.4.2 *Régression des moindres carrés partiels*

Le PLS donne une solution statistiquement robuste même lorsque les variables indépendantes sont fortement interreliées entre elles, ou lorsque les variables indépendantes dépassent le nombre d'observations. PLS est une méthode de régression itérative qui produit ses solutions basées sur la transformation linéaire d'un grand nombre de descripteurs originaux en un petit nombre de nouveaux termes orthogonaux appelés variables latentes. Ainsi, cette méthode est comptée comme statistique standard. [16]

### I.3.4.3 *Méthode de validation*

La modélisation vise à fournir un modèle non seulement ajusté aux données expérimentales, mais pouvant également être généralisé à de nouveaux exemples. Pour ce faire, plusieurs méthodes de validation, telles que la validation interne, la validation externe, sont employées pour estimer la fiabilité du modèle QSAR et pour déterminer sa pertinence pour une application donnée. Différents indicateurs statistiques sont également employés pour déterminer la qualité d'un modèle QSAR, nous citerons ci-dessous les plus répandus. [17]

#### I.3.4.3.a Validation interne

La validation interne utilise l'ensemble de données à partir duquel le modèle est construit et vérifie la stabilité interne. La technique de validation croisée (CV) est largement

## APPROCHE DE BASE DE LA QSAR

utilisée comme méthode de validation interne des modèles statistiques. Habituellement, un composé de l'ensemble est extrait à chaque fois, puis le modèle est recalculé en utilisant comme ensemble d'entraînement le n-1 (où n est le nombre de composés) des composés restants, de sorte que la valeur d'activité biologique pour le composé extrait est prédite une fois pour tous les composés. Ce processus est répété n fois pour tous les composés de l'ensemble initial, obtenant ainsi une prédiction pour chaque objet. [18]

Ce processus fait référence à la méthode LOO (Leave-one-out). Une méthode alternative peut également être définie en omettant plus d'un composé de l'ensemble de données à chaque fois. Cette méthode s'appelle la méthode CV Leave n out ou Leave-many-Out (LMO) ou parfois elle est appelée Leave-group-out (LGO). [19]

### I.3.4.3.b Validation externe

Afin de tester de manière fiable le pouvoir prédictif du modèle QSAR, il est nécessaire d'employer un ensemble de validation externe, non employé pour le développement du modèle. Pour se faire, soit un ensemble de molécules divisé en deux : un ensemble d'apprentissage sur lequel le modèle est développé et un ensemble de validation utilisé pour déterminer sa validité externe. Une fois l'ensemble de validation mis en place, il suffit alors d'appliquer le modèle QSAR aux molécules qui le composent et de déterminer la corrélation existante entre les activités calculées et celles expérimentales. Plus cette corrélation est importante, plus le modèle est capable de prédire les activités pour des molécules hors l'ensemble d'apprentissage. [20, 21]

## I.4 Conclusion

En conclusion, La modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) constitue actuellement un outil fiable et performant pour combler les lacunes des études in vivo et in vitro et limiter le recours aux tests biologiques.

C'est une méthode qui tente à identifier une relation quantitative entre l'activité mesurée expérimentalement et des descripteurs théoriques ou empiriques liés à la structure moléculaire.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Debnath, Asim Kumar. "Quantitative structure-activity relationship (QSAR) paradigm--Hansch era to new millennium." *Mini reviews in medicinal chemistry* 1.2 (2001): 187-195.
2. Mendelsohn, Loren D. "ChemDraw 8 ultra, windows and macintosh versions." *Journal of chemical information and computer sciences* 44.6 (2004): 2225-2226.
3. Luque Ruiz, Irene, and Miguel Ángel Gómez-Nieto. "Study of the applicability domain of the QSAR classification models by means of the rivalry and modelability indexes." *Molecules* 23.11 (2018): 2756.
4. Hulzebos, E. M., et al. "The application of structure-activity relationships in human hazard assessment: a first approach." (2001).
5. Hansen, Ole Christian. *Quantitative structure-activity relationships (QSAR) and pesticides*. Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, (2004).
6. Brown, A. Crum, and Thomas R. Fraser. "V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. Part. I.—On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia." *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 25.1 (1868): 151-203.
7. Yousefinejad, Saeed, and Bahram Hemmateenejad. "Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: A historical perspective." *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 149 (2015): 177-204.
8. Jalali-Heravi, M., M. Asadollahi-Baboli, and P. Shahbazikhah. "QSAR study of heparanase inhibitors activity using artificial neural networks and Levenberg–Marquardt algorithm." *European journal of medicinal chemistry* 43.3 (2008): 548-556.
9. Chamjangali, M. Arab, M. Beglari, and G. Bagherian. "Prediction of cytotoxicity data (CC50) of anti-HIV 5-phenyl-1-phenylamino-1H-imidazole derivatives by artificial neural network trained with Levenberg–Marquardt algorithm." *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 26.1 (2007): 360-367.
10. Fourches, Denis, Eugene Muratov, and Alexander Tropsha. "Trust, but verify: on the importance of chemical structure curation in cheminformatics and QSAR modeling research." *Journal of chemical information and modeling* 50.7 (2010): 1189-1204.
11. Tropsha, Alexander. "Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation." *Molecular informatics* 29.6-7 (2010): 476-488.
12. Day, Simon. "Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics." (2001): 101-103.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

13. Phuong, H. T. N. "Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analogues Benzo [c] phénanthridiniques." Doctorat Thesis, AngersUniversity, (France) (2007).
14. Khan, Asad U. "Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design." *Drug discovery today* 21.8 (2016): 1291-1302.
15. Puzyn, Tomasz, Jerzy Leszczynski, and Mark T. Cronin, eds. *Recent advances in QSAR studies: methods and applications*. Vol. 8. Springer Science & Business Media, 2010.
16. Patel, Harun M., et al. "Quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies as strategic approach in drug discovery." *Medicinal chemistry research* 23.12 (2014): 4991-5007.
17. Golbraikh, Alexander, and Alexander Tropsha. "Beware of q2." *Journal of molecular graphics and modelling* 20.4 (2002): 269-276.
18. Golbraikh, Alexander, et al. "Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models." *Journal of computer-aided molecular design* 17.2-4 (2003): 241-253.
19. Collantes, Elizabeth R., et al. "Comparative molecular field analysis as a tool to evaluate mode of action of chemical hybridization agents." *Journal of agricultural and food chemistry* 47.12 (1999): 5245-5251.
20. Shi, Leming M., et al. "QSAR models using a large diverse set of estrogens." *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 41.1 (2001): 186-195.
21. Chirico, Nicola, and Paola Gramatica. "Real external predictivity of QSAR models: how to evaluate it? Comparison of different validation criteria and proposal of using the concordance correlation coefficient." *Journal of chemical information and modeling* 51.9 (2011): 2320-2335.

