



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ « Abbes LAGHROUR » DE KHENCHELA
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE



Département des Sciences de la Matière

N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des matériaux

Intitulé :

**Synthèse de quelques composés
hétérocycliques dérivés de Chalcones.**

✚ Réalisé par : -**SEKROUF Oussama**
- **ABROUK Amine**

✚ Membres de jury :
DIREM Amani MCA Présidente
BOUTOUBA Zina MCB Examinatrice

Dirigé par : Dr. GOLEA Lynda

Présenté le 00/06/2022

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université Abbés Laghrour - Khenchela,
Département des sciences de la matière, au laboratoire de chimie des
matériaux.

Plus importants encore, nous remercions Dieu tout-puissant de nous avoir
donné la force et la confiance nécessaires pour arriver à ce stade.

Nous tenons nos sincères remerciements à notre encadreur *Dr. GOLEA
LYNDA.*

Vous avez eu la gentillesse de nous confier ce travail très intéressant et de
nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Malgré vos obligations professionnelles, vous nous réservez toujours le
meilleur accueil.

Vos encouragements sont inlassables. Nous profitons de cette occasion pour
vous exprimer notre profonde gratitude et vous témoigner notre respect.

Nous tenons également à remercier les membres de jury *Dr. DIREM AMANI
et Dr. BOUTOUBA ZINA pour* l'honneur qu'ils nous ont accordé en acceptant
de jurer notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué et aidé à faire ce
travail.

Dédicace

À mes chers parents ; j'ai essayé de mettre les mots ensemble mais je ne trouve pas les mots justes pour récompenser tous les sacrifices que vos faites pour nous.

Ma mère, mon père, je vous dois tout, merci pour votre amour, votre travail acharné, vos sacrifices et vos encouragements.

Vous serez toujours mon meilleur soutien spirituel et matériel.

Merci beaucoup ; que Dieu vous accorde longue vie et santé de fer et vous protège de tout mal.

À ma chère sœur.

À mes chers frères.

À mes chers amis : Khaled, Zakaria, Taha, Amine, Naim.

À tous mes amis et collègues de Département des Sciences de la matière.

À tous mes professeurs pendant les années scolaires.

Oussama

MERCI

Dédicace

Avec tous mes sentiments de tendresse je dédie

Ce présent travail :

À mes chers parents qui m'ont appris la patience.

À mes amis et camarades ;

*Dhia, Nedjm Eddine, Ramzi, Bilal et
mon compagnon d'étude Oussama*

À tous ceux que j'aime

Amine

MERCI

Liste des schémas

Chapitre I

N°	Titre	Page
Schéma I.1-	Réaction de Claisen-Schmidt.	5
Schéma I.2-	Réaction de Suzuki.	5
Schéma I.3-	Formation d'une chalcone via une réaction de Sonogashira.	5
Schéma I.4-	Formation d'une chalcone via une réaction de Wittig.	6
Schéma I.5-	Réaction d'hydrolyse des hydrocarbures aromatiques.	9
Schéma I.6-	Les transformations réactionnelles possibles des époxydes.	10
Schéma I.7-	Réaction de Darzens.	11
Schéma I.8-	Epoxydation par ylures de solfonium et de sulfoxonium.	11
Schéma I.9-	Mécanisme de l'époxydation par ylures de solfonium et de sulfoxonium.	11
Schéma I.10-	Synthèse d'un époxyde à partir d'un alcène.	12

Chapitre II

N°	Titre	Page
Schéma II.1-	Schéma de principe d'un spectrophotomètre UV-vis.	17
Schéma II.2-	Schéma de principe d'un spectrophotomètre IR.	18
Schéma II.3-	Réaction générale des composés (1-3).	23
Schéma II.4-	Réaction générale des composés (4-6).	26

Chapitre III

N°	Titre	Page
Schéma III.1-	Synthèse des dérivés oxiranes à partir des chalcones.	32
Schéma III.2-	Réaction générale des précurseurs chalcones.	32
Schéma III.3-	Mécanisme réactionnel de synthèse du composé (1).	33
Schéma III.4-	Mécanisme réactionnel de la synthèse des composés (2, 3).	33
Schéma III.5-	Numérotation des composés (1-3).	35
Schéma III.6-	Réaction générale du composé (4).	39
Schéma III.7-	Réaction générale des composés (5, 6).	39
Schéma III.8-	Les résultats des propriétés ADME pour les composés (1-3).	43

Liste des figures

Chapitre I

N°	Titre	Page
Figure I.1-	Structure générale d'une chalcone.	4
Figure I.2-	Activité anticancéreuse.	6
Figure I.3-	Chalcones à activité anti-inflammatoire.	7
Figure I.4-	Molécule à activité antioxydant.	7
Figure I.5-	Chalcones à activité antibactérienne.	7
Figure I.6-	Représentation générique de la fonction époxyde.	8
Figure I.7-	Molécules bioactives.	8
Figure I.8-	Les substances naturelles (Epoxydes).	9

Chapitre II

N°	Titre	Page
Figure II.1-	Montage chromatographique sur couche mince.	15
Figure II.2-	Calcul du rapport frontal sur la plaque CCM.	16
Figure II.3-	Appareillage de spectroscopie UV-vis.	16
Figure II.4-	Appareillage de la spectroscopie IR.	18
Figure II.5-	Interprétation du spectre IR.	19
Figure II.6-	Appareillage de la spectroscopie RMN.	20
Figure II.7-	Principe d'un spectromètre de RMN à onde continue.	20
Figure II.8-	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (1).	24
Figure II.9-	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (2).	24
Figure II.10-	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (3).	25
Figure II.11-	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (4).	26
Figure II.12-	Page d'accueil du serveur SwissADME.	27

Chapitre III

N°	Titre	Page
Figure III.1-	Voies de synthèse des dérivés hétérocycliques à partir des chalcones.	31
Figure III.2-	Spectre FT-IR du composé (1).	35
Figure III.3-	Spectre RMN ¹ H du composé (1).	36
Figure III.4-	Spectre RMN ¹³ C du composé (1).	37
Figure III.5-	Spectre RMN ¹ H du composé (2).	38
Figure III.6-	Spectre RMN ¹³ C du composé (2).	38
Figure III.7-	Spectre RMN ¹ H du composé (4).	40
Figure III.8-	Spectre RMN ¹ H du composé (5).	40
Figure III.9-	Spectre RMN ¹³ C du composé (4).	41
Figure III.10-	Spectre RMN ¹³ C du composé (5).	41
Figure III.11-	Spectre COSY H-H du composé (5).	41

Liste des tableaux

Chapitre II

N°	Titre	Page
Tableau II.1-	Liste des réactifs.	21
Tableau II.2-	Liste des solvants.	22

Chapitre III

N°	Titre	Page
Tableau III.1-	Propriétés physico-chimiques des composés (1-3) .	34
Tableau III.2-	Déplacement chimique des différents protons du composé (1) .	36
Tableau III.3-	Propriétés physico-chimiques du composé (4-6) .	39
Tableau III.4-	Propriétés ADME pour les composés (1-3) .	42

Liste d'abréviation

ADME	Absorption, distribution, métabolismes, élimination.
C	Carbone.
C°	Degrés Celsius.
CCM	Chromatographie Couche Mince.
CNS	Central nervous system
CH₄N₂O	Urée.
<i>d</i>	Doublet.
EtOH	Ethanol.
g	Gramme.
h	Heure.
H₂O	Eau.
I₂	Diode.
IR	Spectroscopie Infrarouge.
m	Multiplet.
MEOH	Méthanol.
ml	Millilitre.
Min	Minute.
nm	Nanomètre.
NaOH	Hydroxyde de sodium.
Ppm	Partie par million.
PH	Potentiel hydrogène.
Rf	Rapport frontal.
R_d	Rendement.
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton.
RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
<i>s</i>	tingulet.
<i>t</i>	triplet.
TPSA	Topological polar surface area.
%	Pourcentage.
δ	Déplacements chimiques.
<i>d</i>	doublet

Table des matières

Liste des schémas	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviation	
Introduction générale	
Chapitre I : Recherche bibliographique	
Introduction.....	4
I.1 Généralités sur les chalcones.....	4
Définition.....	4
Les méthodes de synthèse de chalcone.....	4
Réaction de Claisen et Schmidt.....	5
Réaction de Suzuki.....	5
Réaction de Sonogashira.....	5
Réaction de Wittig-Horner.....	5
Le rôle biologique des chalcones.....	6
L'activité anticancéreuse.....	6
Activité anti-inflammatoire.....	6
L'activité antioxydant.....	7
Activité antimicrobienne.....	7
Généralités sur les époxydes.....	7
Définition.....	7
Les caractéristiques des époxydes.....	8
Synthèse des époxydes.....	11
a. Synthèse des époxydes à partir des dérivés carbonylés.....	11
b. L'époxyde à partir d'un alcène.....	12
c. Époxydation des oléfines.....	12
Conclusion.....	12
Chapitre II : Méthode expérimentale	
Introduction.....	14
II. Techniques expérimentales.....	14
II.1 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	14
Définition.....	14
Appareillage.....	14
Principe.....	14
Les méthodes d'analyses spectroscopiques.....	16
La spectroscopie UV-Visible.....	16

Spectroscopie Infrarouge (FT-IR)	17
La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	19
Synthèse	21
Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse.....	21
Montage experimental.....	22
Synthèse des chalcones.....	22
Synthèse d'époxydation	25
Etude <i>in silico</i>	27
SwissADME	27
Propriétés physico-chimiques	27
Propriétés ADME.....	28
Absorption	29
Distribution.....	29
Métabolisme	29
Élimination	29
Conclusion	29
<i>Chapitre III : Résultat et discussions</i>	
III. Résultats et discussions	31
III .1 Introduction	31
III .2 Synthèse des précurseurs chalcones	32
III .2.1 Mécanisme de formation des chalcones	32
III .2.2 Caractéristiques Physico-chimiques des chalcones	34
III .2.3 Analyses spectral	34
Analyse FT-IR du composé (1)	34
Analyse RMN ¹ H et ¹³ C du composé (1)	35
Analyse RMN ¹ H et ¹³ C des composés (2, 3)	37
Synthèse d'époxydation	38
Analyse RMN ¹ H et ¹³ C des composés (4-6)	39
ADMET propriétés.....	42
Conclusion	44
Conclusion générale	45
Bibliographie	46
Résumé:	
.....	Error!

Bookmark not defined.

Introduction générale

Introduction générale

À ce jour, environ 3 millions de composés enregistrés dans les résumés chimiques sont des composés hétérocycliques. Ils constituent la famille la plus vaste et la plus diversifiée de composés organiques. Bon nombre des aspects les plus généraux de la chimie hétérocyclique sont considérés comme des disciplines d'importance générale, impliquant presque tous les aspects de la chimie organique et la chimie médicinale et de la biochimie [1].

La synthèse des composés hétérocycliques répondant à un besoin thérapeutique est l'axe principal des travaux de notre équipe de recherche "synthèse de quelques composés hétérocycliques dérivés de chalcones".

Les hétérocycles sont une classe de composés organiques dont les cycles sont constitués d'atomes d'au moins deux éléments différents. Il s'agit généralement de carbone et d'hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre.

La chalcone est un produit naturel majeur largement distribué dans les fruits, les légumes, les épices, le thé et les aliments à base de soja, et a attiré beaucoup d'attention en raison de ses activités pharmacologiques intéressantes [2].

Parmi les composés hétérocycliques, les époxydes occupent actuellement une place plus importante en chimie organique, à la fois comme intermédiaires et comme produits actifs, et ils sont largement utilisés dans l'industrie comme intermédiaires de synthèse dans la fabrication de solvants et l'industrie alimentaire [3].

Ce travail qui est exposé dans ce mémoire sera essentiellement consacré à la synthèse et la caractérisation des nouveaux composés hétérocycles possédant un groupement carbonyle α , β - insaturé par la méthode de condensation aldolique dans un milieu basique ensuite préparer les oxiranes chalcones. Le travail présenté dans ce mémoire, outre l'introduction et la conclusion générale, se divise en trois chapitres :

✚ **Le premier chapitre**, étant la partie bibliographique, est partagée en deux parties :

La première partie traitera des généralités sur les chalcones et leur importance biologique et leurs méthodes de synthèse.

La deuxième partie traitera généralement les époxydes et leurs intérêts biologiques et industriels dans la synthèse organique.

✚ **Le deuxième chapitre** : en ce qui concerne par la partie expérimentale, ou on décrira tous les protocoles expérimentaux utilisés pour préparer et séparer les composés synthétisés.

✚ **Le troisième chapitre** (partie pratique) : Nous avons analysé et discuté tous les résultats obtenus par l'utilisation de techniques spectroscopiques, telles que la spectroscopie RMN 1D et 2D (^1H , ^{13}C *J*-modulé, COSY H-H.), la spectroscopie IR et la comparaison avec les données de la littérature. Puis nous exposerons l'intérêt du criblage dans le cadre de la recherche pharmaceutique et pharmacologique pour répondre aux besoins de santé publique actuels en basant sur une méthode de criblage virtuel (ADME).

Chapitre I : Recherche bibliographique

Introduction

La chimie hétérocyclique est l'une des branches les plus complexes de la chimie organique. La portée théorique de ceux-ci, la diversité de ces méthodes de synthèse, et l'intérêt industriel pour les composés hétérocycliques sont intéressants. Les composés hétérocycliques représentent plus de la moitié des composés organiques connus, ce qui les rend importants en termes d'activité biologique et de leurs applications dans divers domaines.

Les hétérocycles forment la structure de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques, tels que les vitamines, les acides aminés, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Ils sont également largement utilisés en médecine, herbicides, colorants [4].

Généralités sur les chalcones

Définition

Les Chalcones sont des cétones aromatiques qui ont une place dans la famille flavonoïdes, ils peuvent exister sous la forme de deux isomères Z et E, le stéréo-isomère E étant le plus abondant. Ce sont des précurseurs significatifs dans la fusion de quelques mélanges hétérocycliques, par exemple, Pyrazoles, Flavonoïdes et Indoles. De même, les Chalcones se distinguent par leurs propriétés biologiques remarquables comme : antibactérien, anti fongicide et anti tumoral. Les chalcones ont également été récemment utilisé comme inhibiteur de la consommation d'agents dans des environnements corrosifs [5].

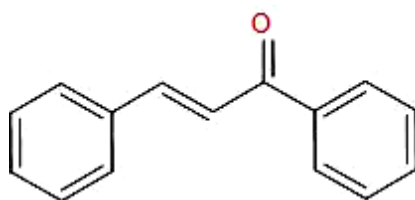


Figure I.1- Structure générale d'une chalcone.

Les méthodes de synthèse de chalcone

Les chalcones sont généralement préparées par des réactions de condensation catalysées par une base ou un acide. Bien que la chalcone soit une cétone facilement synthétisée mais, un nombre croissant de nouvelles techniques et procédures ont été rapportées récemment en raison de ses activités biologiques intéressantes et de différents catalyseurs ou les conditions de réaction utilisées [6].

Réaction de Claisen et Schmidt

Les condensations de Claisen-Schmidt portent le nom de deux éminents chercheurs, R. L. Claise et J. G. Schmidt. Cette réaction est la plus ancienne et la plus couramment utilisée pour la synthèse des chalcones. Il s'agit d'une réaction de condensation entre les dérivés d'acétophénone et des dérivés de benzaldéhyde, qui peut être catalysée par des bases ou des acides en milieu alcoolique (méthanol ou éthanol) à température ambiante pendant 24 à 48 heures à reflux pendant 4 heures. Les rendements réactionnels obtenus sont relativement acceptables, selon les réactifs, catalyseurs et conditions expérimentales utilisés [7-11].

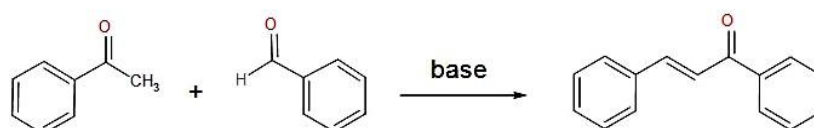


Schéma I.1- Réaction de Claisen-Schmidt.

Réaction de Suzuki

Réaction de couplage de l'acide phénylboronique et du chlorure de cinnamoyl en présence d'un catalyseur de palladium dans le toluène permet de donner la 1,3-diphénylpropénone (Schéma I.2) [12].

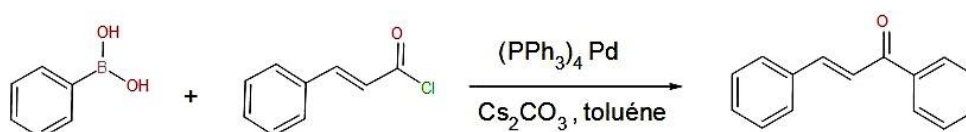


Schéma I.2-Réaction de Suzuki.

Réaction de Sonogashira

La réaction de Sonogashira est basée sur le couplage direct entre un halogénure d'aryle et un alcyne substitué, catalysée par un complexe de palladium et un Co-catalyseur sel de cuivre(I). Cette réaction a été publiée par Nobue Hagihara et Kenkichi Sonogashira en 1975 (Schéma I. 3) [13].

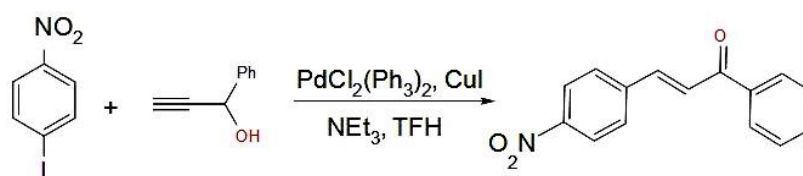


Schéma I.3-Formation d'une chalcone via une réaction de Sonogashira.

Réaction de Wittig-Horner

La réaction de Wittig-Horner a été utilisée pour former les composés α - β insaturés par

l'utilisation de l'acétophénone et phosphonate dans la présence de l'iodure de sodium comme une base pour conduire au produit attendu (Schéma I.4) [14].