## *CHAPITRE II*

# *ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE*

# ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

## II.1 Introduction

Les méthodes QSAR représentent un domaine de recherche très important de la chimie-physique. L'objectif est d'établir une relation ou une équation mathématique reliant des descripteurs structurels d'une série de composés étudiés à l'activité biologique [1] qui est l'activité antileishmanienne; La leishmaniose est une maladie parasitaire à l'origine d'infections cutanées ou viscérales graves. Elle est due à différents parasites appartenant au genre *Leishmania* qui sont transmis par la piqûre d'un phlébotome [2] (insecte de quelques millimètres). L'objectif de ce travail est d'étudier et de prédire l'activité antileishmanienne de cette série constituée de 88 molécules, en utilisant des descripteurs ciblés. [3]

## II.2 Sélection des données expérimentales

Dans ce travail, nous avons appliqué une étude QSAR sur un ensemble de 88 molécules à base de chalcone dont les activités antileishmanienne, cette étude est réalisée en utilisant la méthode de régression linéaire. [4]

L'évaluation biologique de la cytotoxicité de ces structures sur la lignée cellulaire humaine de T CD8<sup>+</sup>, en utilisant la technique MTT (Microtiter plate Tetrazolinium), a permis d'obtenir des valeurs de la concentration inhibitrice médiane IC<sub>50</sub>. Les structures moléculaires et leurs activités antileishmanienne sont illustrées dans le tableau II.1 suivant :

**Tableau II.1** : Les structures moléculaires et leurs activités Antileishmanienne.

Composé	IC <sub>50</sub>	Nom
1	5.4	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
2	18.0	(2E) -3-[4-(diméthylamino) phényl]-1(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
3	3.0	(2E) -3-[4-(trifluorométhyl) phényl] -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
4	16.5	(2E) -3-(2,4-diméthoxyphényl) -1-(3-éthyl-2,4 diméthoxyphényl)prop-2-én-1-one
5	25.6	(2E) -3-(4-méthylphényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
6	16.5	(2E) -3-(4-éthylphényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
7	2.0	(2E)-3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] -1-(2, 3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
8	60.0	(2E) -3-[4-(quinolin-5-yl) phényl] -1-(2, 3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1- one

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

<b>9</b>	25.0	(2E) -3-(4-méthoxyphényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>10</b>	9.5	(2E) -3-(4-fluorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>11</b>	26.2	(2E) -3- {[1,1'-biphényl] -4-yl} -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>12</b>	18.5	(2E) -3-(2,4-difluorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>13</b>	22.5	(2E) -3-(4-nitrophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>14</b>	14.5	(2E) -3-(3,4-dichlorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>15</b>	14.5	(2E) -3-(4-chlorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>16</b>	41.5	(2E) -3-(2-chlorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>17</b>	24.4	(2E) -3-(3-chlorophényl) -1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>18</b>	15.8	(2E) -3-phényl-1-(2,3,4-triméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>19</b>	18.75	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(2,4-diméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>20</b>	5.85	(2E) -1-(2,4-diméthoxyphényl) -3-[4-(trifluorométhyl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>21</b>	6.23	(2E) -3-(2,4-difluorophényl) -1-(2,4-diméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>22</b>	2.10	(2E) -1,3-bis(2,4-diméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>23</b>	2.42	(2E) -1-(2,4-diméthoxyphényl) -3-(4-éthylphényl) prop-2-én-1-one
<b>24</b>	2.16	(2E) -1-(2,4-diméthoxyphényl) -3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>25</b>	27.00	(2E) -1-(2,4-diméthoxyphényl) -3-[4-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>26</b>	93.75	(2E) -1-(2,4-diméthoxyphényl) -3-(4-méthylphényl) prop-2-én-1-one
<b>27</b>	7.00	(2E) -3-(4-hydroxyphényl) -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>28</b>	26.75	(2E) -3-(2,4-difluorophényl) -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>29</b>	21.70	(2E) -1,3-bis(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>30</b>	4.83	(2E) -1-(4-méthoxyphényl) -3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>31</b>	43.00	(2E) -1-(4-méthoxyphényl) -3-[4-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>32</b>	14.40	(2E) -3-(4-fluorophényl) -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

<b>33</b>	16.00	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>34</b>	19.00	(2E) -1-(4-méthoxyphényl) -3-[4-(trifluorométhyl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>35</b>	6.40	(2E) -3-(2,4-diméthoxyphényl) -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>36</b>	70.00	(2E) -1-(4-méthoxyphényl) -3-(4-méthylphényl) prop-2-én-1-one
<b>37</b>	70.00	(2E) -3-[4-(diméthylamino) phényl] -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>38</b>	94.50	4-[(1E) -3-(4-méthoxyphényl) -3-oxoprop-1-én-1-yl] benzonitrile
<b>39</b>	55.50	(2E) -1-(4-méthoxyphényl) -3-phenylprop-2-én-1-one
<b>40</b>	28.10	(2E) -3-(2,4-difluorophényl) -1-(4-éthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>41</b>	33.00	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>42</b>	24.85	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>43</b>	100.00	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-[4-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>44</b>	24.10	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-(4-fluorophényl) prop-2-én-1-one
<b>45</b>	96.00	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(4-éthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>46</b>	24.00	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-[4-(trifluorométhyl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>47</b>	30.00	(2E) -3-(2,4-diméthoxyphényl) -1-(4-éthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>48</b>	38.00	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-(4-méthylphényl) prop-2-én-1-one
<b>49</b>	39.00	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-(4-nitrophényl) prop-2-én-1-one
<b>50</b>	30.00	(2E) -3-[4-(diméthylamino) phényl] -1-(4-éthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>51</b>	43.00	(2E) -1-(4-éthoxyphényl) -3-phénylprop-2-én-1-one
<b>52</b>	68.5	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(2,4-dihydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>53</b>	16.1	(2E)-1-(2,4-dihydroxyphényl) -3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>54</b>	16.0	(2E) -3-(2,4-difluorophényl) -1-(2,4-dihydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>55</b>	56.4	(2E) -1-(2,4-dihydroxyphényl) -3-(2,4-diméthoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>56</b>	24.8	(2E) -1-(2,4-dihydroxyphényl) -3-[1-(naphthalen-1-yl) phényl] prop-2-én-1-one