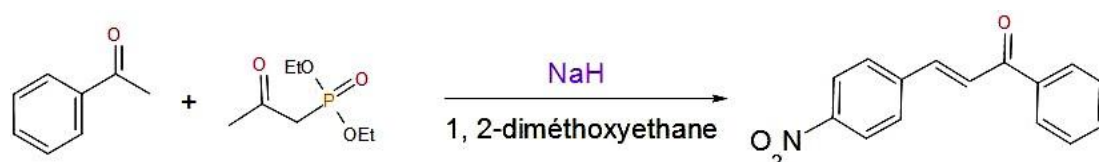


Schéma I.4-Formation d'une chalcone via une réaction de Wittig.

Le rôle biologique des chalcones

Un certain nombre de chalcones naturelles, de même que leurs dérivés, ont été isolés de nombreuses sources et identifiés avec plusieurs activités biologiques. Les travaux de la littérature existante montrent un nombre d'activités liées aux différentes chalcones, quelques exemples significatifs sont donnés dans cette partie [15].

L'activité anticancéreuse

Il a été démontré que les chalcones peuvent être envisagés comme des inhibiteurs de la prolifération cellulaire. Plus spécifiquement, ils inhibent l'action de certaines entités spécifiques impliquées dans le processus de développement des cellules tumorales et cancéreuses de nombreuses, sites biologiques sont concernées. Nous allons en détailler un exemple de médicament comme le montre la figure suivante (Figure I.2).

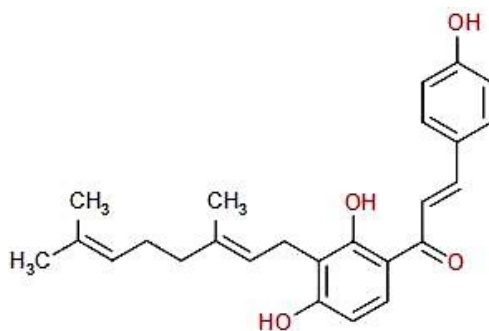


Figure I.2-Activité anticancéreuse.

Activité anti-inflammatoire

Le 4-hydroxycoronidium qui est signalé comme étant présent dans le *lonchocarpus neuroscapha* montre un effet anti-inflammatoire et qui réduit l'activation du facteur nucléaire KB (NF-KB) par voies d'activation de la protéine-1 (AP-1). La flavokawaïne 5b est un puissant anti-inflammatoire qui a été isolé d'*Alpinia Pricei* [11].

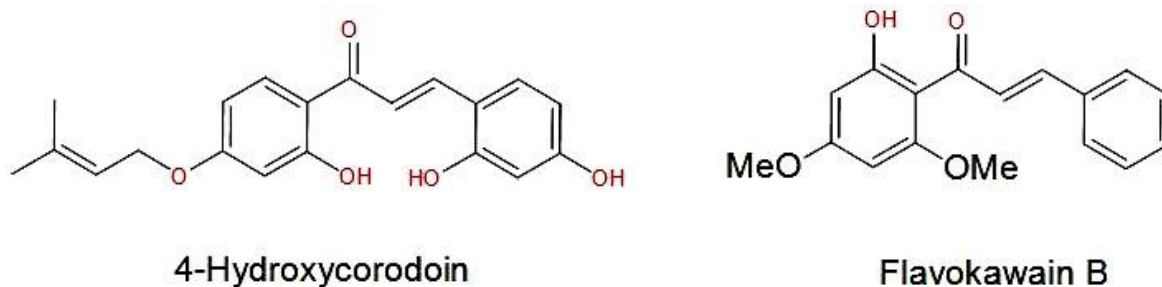


Figure I.3-Chalcones à activité anti-inflammatoire.

L'activité antioxydant

De nombreuses chalcones sont isolées de sources naturelles et possèdent des propriétés antioxydants impressionnantes. L'échinant a été isolée de la plante *Glycyrrhiza inflata* [19].

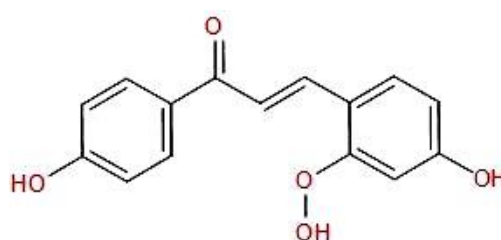


Figure I.4-Molécule à activité antioxydant.

Activité antimicrobienne

L'activité antibactérienne des chalcones est reliée à la présence à la fois de la double liaison et de la fonction carbonyle. Des tests *in vivo* ont montré que 3'-nitro-4'-hydroxy-2-méthoxychalcone possède une action antibactérienne remarquable [20].

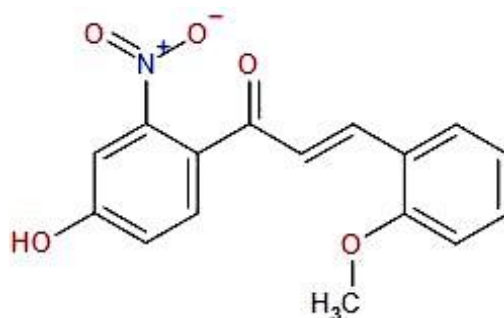


Figure I.5-Chalcones à activité antibactérienne.

Généralités sur les époxydes

Définition

Les époxydes ou les oxiranes sont des composés hétérocycliques, constitué essentiellement d'un atome d'oxygène lié à deux atomes de carbone et appartenant à la grande famille des éthers. Les composés contenant des groupes fonctionnels oxiranes réagissent avec

les groupements amino, hydroxyle et carboxyle et avec les acides inorganiques pour former des composés relativement stables. Les époxydes sont des moléculaire incolores et non polaires, et sont généralement volatils [21].

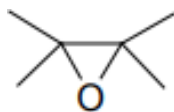


Figure I.6-Représentation générique de la fonction époxyde.

Les caractéristiques des époxydes

Les époxydes sont impliqués dans la chimie fine en tant qu'intermédiaires réactionnels, mais aussi en tant que molécules bioactives comme les biocides (Figure I.7 a) [22, 23] et les phéromones (Figure I.7 b, c) [24, 25].

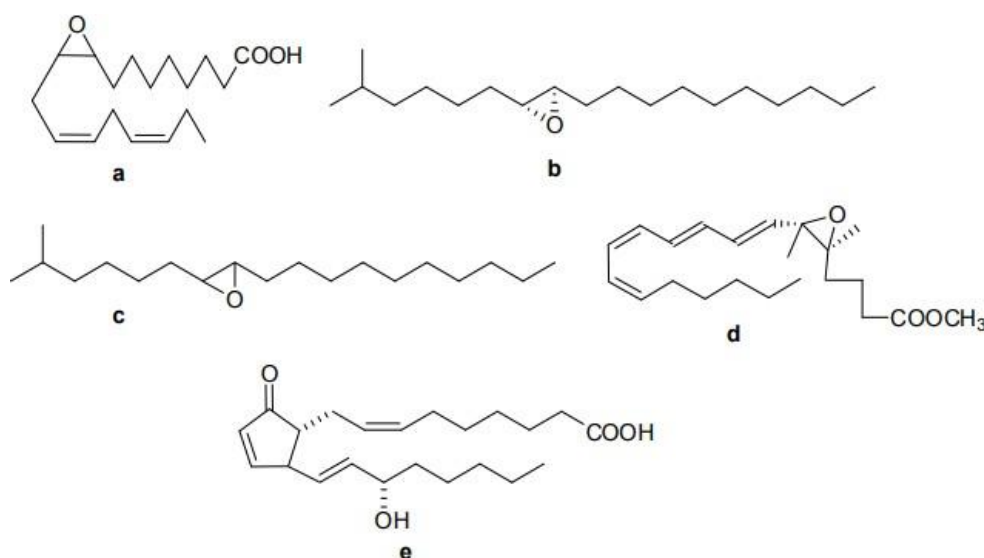


Figure I.7-Molécules bioactives.

La réactivité des époxydes permet de former des liaisons carbone-carbone ou carbone-oxygène soient à l'origine de l'activité biologique de diverses structures [26, 27], comme la prostaglandine PGA2 (Figure I.7 e). Se produit naturellement chez certains invertébrés, mais généralement pas chez les mammifères. Le PGA2 a une faible activité biologique dans la plupart des bio essais, mais il montre une certaine activité antivirale et anti tumorale [28].

La décomposition des oxiranes par l'hydrolyse donne du phénol et des diols (Schéma I.5), qui sont les principaux vecteurs de la toxicité de cycle aromatique des HAP, ce qui a suscité de nombreuses recherches sur cette classe de composés [29-32].

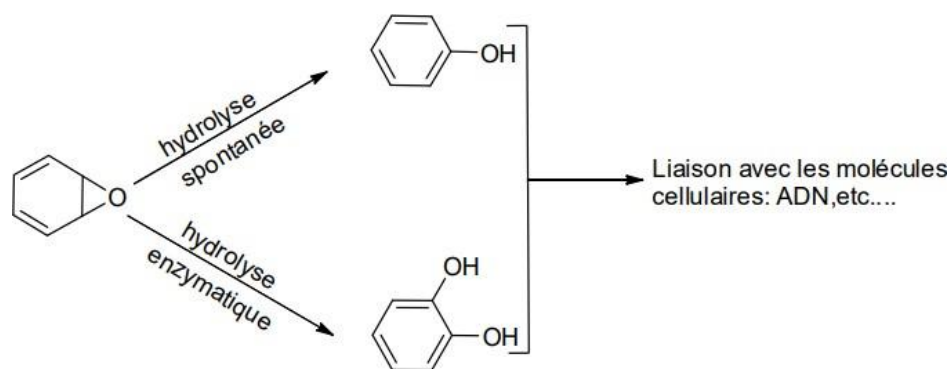


Schéma I.5—Réaction d'hydrolyse des hydrocarbures aromatiques.

Certains époxydes naturels ont été identifiés et isolés à partir de plantes, d'insectes ou de micro-organismes. Il s'agit principalement des phéromones (**Figure I.8 a**), des ionophores, capables de complexer les anions et de l'assister dans son environnement à travers une interface lipophile par mobilité thermique ou diffusion [33,35], (**Figure I.8 b, c**), et des agents antibactériens (**Figure I.8 d**).

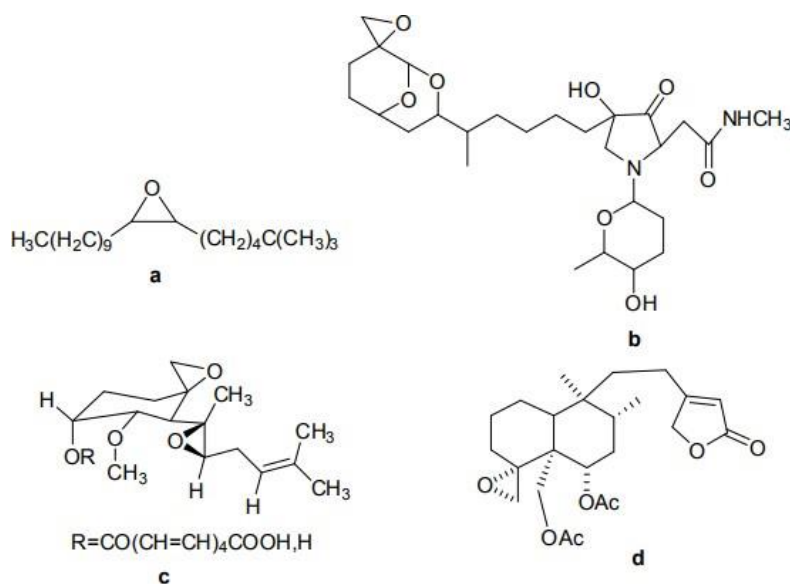


Figure I.8-Les substances naturelles (Oxyranes).

La plus importance des époxydes est leur utilisation en tant qu'intermédiaires hautement réactifs qui peuvent être convertis en une gamme de produits. Par exemple, la réduction (**Schéma I.6 a**), le réarrangement (**Schéma I.6 b, c**) et les réactions d'ouverture de cycle avec divers nucléophiles donnent des diols, des amino alcools, des alcools allyliques, des cétones, des polyéthers (**Schéma I.6 d**). Par conséquent, les époxydes sont des intermédiaires importants pour la synthèse des composés oxygénés naturels et artificiels [37-39].

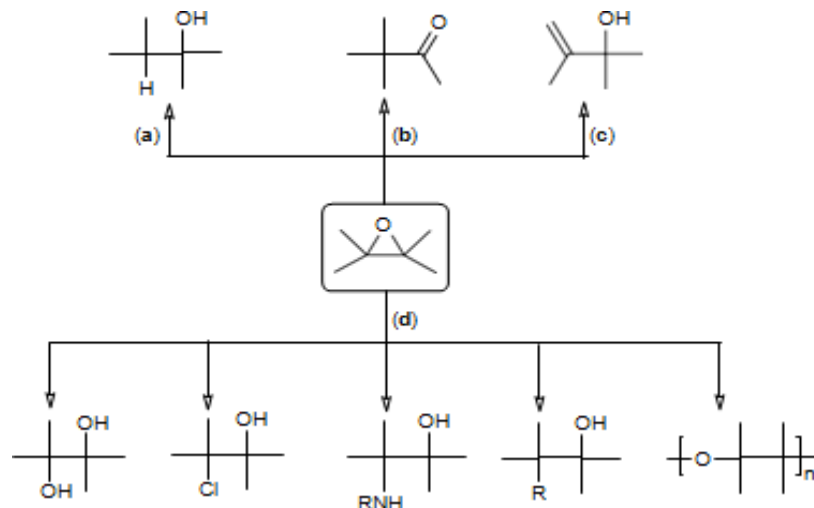


Schéma I.6–Les transformations réactionnelles possibles des époxydes.

Au niveau industriel, les domaines d'application des époxydes sont nombreux. Voici quelques exemples d'utilisations d'oxiranes [40] :

- ✓ Dans l'emballage alimentaire : Les époxydes sont chimiquement inertes après polymérisation. Ils permettent donc, dans l'industrie de l'emballage alimentaire, une préservation de la qualité et du goût des aliments. Les boîtes de boisson, les réservoirs de stockage et les fûts pour le vin, la bière ou d'autres intrants, sont pourvus d'un revêtement époxy à l'intérieur.
- ✓ L'oxyde de butylène (1,2-époxybutane et 2,3-époxybutane) est utilisé dans la production de butane diol et ses dérivés, et dans la fabrication de tensioactifs. L'épichlorohydrine est utilisée comme solvant pour les intermédiaires de synthèse des peintures et les vernis. L'alcool 2,3-époxypropanol est utilisé pour stabiliser les huiles naturelles et les polymères vinyliques, et comme agent unifiant et émulsifiant [40].
- ✓ L'oxyde d'éthylène est utilisé pour stériliser les instruments chirurgicaux et autres équipements hospitaliers. Il est également utilisé comme fumigeant pour la nourriture, ainsi que pour accélérer la croissance des feuilles de tabac. Il agit également comme intermédiaire dans la production d'éthylène glycol et d'autres composés organiques.
- ✓ L'oxyde de 1,2-propylène, qui a été utilisé comme fumigeant pour la stérilisation d'aliments emballés ou d'autres substances, fait office d'intermédiaire hautement réactif, Il participe aussi à la production de propylène-glycol et de ses dérivés [41].

Synthèse des époxydes

La synthèse des époxydes représente un sujet important pour la génération d'intermédiaires clés dans l'industrie chimique. Dans ce bref aperçu, nous rappelons les principales méthodes de préparation des époxydes à partir de dérivés carbonylés ou d'alcènes.

a. Synthèse des époxydes à partir des dérivés carbonylés

La première synthèse d'époxydes à partir de fonctions carbonyles décrite par Darzens [41, 42] selon le schéma réactionnel suivant :

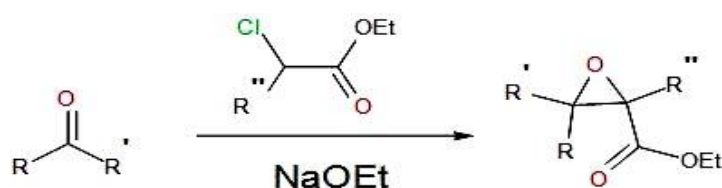


Schéma I.7–Réaction de Darzens.

C'est grâce à la découverte des ylures de soufre par Johnson [43] et la généralisation de la réaction de Corey-Chaykowsky [44] quelques années plus tard, que la synthèse des époxydes à partir des aldéhydes et des cétones a pris son essor. Les ylures de sulfonium et de sulfoxonium peuvent être utilisés (Schéma I.8):

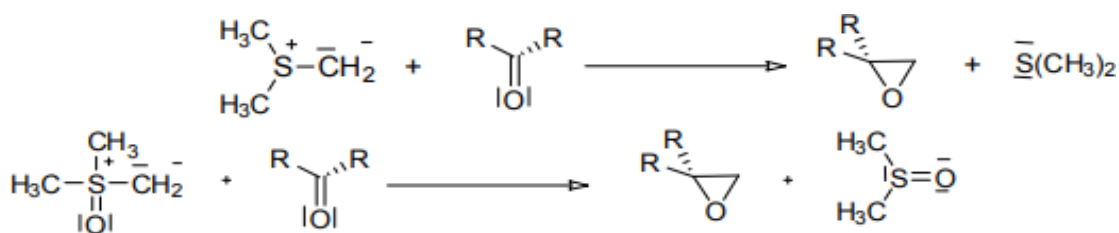


Schéma I.8-Epoxydation par ylures de sulfonium et de sulfoxonium.

Le mécanisme réactionnel pour la formation d'époxyde se fait par une attaque nucléophile du méthylène sur le carbonyle pour donner un intermédiaire instable (betaine). La décomposition de cette dernière aboutit à l'époxyde avec une rétention de la configuration (Figure I.9).