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

<b>57</b>	26.5	(2E) -1-(2,4-dihydroxyphényl) -3-[4-(trifluorométhyl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>58</b>	19.7	(2E) -1-(2,4-dihydroxyphényl) -3-[2-(pyridin-3-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>59</b>	20.0	(2E) -1-(2,4-dihydroxyphényl) -3-[2-(naphthalen-1-yl) phényl]prop-2-én-1-one
<b>60</b>	92.8	(2E)-1-(2,4-dihydroxyphényl)-3-[4-(quinolin-6-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>61</b>	12.30	(2E) -3-(4-chlorophényl) -1-(2,4-dihydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>62</b>	39.9	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-[1-(naphthalen-1-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>63</b>	41.0	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>64</b>	16.3	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-[2-(pyridin-3-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>65</b>	51.0	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-[4-(quinolin-6-yl) phényl] prop-2-en-1-one
<b>66</b>	27.5	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-[2-(naphthalen-1-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>67</b>	38.0	(2E) -3-(4-chlorophényl) -1-(4-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>68</b>	32.2	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-(4-methoxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>69</b>	25.4	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-(4-méthylphényl) prop-2-én-1-one
<b>70</b>	25.8	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-(3-méthylphényl) prop-2-én-1-one
<b>71</b>	30.4	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-[4-(trifluorométhyl) phenyl] prop-2-én-1-one
<b>72</b>	20.4	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-(4-nitrophényl) prop-2-én-1-one
<b>73</b>	21.7	(2E) -3-(4-fluorophényl) -1-(4-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>74</b>	18.4	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(4-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>75</b>	17.00	(2E) -3-[4-(diméthylamino) phényl] -1-(4-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>76</b>	24.50	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(4-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>77</b>	29.6	(2E) -1-(4-hydroxyphényl) -3-phénylprop-2-én-1-one
<b>78</b>	35.45	(2E) -3-(2,4-dichlorophényl) -1-(2-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
<b>79</b>	28.00	(2E) -1-(2-hydroxyphényl) -3-[3-(quinolin-5-yl) phényl] prop-2-én-1-one
<b>80</b>	12.85	(2E) -3-(4-chlorophényl) -1-(2-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

81	62.50	(2E) -1-(2-hydroxyphényl) -3-(4-méthylphényl) prop-2-én-1-one
82	61.50	(2E) -1-(2-hydroxyphényl) -3-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one
83	25.50	(2E) -3-(2,4-diméthoxyphényl) -1-(2-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
84	35.50	(2E) -1-(2-hydroxypéényl) -3-[4-(trifluorométhyl) phényl] prop-2-én-1-one
85	47.00	(2E) -3-(4-fluorophényl) -1-(2-hydroxyphényl) prop-2-én-1-one
86	31.00	(2E) -1-(2-hydroxyphényl) -3-[2-(pyridin-3-yl) phényl] prop-2-én-1-one
87	32.50	(2E) -1-(2-hydroxyphényl) -3-[1-(naphthalen-1-yl) phényl] prop-2-én-1-one
88	29.50	(2E) -1-(2-hydroxyphényl) -3-[2-(naphthalen-1-yl) phényl] prop-2-én-1-one

Les résultats biologiques de ces 88 molécules sont exploités par la méthode de régression des moindres carrés partiels (PLS = Partial Least Squares). Les composés sont alors répartis au hasard en deux séries appelées '**Training set**' (88 composés) et '**Test set**' (14 composés) dans le but d'établir l'équation de QSAR 2D et pour sa validation. [4]

### II.3 Sélection des descripteurs

Au départ un ensemble de 30 descripteurs moléculaires ont été calculé à l'aide de logiciels MOE tels que : Le moment dipolaire (AM1\_dipôle), L'énergie de l'orbite moléculaire inoccupée la plus basse (AM1\_LUMO), Composante électrostatique de l'énergie potentielle (E\_ele), l'énergie de solvation (E\_sol), Surface polaire fractionnaire (FASA\_P), Indice de flexibilité moléculaire de Kier (KierFlex), Coefficient de partage (Log P), Densité massique (Density), Poids moléculaire (Weight). Ces descripteurs sont bien corrélés avec l'activité biologique.

A partir de l'ensemble des matrices de corrélation obtenues, seuls les descripteurs qui possèdent une valeur  $R > 0,95$  entre eux, sont considérés comme trop inter corrélés et devront donc être éliminés. Les 10 descripteurs retenus pour construire le modèle de QSAR sont Le moment dipolaire (AM1\_dipôle), L'énergie de l'orbite moléculaire inoccupée la plus basse (AM1\_LUMO), Composante électrostatique de l'énergie potentielle (E\_ele),

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

l'énergie de solvation ( $E_{sol}$ ), Surface polaire fractionnaire (FASA\_P), Indice de flexibilité moléculaire de Kier (KierFlex), Coefficient de partage (Log P), Densité massique (Density), Poids moléculaire (Weight).