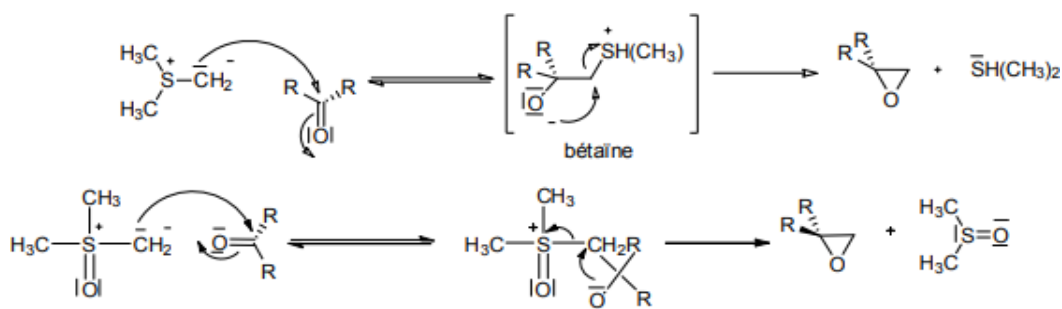


Schéma I.9-Mécanisme de l'époxydation par ylures de sulfonium et de sulfoxonium.

b. L'époxyde à partir d'un alcène

L'acide méta-chloroperoxybenzoïc (m-CPBA), le dioxygène en présence de catalyseurs à base d'argent, peut être utilisé pour passer d'un alcène à de l'époxyde. Des ponts « oxygène » se forment au-dessus ou au-dessous du plan de la double liaison ainsi, plusieurs énantiomères sont obtenus à partir de l'oléfine suivante.

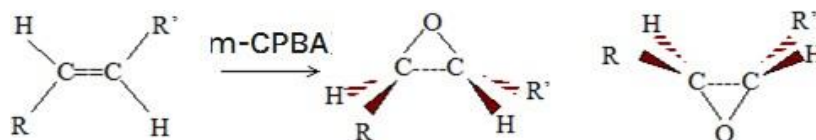


Schéma I.10-Synthèse d'un époxyde à partir d'un alcène.

c. Époxydation des oléfines

Les agents oxydants les plus couramment utilisés sont les peracides, les hydroperoxydes, le peroxyde d'hydrogène, les peroxydes métalliques et les hypochlorites alcalins. Le mécanisme d'époxydation dépend de la nature de l'oléfine [45].

Les oléfines riches en électrons sont époxydées par une attaque nucléophile sur l'oxygène du peroxyde. Les alcènes électrophiles sont attaqués par des oxydants cycliques nucléophiles, selon une addition de type Michaël.

Conclusion

L'étude bibliographique présentée dans ce chapitre donne un aperçu sur les méthodes de synthèse des chalcones et des époxydes.

Dans la première partie de ce chapitre nous avons décrit les différentes stratégies pour la combinaison de chalcone, parmi ces techniques la réponse de Claisen-Schmidt qui a établi une stratégie plus simple et plus facile à traiter.

La seconde partie contient des notions générales sur les époxydes et leurs intérêts biologiques et industriels et dans la synthèse organique.

Chapitre II : Méthode expérimentale

Introduction

Dans ce chapitre on exposera outre, les méthodes expérimentales les plus intéressantes, et les différentes méthodes de synthèse des dérivés chalcones et oxiranes. Les résultats aux quels nous sommes parvenus, concernant la préparation de ces dérivés hétérocycliques associés au motif aromatique, seront ensuite exposés et discutés.

II. Techniques expérimentales

II.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Définition

L'analyse en couche mince a été réalisée en phase stationnaire sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice. Les plaques ont été développées dans des plateaux en verre saturé avec des éluants appropriés selon le type de séparation requis, la phase mobile est constituée de mélanges de solvants binaires ou ternaires [46].

La chromatographie est une méthode de séparation physique basée sur les diverses affinités d'un ou de plusieurs composés pendant deux phases (stationnaire et mobile).

L'échantillon est poussé à travers la phase stationnaire par la phase mobile, qui tend à retenir les composés dans l'échantillon plus ou moins par diverses interactions. L'échantillon est adsorbé sur la phase stationnaire puis désorbé plus ou moins dissous dans la phase mobile [47].

Appareillage

- Cuves
- La phase stationnaire : la plaque d'aluminium contient une couche de gel de silice
- L'échantillon : solution à analyser
- L'éluant : un solvant pur ou un mélange d'éluant : il migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon.

Principe

La chromatographie sur couche mince CCM est une méthode d'analyse physico-chimique qui sépare les constituants d'un mélange en plusieurs fractions. Cette séparation se fait par entraînement d'une phase mobile (solvant) le long d'une phase stationnaire comme : (gel de polyamide, gel de silice, alumine) sur le verre ou plastique rigide basée sur des phénomènes

d'adsorption et de distribution. Ceci se produit sous contrôle UV ou après pulvérisation de certains réactifs pour les composés recherchés [48].

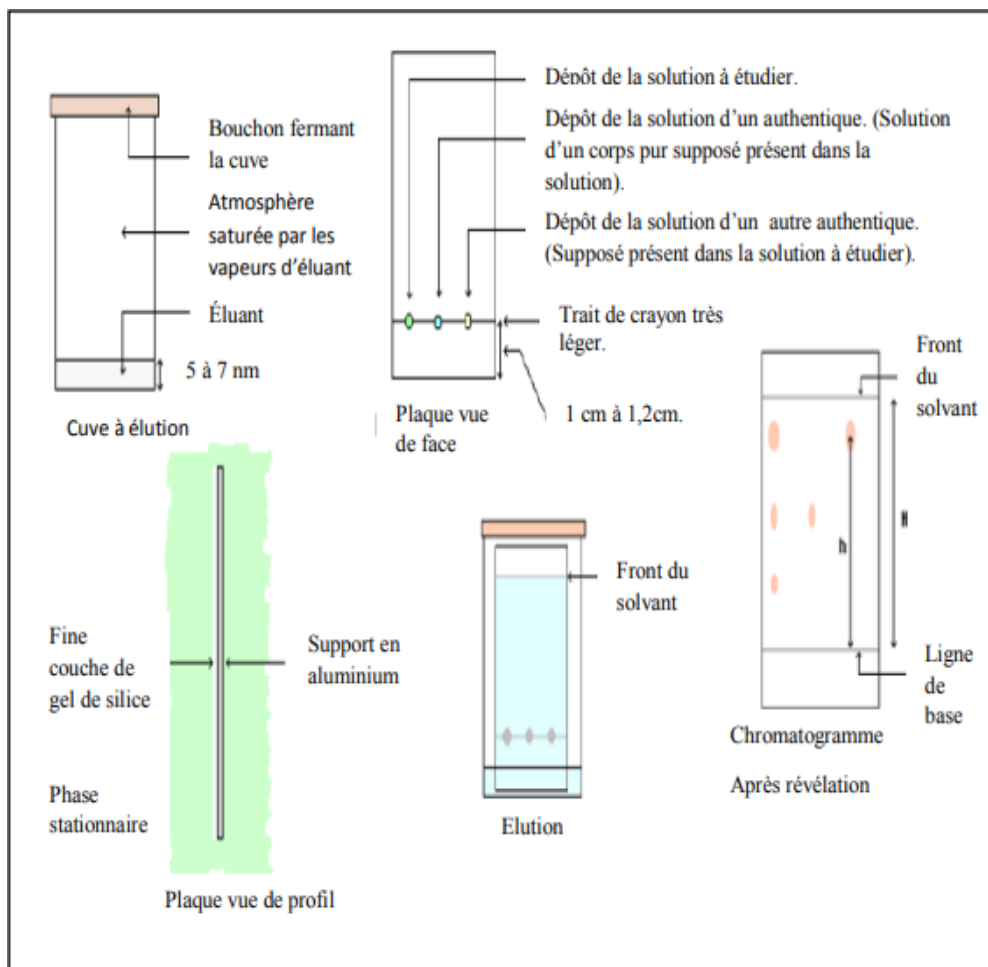


Figure II.1-Montage chromatographique sur couche mince.

➤ **Détermination de rapport frontal R_f**

Pour une phase stationnaire et mobile donnée, chaque composé est caractérisé par son R_f :

$$R_f = \frac{\text{la distance parcourue par le composé}}{\text{la distance parcourue par l'éluant}} = \frac{h}{H}$$

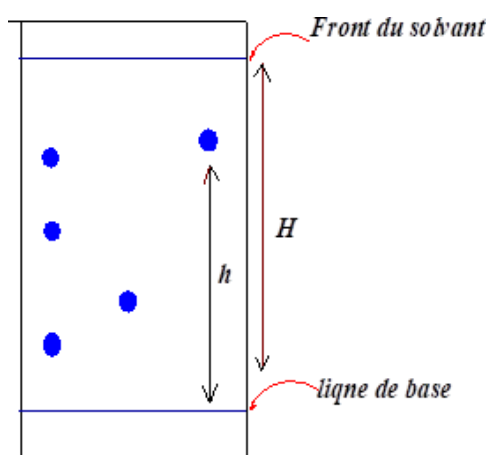


Figure II.2-Calcul du rapport frontal sur la plaque CCM.

La distance parcourue par le composé est calculée à partir du niveau de dépôt au centre de la tâche, tandis que la distance parcourue par l'éluant est calculée à partir du niveau de dépôt du niveau de dépôt de l'échantillon jusqu'au front de l'éluant, marqué à la fin d'éluion. R_f est un nombre sans unités qui varie entre 0 et 1.

Les méthodes d'analyses spectroscopiques II.2.1La

spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie UV ou spectroscopie UV-vis est une technique spectroscopique impliquant des photons avec des longueurs d'onde dans la gamme ultraviolette. Elle est basée sur les propriétés des molécules à absorber de rayonnement optique d'une longueur d'onde définie. Elle permet surtout des applications quantitatives. Cependant, il fournit peu d'informations structurales (analyse qualitative) [49].



Figure. II.3-Appareillage de spectroscopie UV-vis.

Domaine spectral

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

Visible: 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo).

Proche-UV : 400 nm - 200 nm.

UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

Principe de la technique

Dans les molécules, les transitions électroniques UV-vis contiennent les énergies les plus importantes en chimie (environ 13000 à 50000 cm^{-1} , soit 160 à 665 cm^{-1}). La magnitude de ces énergies impliquées de la magnitude de l'énergie de liaison moléculaire, et ces rayons peuvent parfois provoquer la rupture des liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre différents niveaux d'énergie de la molécule [49].

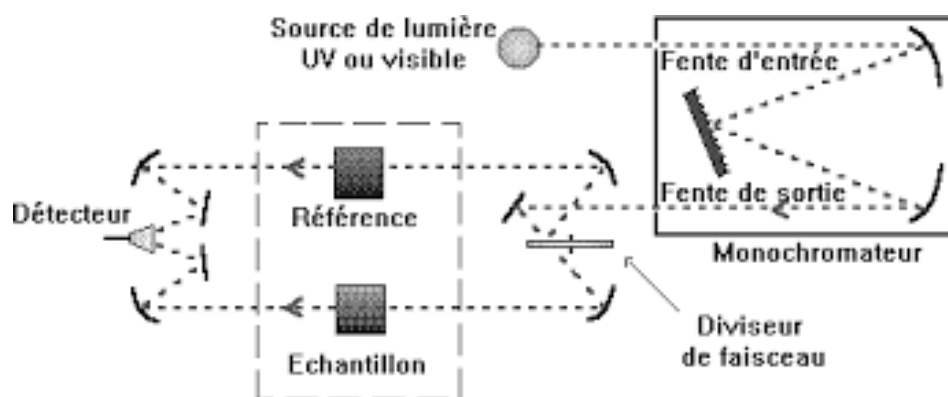


Schéma. II.1-Schéma de principe d'un spectrophotomètre UV-vis.

Les résultats quantitatifs des mesures d'absorption concernant les solutions sont exprimés par la loi de B er-Lambert.

$$A = \log I/I_0 = \varepsilon C l$$

Avec :

- ✓ A : Absorbance.
- ✓ I : Intensité du faisceau lumineux transmis.
- ✓ I_0 : Intensité du faisceau lumineux incident.
- ✓ ε : coefficient d'extinction molaire ou d'absorptivité molaire ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).
- ✓ C : concentration de la solution analys e en (mole / litre).
- ✓ l :  paisseur de la cuve (1 cm).

Spectroscopie Infrarouge (FT-IR)

L'infrarouge est une méthode d'analyse quantitative non destructive. Elle utilise par des rayonnements électromagnétiques pour identifier ou déterminer les fonctions de la molécule

dans la gamme entre 20 μm et 2,5 μm Connexion par des méthodes basées sur l'absorption ou la réflexion de la lumière d'échantillon. La bande spectrale est divisée en proche infrarouge (de 1 à 2,5 mm) et infrarouge moyen Infrarouge (2,5-50 mm) [50].



Figure. II.4-Appareillage de la spectroscopie IR.

Principe de technique

Le principe de la spectroscopie infrarouge est basé sur l'interaction entre les ondes et les vibrations atomiques moléculaires. À un spectre poly chromatique qui interagit avec les solides ou les molécules observée à certaines fréquences spécifiques des solides ou des molécules. L'absorbance convertie en pic, correspond à la fréquence de vibration (ou "mode vibration"). Chaque mode de vibration est marqué avec une certaine quantité d'énergie. Cette technique permet d'analyser des matériaux gazeux et liquides ou solides [51].

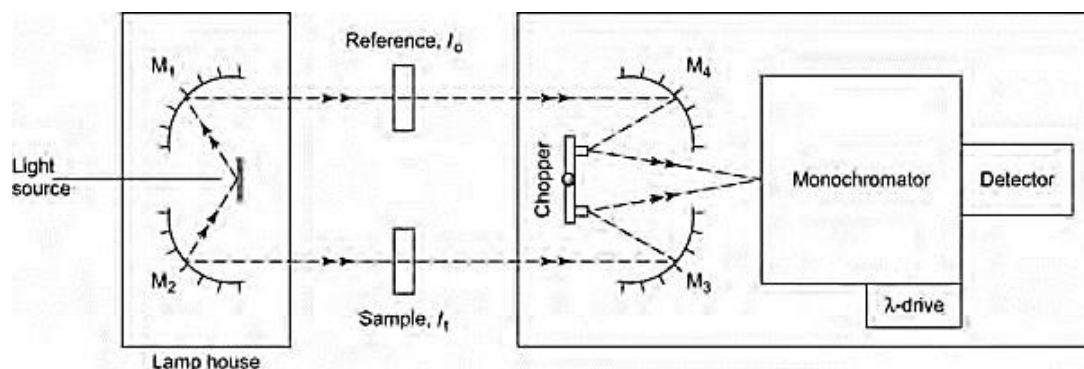


Schéma. II.2-Schéma de principe d'un spectrophotomètre IR.

La région IR du spectre électromagnétique peut être divisée en trois régions principales :

- Proche infrarouge (région harmonique), avec des nombres d'onde variant entre 4000 et 12500 cm^{-1} .

- Moyenne IR (Rotationnel Vibration Région) avec des nombres d'onde variant entre 200 et 4000 cm^{-1} .
- Infrarouge lointain (région de spin), avec des nombres d'onde variant de 10 à 200 cm^{-1} .

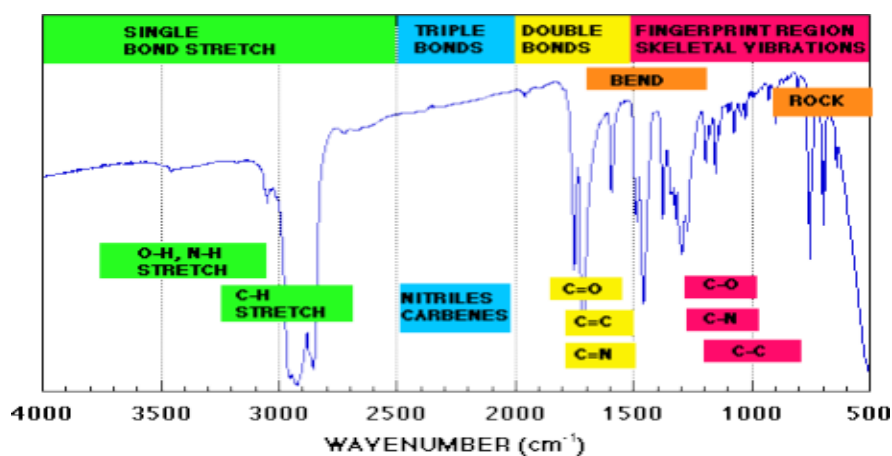


Figure II.5-Interprétation du spectre IR.

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectroscopie de la résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique de caractérisation très avancée. Elle est utilisée pour déterminer la structure moléculaire au niveau atomique d'un échantillon. Cette technique peut déterminer les changements de phase, les altérations conformationnelles et les configurations aussi la géométrie, la solubilité et le potentiel de diffusion.

La spectroscopie RMN a été principalement employée pour réaliser des expériences sur les noyaux des atomes, et non sur les électrons. L'environnement chimique de noyaux typiques peut être cartographié à partir des informations obtenues par la spectroscopie RMN.

La RMN est l'outil le plus sensible et le plus puissant pour déterminer les structures des composés et la présence de groupes fonctionnels dans les chaînes carbonylés. Cette technique indique les types de protons qui trouvent dans le composé. Elle est également utilisée pour confirmer la fonctionnalisation et la position des groupes fonctionnels, et il est possible d'utiliser la RMN à l'état solide pour les produits thermo durcis [52].



Figure II.6-Appareillage de la spectroscopie RMN.

En spectroscopie RMN, on mesure l'énergie nécessaire pour modifier l'alignement des noyaux magnétiques dans un champ magnétique.