**Tableau II.2** : Descripteurs moléculaires utilisés pour construire le modèle de QSAR.

Propriété	Nom	Description
<b>Descripteur électronique</b> (Descripteurs 3D)	AM1_dipôle	Mesure la polarité nette moléculaire, qui résulte s'il y a une différence d'électronégativité entre les atomes de molécule.
	AM1_LUMO	Est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons.
	$E_{ele}$	Composante électrostatique de l'énergie potentielle.
	$E_{sol}$	Énergie de solvabilité.
<b>Descripteur topologique</b> (Descripteurs 3D)	FASA-P	ASAP fractionnaire calculé comme ASAP / ASA.
<b>Descripteur physicochimique</b> (Descripteurs 2D)	Log P	Le coefficient de partage d'une substance chimique entre 2 phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique / la phase aqueuse.
	Density	Poids divisé par Vdw Vol ( $AMU / \text{Å}^3$ ).
	KierFlex	Indice de flexibilité moléculaire de Kier: $(KierA\ 1) / (KierA\ 2) / n$ .
<b>Descripteur constitutionnel</b> (Descripteurs 1D)	MW	La Masse moléculaire (mesuré en daltons(Da)).

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

**Tableau II.3** : Les descripteurs moléculaires sélectionnés.

Composé	MW	Log P	E_sol	E_ele	AM1_LUMO	Density	FASA-P	KierFlex	AM1_dipôle
1	376.2280	4.6495	1,6873	-2.4429	-0.8955	0.8168	0.0879	5.8802	3.2297
2	341.4070	3.3455	-0.3621	-5.4534	-0.5476	0.7047	0.1008	4.8143	3.8992
3	366.3350	4.3652	5.2387	2.9690	-1.1086	0.8113	0.0857	4.7740	3.5391
4	356.4180	4.6910	0.9366	-15.9489	-0.5077	0.7105	0.1656	5.5743	4.7694
5	312.3650	3.7285	-0.6276	-4.6986	-0.7132	0.7065	0.0834	4.3106	2.3395
6	326.3920	4.2035	0.9511	-2.3132	-0.7288	0.6996	0.1170	4.8190	2.1070
7	425.4840	5.6275	2.8645	-1.6672	-0.7431	0.7144	0.0694	4.6492	0.5061
8	425.4840	5.5905	0.3749	0.0160	-0.8958	0.7144	0.0679	4.6492	2.0147
9	328.3640	3.3865	1.6296	-5.0193	-0.7109	0.7252	0.1151	4.8190	3.6037
10	316.3280	3.5835	2.4610	-3.03790	-0.8268	0.7417	0.0904	4.2339	2.0756
11	374.4360	5.3905	0.3126	-1.1834	-0.8091	0.7030	0.0709	4.6497	2.2540
12	334.3180	3.7715	3.5302	-6.1097	-1.0406	0.7886	0.1220	4.3870	3.6192
13	343.3350	3.3655	4.4540	2.1049	-1.5335	0.7775	0.2236	4.5906	5.9401
14	367.2280	4.6495	1.5921	-1.6522	-1.0179	0.8168	0.0853	5.8802	1.4151
15	332.7830	4.0225	1.0882	-1.5598	-0.8808	0.7674	0.0835	4.9451	1.8332
16	332.7830	4.0205	0.8070	-1.3946	-0.6887	0.7674	0.0903	4.9451	3.2084
17	332.7830	5.2310	1.1218	-0.3570	-0.8802	0.7674	0.0846	4.9451	07870
18	298.3380	4.9468	0.4831	-0.3166	-0.7326	0.7143	0.0875	4.0835	2.2012
19	337.2020	4.3530	-0.7660	-10.7685	-0.8997	0.8135	0.1148	5.0895	4.4293
20	336.3090	3.9590	2.9073	-10.2732	-1.0108	0.8076	0.1435	4.0693	5.5133
21	304.2920	4.7850	1.4704	-19.4116	-0.9180	0.7825	0.1810	3.6821	4.1035
22	328.3640	6.2090	0.8565	-18.6378	-0.5173	0.7252	0.1190	4.8190	4.9881
23	296.3660	6.1720	-0.9529	-14.7277	-0.6699	0.6869	0.1565	4.0835	3.0380
24	395.4580	4.3100	1.3549	-10.9905	-0.6543	0.7055	0.0851	4.0247	2.3731

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

25	395.4580	3.7130	-1.5036	-12.4468	-0.8035	0.7055	0.0862	4.0247	3.8587
26	282.3390	4.3620	-3.1938	-17.8664	-0.5111	0.6937	0.1402	3.5974	2.2804
27	254.2850	3.9770	-1.1411	-12.8704	-0.6931	0.7142	0.2633	2.9132	4.8153
28	274.2660	6.2180	2.4395	-11.6303	-1.0350	0.7752	0.1738	3.0058	4.7233
29	268.3120	6.1810	0.5427	-9.8475	-0.6550	0.7013	0.1474	3.3728	5.2541
30	365.4320	4.1740	-1.0930	-7.0355	-0.7728	0.6955	0.1055	3.4263	2.1708
31	365.4320	5.2400	-0.4913	-6.6507	-0.9007	0.6955	0.1029	3.4263	3.2856
32	256.2760	4.9558	1.2314	-6.7694	-0.9322	0.7309	0.1131	2.8482	2.7718
33	307.1760	3.9680	-0.5715	-7.2630	-0.9379	0.8096	0.1276	4.3155	4.4303
34	306.2830	4.3190	3.4049	-2.4276	-1.1285	0.8031	0.1331	3.3904	3.7723
35	298.3380	3.9360	0.1751	-17.1938	-0.5406	0.7143	0.1819	4.0835	5.2384
36	252.3130	3.6810	-2.2470	-10.2170	-0.6744	0.6784	0.1301	2.9132	1.9395
37	281.3550	3.9360	-1.8804	-10.3592	-0.5195	0.6792	0.1470	3.3949	5.6474
38	263.2960	3.6810	-0.2967	-5.98.25	-1.1574	0.7060	0.1092	2.8309	3.7334
39	238.2860	4.0210	-1.3364	-4.7144	-0.5195	0.6857	0.1138	2.6930	4.0698
40	288.2930	4.7030	1.0691	-12.4478	-1.0291	0.7623	0.1985	3.4562	4.9190
41	282.3390	4.3180	-0.8322	-10.7868	-0.6341	0.6937	0.1492	3.8589	5.3091
42	379.5290	6.5590	-2.3785	-7.7648	-0.7584	0.6901	0.1238	3.8091	2.2099
43	270.3030	4.5150	-0.2598	-8.0477	-0.8419	0.7207	0.1420	3.3021	3.5639
44	321.2030	5.5810	-1.6787	-7.3894	-0.9241	0.7954	0.1316	4.8637	4.6239
45	320.3100	5.2968	1.9061	-2.5130	-1.1183	0.7894	0.1357	3.8401	4.0555
46	312.3650	4.3090	-1.1611	-17.1343	-0.5386	0.7065	0.1834	4.5931	5.3460
47	266.3400	4.6600	-3.7635	-10.0808	-0.6801	0.6720	0.1343	3.3728	4.3018
48	297.3100	4.2970	1.5377	-3.5919	-1.5708	0.7511	0.2998	3.6576	5.3970
49	295.3820	4.2770	-3.2243	-11.3958	-0.4989	0.6733	0.1690	3.8657	5.3127
50	252.3130	4.3620	-2.6738	-5.6728	-0.6740	0.6784	0.1430	3.1509	4.1818
51	309.1480	4.7035	-0.8253	-33.4016	-1.2015	0.8555	0.3491	4.0230	2.3272