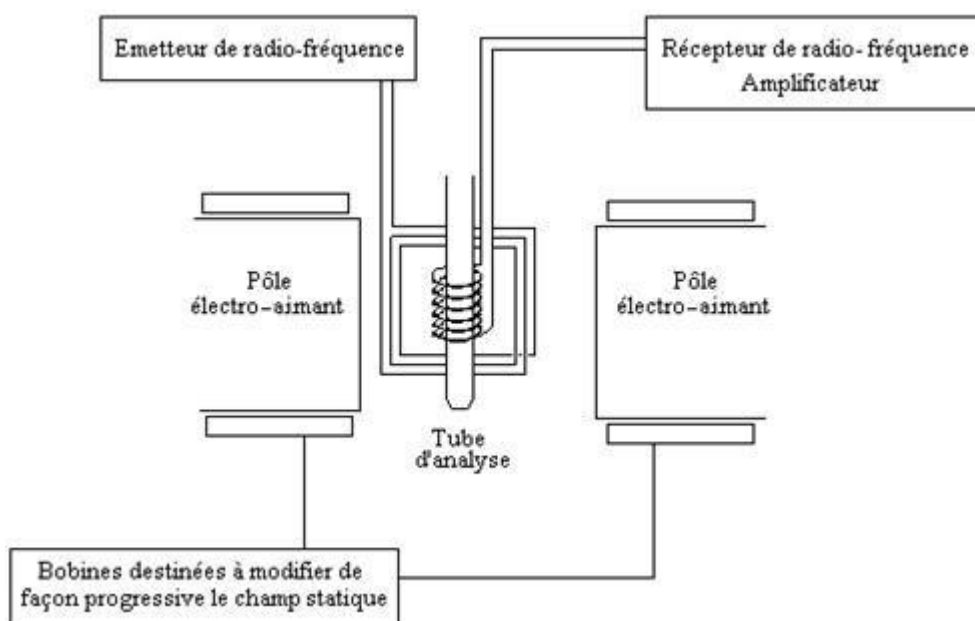


Figure II.7-Principe d'un spectromètre de RMN à onde continue.

Pour l'étude en solution, l'échantillon est placé dans un tube de verre mis en rotation au centre de l'antenne radio (bobine magnétique). La fréquence de cette antenne est calée sur la fréquence du noyau (proton ou carbone) à étudier. Une impulsion de cette fréquence est alors envoyée, et on observe immédiatement que l'échantillon émet la fréquence de manière oscillatoire [53]. La quantité de produit nécessaire pour la RMN du proton est de 8 à 30 mg et le solvant choisi est largement enrichi en deutérium ^2D (un isotope de l'hydrogène) contenant aussi un petit pourcentage de tétraméthylsilane.

Synthèse

Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse

Réactifs utilisés

Les réactifs utilisés pour préparer les chalcones sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau II-1).

Tableau II.1-Liste des réactifs.

Les réactifs	Formule brute	L'état physique	La densité (g/cm ³)	La masse molaire (g/mol)
Benzaldéhyde	C ₇ H ₆ O	Liquide	1.04	106.12
Acétophénone	C ₈ H ₈ O	Liquide	1.03	120.15
Acide Chlorhydrique	HCl	Liquide	1.19	36.458
4-chloroacetanilide	C ₈ H ₈ ClNO	Solide	1.38	169.608
4-nitroacetanilide	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃	Solide	1.34	180.16

Solvant utilisés

Les solvants utilisés pour préparer les chalcones sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau II-2).

Tableau II.2-Liste des solvants.

Les solvants Utilisés	Formule Brute	La densité (g/cm ³)	L'état physique	La masse molaire (g/mol)	Point d'ébullition (C°)
Méthanol	CH ₃ OH	0.753±0.06	Liquide	32.0418	64,7
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	0.780±0.06	Liquide	46.0684	78,37
Chloroforme	CHCl ₃	1.500±0.06	Liquide	119.377	61,2
Ether de pétrole	C ₆ H ₁₄	0.65±0.06	Liquide	86.178	65
Acétate d'éthyle	C ₄ H ₈ O ₂	0.902±0.06	Liquide	88.11	77.1

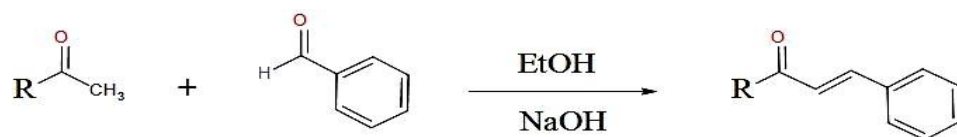
Montage experimental

Synthèse des chalcones.

Les chalcones sont des composés carbonylés α , β -insaturés d'origine naturelle ou synthétique avec des cycles aromatiques. Certaines de leurs molécules sont importantes dans le traitement d'un large éventail de maladies. Les connaissances actuelles sur ces composés mettent en évidence la réactivité de leurs groupements fonctionnels, ce qui permet de préparer certains dérivés hétérocycliques par cycloaddition intramoléculaire.

A ce stade, nous nous intéressons à la synthèse de trois produits dérivés de la chalcone :

- Le composé **(1)** : (2*E*)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one.
- Le composé **(2)** : (2*E*)-*N*-(4-chlorophényl)-3-phénylprop-2-enamide.
- Le composé **(3)** : (2*E*)-*N*-(4-nitrophényl)-3-phénylprop-2-enamide.



Le composé (1) : R= C₆H₅

Le composé (2) : R= C₆H₄Cl

Le composé (3) : R= C₆H₄N₂O₂

Schéma II.3-Réaction générale des composés (1-3).

Mode opératoire général de chalcone :

- A une solution de benzaldéhyde 2,04 ml (0,02 mol) et
 - ✓ Acétophénone 1,16 ml (0,01 mol) pour le composé (1)
 - ✓ 4-chloroacetanilide 1,7 g (0,01 mol) pour le composé (2)
 - ✓ 4-nitroacetanilide 1,81 g (0,01 mol) pour le composé (3)

Dans 20 ml d'éthanol,

- On ajoute lentement 0,8 g (0,02 mol) de soude caustique.
- Le mélange a été agité magnétiquement pendant 6 heures.
- La réaction est suivie par la plaque CCM (5×7cm) et le produit de départ utilisé comme témoin, on applique un système d'élution l'éther de pétrole et méthanol avec un rapport de (9/1).
- Ensuite, le mélange a été versé lentement dans la glace (200 g) et la solution a été ajustée à pH ≈ 2 par HCl (1 N) sous agitation constante puis conservée au réfrigérateur pendant 12 heures.
- Le précipité obtenu filtré, lavé et recristallisé dans un mélange chloroforme/acétate d'éthyle (rapport 1/1)

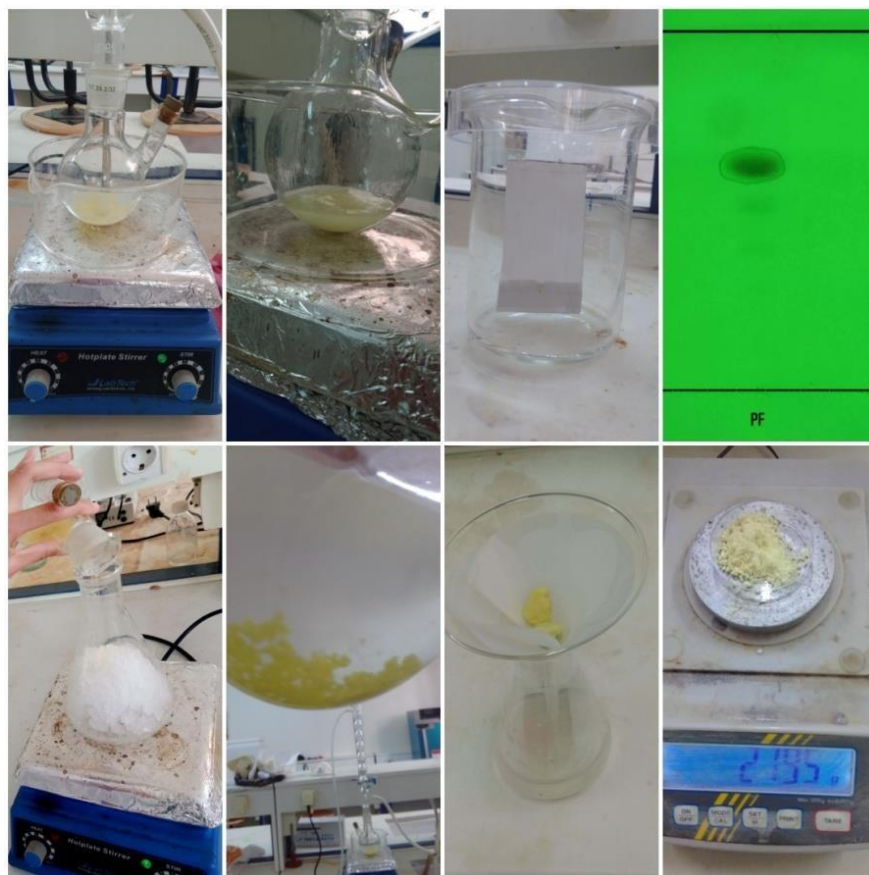


Figure II.8-Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (1).