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

52	367.4040	5.6810	1.5171	-32.0557	-0.9035	0.7241	0.2581	3.2688	1.1019
53	276.2380	3.5250	1.2364	-37.2193	-1.1687	0.8228	0.3841	2.8021	2.6293
54	300.3100	3.4310	-1.0574	-41.0730	-0.7114	0.7515	0.3391	3.8243	4.0983
55	366.4160	6.0780	-5.1602	-30.8686	-1.3658	0.7095	0.2880	3.2607	3.9184
56	308.2550	4.4188	3.0515	-27.8435	-1.2605	0.8485	0.3482	3.1881	2.3678
57	317.3440	4.2090	-4.4881	-31.4480	-0.8851	0.7289	0.2837	3.1074	3.5909
58	366.4160	6.6620	0.1735	-29.8450	-0.7996	0.7095	0.2519	3.3025	2.0167
59	367.4040	5.6830	-5.4696	-32.6699	-1.0642	0.7241	0.2720	3.2688	2.7358
60	274.7030	4.0760	-1.4267	-31.6467	-0.9975	0.7953	0.3345	3.2081	1.3840
61	350.4170	6.3510	-4.0830	-8.2563	-1/3081	0.6899	0.1907	3.0535	3.8967
62	351.4050	5.9540	-1.3236	-9.8104	-0.8084	0.7044	0.1778	3.0619	0.5385
63	301.3450	4.4820	-4.9395	-9.4237	-0.7768	0.7060	0.1935	2.8940	2.7305
64	351.4050	5.9560	-5.8903	-10.5265	-0.9781	0.7044	0.1765	3.0619	2.7529
65	350.4170	6.9350	-1.9820	-7.6169	-0.6935	0.6899	0.1714	3.0949	1.2525
66	258.7040	4.3490	-1.8933	-10.0058	-0.9023	0.7679	0.2288	2.9817	3.0345
67	254.2850	3.7130	-1.0786	-13.3439	-0.6893	0.7142	0.2640	2.9132	2.9408
68	238.2860	4.0550	-3.7901	-13.0686	-0.7116	0.6900	0.2296	2.4819	1.8343
69	238.2860	4.0920	-3.0007	-12.0800	-0.6703	0.6900	0.2263	2.4819	1.9412
70	292.2560	4.6918	1.5570	-5.2425	-1.1675	0.8238	0.2250	2.9644	3.4189
71	269.2560	3.6920	0.7667	-5.9988	-1.5919	0.7808	0.3912	2.7717	5.5247
72	242.2490	3.9100	-0.2837	-11.0602	-0.9020	0.7475	0.2414	2.4228	2.9352
73	293.1490	4.9760	-1.8888	-10.2937	-0.9752	0.8308	0.2209	3.7917	3.9943
74	267.3280	3.6720	-3.2391	-13.3142	-0.5652	0.6895	0.2356	2.9493	3.3114
75	293.1490	4.9760	-1.8851	-10.2951	-0.9655	0.8308	0.2222	3.7917	4.0195
76	244.2590	3.7570	-2.7804	-8.7247	-0.7112	0.6988	0.2395	2.2654	3.8154
77	293.1490	4.9740	-1.5394	-15.4254	-1.0784	0.8308	0.1652	3.7917	3.3991
78	351.4050	5.9520	-0.5781	-15.6889	-0.9203	0.7044	0.1317	3.0619	1.8072

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

79	258.7040	4.3470	-2.0001	-15.2799	-0.9979	0.7679	0.1704	2.9817	2.4684
80	238.2860	4.0530	-3.4383	-19.2812	-0.8500	0.6900	0.1716	2.4819	3.7727
81	254.2850	3.7110	-1.4065	-19.1348	-0.8151	0.7142	0.2079	2.9132	4.5534
82	284.3110	3.7020	-2.0431	-25.9673	-0.7075	0.7269	0.2200	3.5974	5.0618
83	292.2560	4.6898	2.4517	-11.0154	-1.2435	0.8238	0.1704	2.9644	2.4234
84	242.2490	3.9080	-0.6834	-16.5125	-1.0220	0.7475	0.1776	2.4228	2.3183
85	301.3450	4.4800	-4.2800	-14.9167	-0.9110	0.7060	0.1370	2.8940	4.7273
86	350.4170	6.3490	-4.6879	-14.0488	-1.3845	0.6899	0.1368	3.0535	4.8449
87	350.4170	6.9330	-0.1209	-13.2957	-0.8198	0.6899	0.1247	3.0949	3.1147
88	319.8800	4.2870	-2.2604	-13.8822	-0.5487	0.6927	0.1069	5.6960	4.8857

**Tableau II.4 :** Matrice de corrélation des 9 descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle QSAR (valeurs de R).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>1. PIC50</b>	100	-15	18	-2	10	27	-10	18	-2	14
<b>2. AM1_dipole</b>	-15	100	-15	1	2	1	13	6	-26	-23
<b>3. AM1_LUMO</b>	18	-15	100	-48	-4	-22	-38	20	-12	-9
<b>4. Density</b>	-2	1	-48	100	-3	48	22	25	-12	2
<b>5. E_ele</b>	10	2	-4	-3	100	35	-65	30	0	13
<b>6. E_sol</b>	27	1	-22	48	35	100	-13	37	-21	16
<b>7. FASA_P</b>	-10	13	-38	22	-65	-13	100	-50	-23	-38
<b>8. KierFlex</b>	18	6	20	25	30	37	-50	100	4	57
<b>9. Log P (o/w)</b>	-2	-26	-12	-12	0	-21	-23	4	100	67
<b>10. Weight</b>	14	-23	-9	2	13	16	-38	57	67	100

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

### II.4 *Analyse de régression des moindres carrés partiels (PLS = Partial Least Squares) et construction d'équation de QSAR*

C'est la méthode d'analyse qui est utilisée généralement dans la technique de régression linéaire. La qualité des modèles est évaluée sur la base du coefficient de corrélation  $R^2$ , du coefficient de corrélation d'évaluation croisé  $q^2$  (LOO = Leave-One-Out), et de l'erreur de RMS (Root Mean Square). L'analyse de PLS est identique pour les 'Training Set' et 'Test Set'. Les 88 composés du 'Training Set' et l'ensemble de 9 descripteurs sélectionnés sont utilisés pour construire les modèles de PLS.

On a obtenu les résultats suivants :

- La valeur de  $R^2$  pour le 'Training Set' est 0.76.
- L'analyse montre une erreur de RMS de 0.52 ( $\mu\text{M}$ ).
- la valeur de  $q^2$  pour le 'Test Set' est 0.71 avec une erreur de RMS de 0.58 ( $\mu\text{M}$ ).
- Cette analyse permet de construire l'équation de QSAR, les 9 descripteurs ainsi que leurs coefficients sont présentés dans le tableau II.5.
- Les valeurs expérimentales et prédictives de  $\log IC_{50}$  à partir du modèle QSAR des 'Training Set' et 'Test Set' sont indiquées dans les tableaux II.1 et II.6.
- Les tracés de  $\log IC_{50}$  calculé et observé sont indiqués dans la figure II.1.

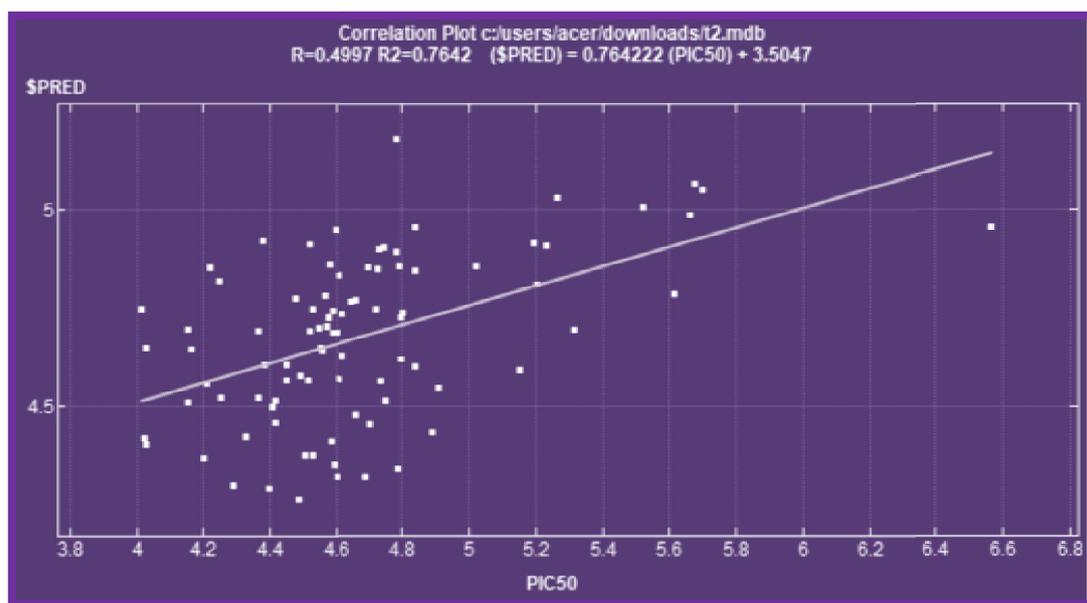
L'équation de QSAR en 2 dimensions :

$$\begin{aligned} \text{PIC}_{50} = & 4.30635 + 0.01186 * \text{AM1\_dipole} + 0.38885 * \text{AM1\_LUMO} - 0.05672 * \\ & \text{density} - 0.00437 * \text{E\_ele} + 0.05942 * \text{E\_sol} - 0.03027 * \text{FASA\_P} + 0.11246 * \\ & \text{KierFlex} + 0.02727 * \log\text{P (o/w)} + 0.00050 * \text{Weight} \end{aligned}$$

Avec :

$$n = 88, \quad R^2 = 0.76, \quad \text{RMSe} = 0.52$$

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE



**Figure II.1** : Corrélation entre les logIC<sub>50</sub> calculés et observés pour le modèle défini dans le tableau II.1.

Nom	Description	Coefficient
<b>AM1- dipôle</b>	Potentiel chimique électronique.	-0.03586
<b>AM1- LUMO</b>	Energie de l'orbitale la plus haute occupée.	+0.56372
<b>E_ele</b>	Énergie électrostatique.	+0.00016
<b>E_sol</b>	Énergie de solvation.	+0.07720
<b>FASA-P</b>	Surface polaire de fraction	+0.02949
<b>Log P</b>	Log P = log [Octanol] / [H <sub>2</sub> O]	-0.02218
<b>Density</b>	Densité de masse moléculaire	-0.09598
<b>KierFlex</b>	Flexibilité moléculaire	-0.04295
<b>Weight</b>	Masse moléculaire	+0.00185

**Tableau II.5** : Descripteurs sélectionnés, leurs coefficients.

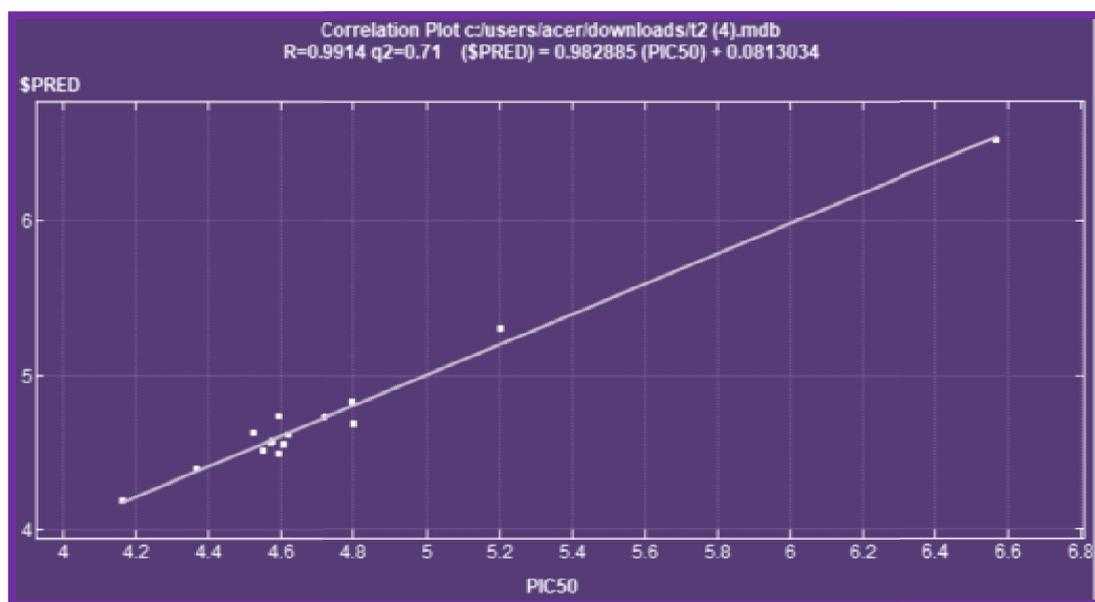
## II.5 Validation de modèle

Résultat du « **Training Set** »

$n = 88$ ,  $R^2 = 0.76$ ,  $RMSe = 0.52$ ,

Validation « **Test Set** »

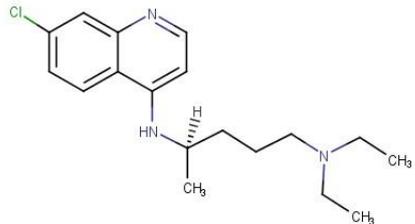
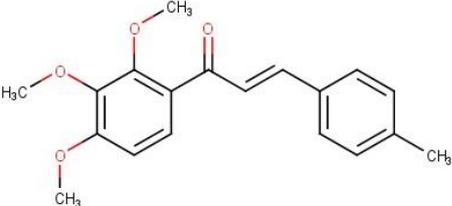
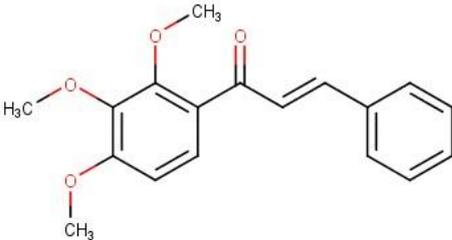
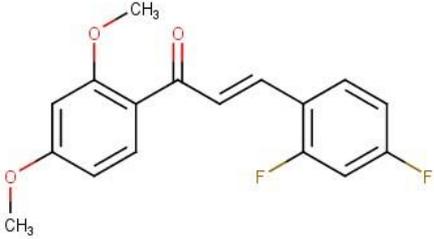
$n = 14$ ,  $q^2 = 0.71$ ,  $RMSe = 0.24$



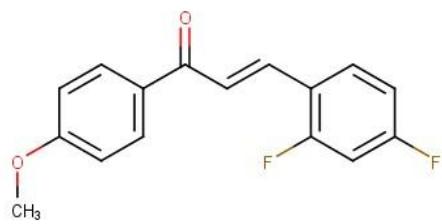
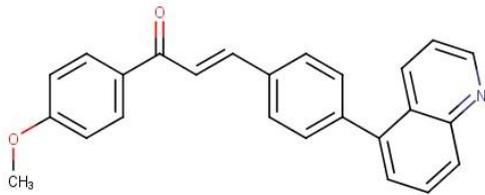
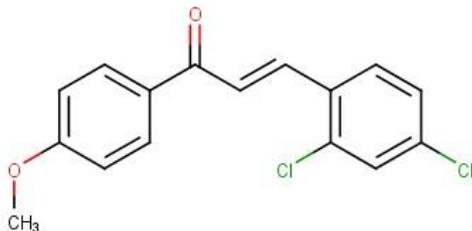
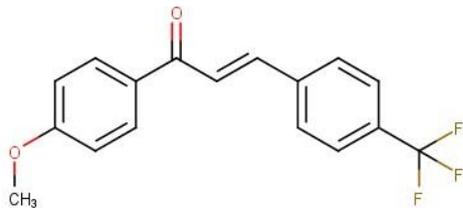
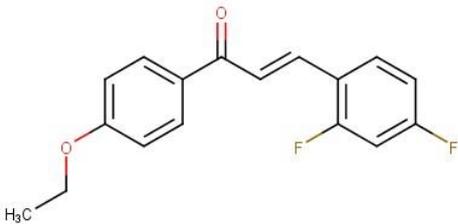
**Figure II. 2** : Corrélation entre les  $\log IC_{50}$  calculés et observés pour les molécules de « **Test set** » sont définie dans Le tableau II.6

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

**Tableau II.6** : Ensemble de données des 14 composés du « **Test Set** » avec leurs valeurs de cytotoxicité IC<sub>50</sub> (μM) expérimentales, calculées et leur différence.

N°	Structure	IC <sub>50</sub>	PIC <sub>50</sub>	PRED	Δ
Molécule de référence		0.27	6.5686	4.4838	2.0848
1		25.6	4.5918	4.6659	-0.0741
2		15.8	4.8013	4.7362	0.0651
3		6.23	5.2055	4.6406	0.5649

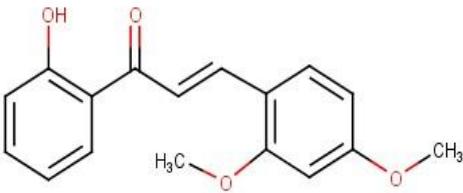
## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

<b>4</b>		26.75	4.5727	4.6024	-0.0297
<b>5</b>		43.00	4.3665	4.6197	-0.2532
<b>6</b>		16.00	4.7959	4.4163	0.3796
<b>7</b>		19.00	4.7212	4.6854	0.0358
<b>8</b>		28.10	4.5513	4.4941	0.0572

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

<b>9</b>		24.85	4.6047	4.5949	0.0098
<b>10</b>		24.00	4.6198	4.5656	0.0542
<b>11</b>		30.00	4.5229	4.5913	-0.0684
<b>12</b>		68.5	4.1643	4.3495	-0.1852
<b>13</b>		26.5	4.5768	4.6562	-0.0794

## ETUDE QSAR DE L'ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE

14		25.50	4.5935	4.4403	0.1532
----	---	-------	--------	--------	--------

### II.6 Prévisions de l'activité biologique

Les descripteurs moléculaires **AM1-dipôle** , **AM1-LUMO** , **E<sub>ele</sub>** , **E<sub>sol</sub>** , **FASA-P**, **Log P**, **Density**, **KierFlex** , **Weight** présentent relativement la même influence sur l'activité Antileishmanienne.

Le coefficient de corrélation (**R<sup>2</sup> = 0.76**) nous indique qu'il existe une forte corrélation entre les valeurs observées de l'activité biologique et celles prédites par le modèle de régression.

Dans le modèle obtenu on remarque que toute augmentation des valeurs (descripteurs) ou diminution des valeurs (descripteurs) révèle une influence directe sur la valeur de l'activité biologique.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Reis, Mauro, et al. "A theoretical study of phenolic compounds with antioxidant properties." *European journal of medicinal chemistry* 42.4 (2007): 440-446.
2. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/leishmaniose>.
3. Steinhäuser, Klaus Günter, and Philip G. Sayre. "Reliability of methods and data for regulatory assessment of nanomaterial risks." *NanoImpact* 7 (2017): 66-74.
4. Adad, Azeddine, et al. "Binding affinities (AhR) of polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) study combining DFT and QSAR results." *IJARCSSE* 4 (2014): 304-305.

CONCLUSION

GÉNÉRALE

# CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de ces dernières années les chalcones constituent un champ de recherche très vaste, en raison de leurs propriétés variées. Pour cela leur synthèse présente un défi pour les chimistes, notamment pour les organiciens, qui ont mis en évidence de nombreuses méthodes de synthèse, parmi ces méthodes nous avons choisi la condensation de Claisen-Schmidt.

Motivés par l'importance tant sur le plan activité biologique, des dérivés de chalcones, nous avons consacré le présent travail à la synthèse de nouvelles dérivés chalcones, suivi par une étude qualitative de la relation structure- activité a été réalisée sur les dérivés de chalcones.

Dans la première approche, nous avons utilisé la réaction de Claisen-Schmidt (la condensation aldolique) pour préparer les dérivés de chalcones. Les résultats obtenus, montrent que nos produits donnent des rendements acceptables.

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par les différentes méthodes d'analyse spectroscopiques (IR-FT, RMN ( $^1\text{H}$ ), et RMN ( $^{13}\text{C}$ )). La pureté de nos produits a été confirmée par la CCM. La structure de nos produits est assurée par les spectres obtenus par la spectroscopie IR.

Dans la deuxième approche, notre présent travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale sur l'étude de relation structure activité QSAR sur différentes dérivés de chalcones. L'importance de l'étude de la Relation Structure Activité Quantitatives (QSAR) a été prouvée par sa capacité à aider pour développer des modèles fiables pour la prédiction de quelques activités biologiques des dérivés de chalcones.

Enfin, nous avons pu soutirer des informations utiles à partir de l'équation de modèle. Ainsi, nous avons pu interpréter la contribution des descripteurs sur la variation de l'activité Antileishmanienne, à l'aide des descripteurs pondérés tels que AM1-dipôle, AM1-LUMO, E<sub>ele</sub>, E<sub>sol</sub>, FASA-P, Log P, Density, KierFlex, Weight, ces descripteurs présentent relativement la même influence sur l'activité Antileishmanienne. En revanche, les autres descripteurs non pondérés sont difficiles à interpréter car ils ne sont pas liés aux paramètres physicochimiques.

## Résumé

Dans cette étude nous sommes intéressés à la synthèse de chalcone qui constitue un champ de recherche très vaste, en raison de leurs propriétés variées, et pour ce but qu'on a basé notre travail sur la synthèse de chalcone par la méthode de condensation de *Claisen-Schmidt* qui est une méthode simple et facile à appliquer, en changeant à chaque fois un des paramètres de la réaction et cela était dans la première partie, cette voie nous a permis d'avoir des résultats intéressants avec des bons rendements.

La caractérisation de la chalcone synthétisée a été effectuée par spectroscopie infrarouge et spectroscopie résonance magnétique nucléaire des protons.

Dans la deuxième partie on base sur Une recherche de relation structure/activité quantitative (2D/ QSAR) a été menée. L'équation de (2D/ QSAR) a été construite à partir de 88 analogues de chalcone possédant une activité Antileishmanienne, en utilisant le logiciel MOE.

Ces résultats sont exploités dans le cadre de la prédiction de cytotoxicité de nos nouvelles structures et pour orienter nos futurs travaux.

**Mots clés :** Activité, Chalcone, Modélisation moléculaire, QSAR, Propriété.

## Abstract

In this study we are interested to the synthesis of chalcone which constitute a vast field of research, because of their varied properties, and for this purpose that we have based our work on the synthesis of chalcone by the method of condensation of Claisen-Schmidt which is a simple and easy to handle method, changing every time one of the parameters of the reaction and this was in the first step and this way gave us interesting results and good yields. Characterization of the chalcone was performed by infrared spectroscopy and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. In the second part it is based on the 2D/QSAR equation is built on 88 analogues of chalcone, using the MOE software.

The results of this study are in favor of a good cytotoxicity for the novel synthesized structures and could definitively orientate the synthesis of new derivatives.

**Keywords:** Activity, Chalcone, Molecular modeling, QSAR, Property.