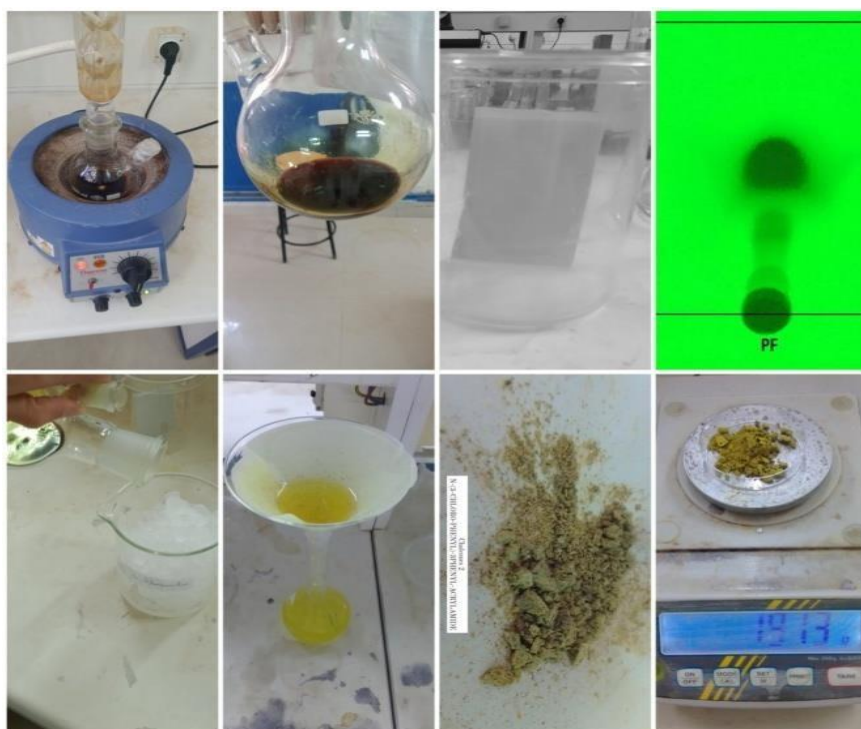


Figure II.9-Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (2).

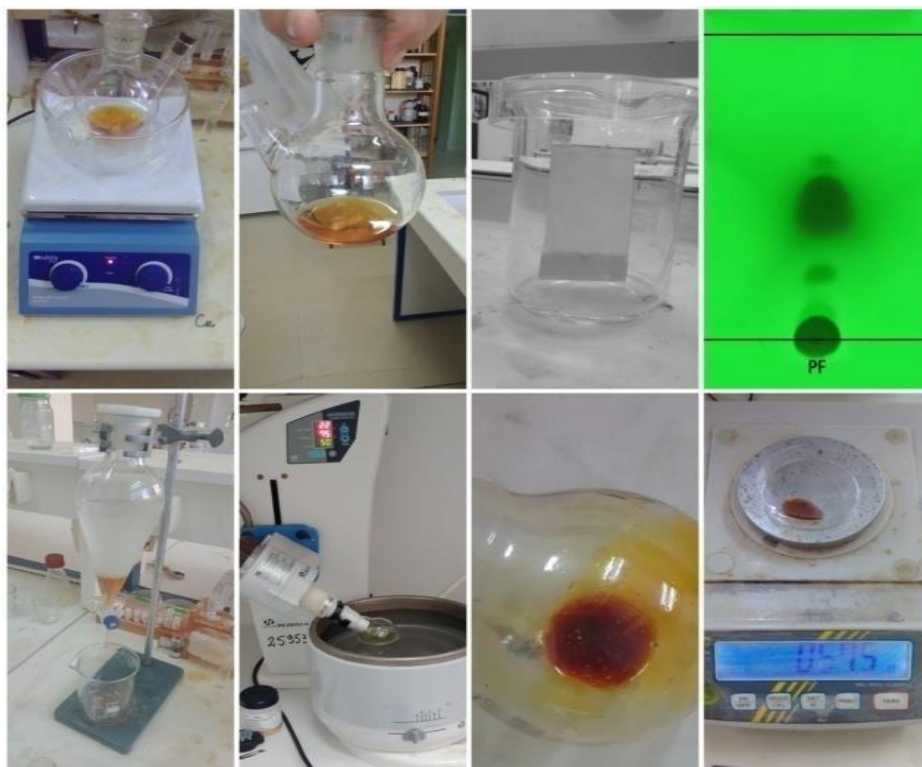


Figure II.10-Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (3).

Synthèse d'époxydation

Les composés époxy carbonyle sont des intermédiaires synthétiques largement utilisés dans la synthèse organique et peuvent être utilisés comme précurseurs généraux pour la synthèse de divers produits naturels et pharmaceutiques.

A ce stade, nous nous intéressons à la synthèse de trois produits dérivés oxiranes :

- Le composé (4) : 2-benzoyl-3-phényloxirane.
- Le composé (5) : N-(4-nitrophenyle) -3-phényloxirane-2-carboxamide.
- Le composé (6) : N-(4-chlorophenyl) -3-phényloxirane-2-carboxamide.

Mode opératoire :

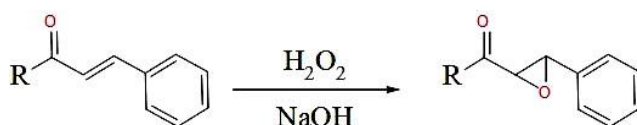
✓ Pour le composé (4) :

Dans un ballon rodé de 100 mL muni d'une agitation magnétique, dissoudre 1,04 g (0,005 mol) de la Chalcone (2E) -1,3-diphénylprop-2-én-1-one composé (1) dans 10 mL d'éthanol. On ajoute ensuite, sous agitation, 1,5 mL de l'eau oxygéné H_2O_2 . On refroidit le ballon à 10-15 C° dans un bain d'eau glace (H_2O_2 est un agent oxydant très fort), puis on n'ajoute goutte à

goutte 2 mL de NaOH 5%. Le mélange réactionnel est abandonné 30 mn sous agitation à température ambiante (un précipité formé). Le mélange réactionnel est filtré sous vide. On récupère le solide après une neutralisation de la solution et on recristallise le produit dans un minimum d'éthanol.

✚ Pour les composés (5, 6)

- 0,5 g (0,002 mol) (2E) -N-(4-nitrophenyl) -3-phénylprop-2-enamide composé (3) pour le composé (5)
- 0,5 g (0,001 mol) (2E) -N-(4-chlorophenyl) -3-phénylprop-2-enamide composé (2) pour le composé (6)



Le composé (4) : R= C₆H₅

Le composé (5) : R= C₆H₆N₂O₂

Le composé (6) : R= C₆H₆ClN

Schéma II.4-Réaction général des composés (4-6).

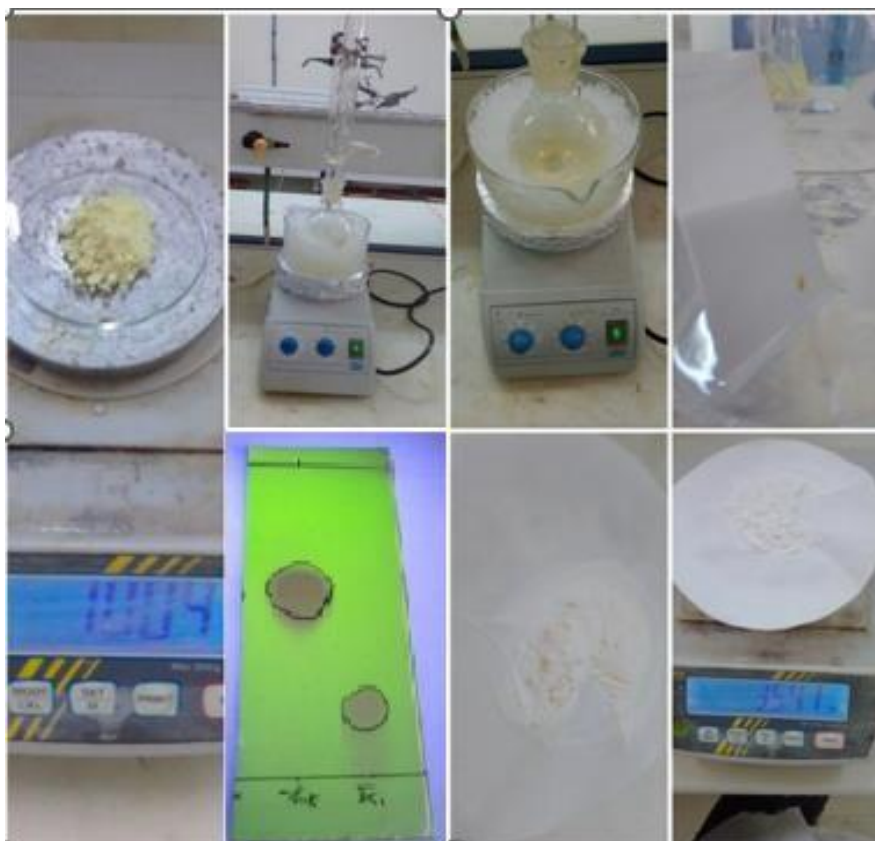


Figure II.11-Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (4).

Etude *in silico*

SwissADME

Les modèles informatiques sont une alternative valable à l'expérimentation. Ici, nous vous présentons le nouvel outil web SwissADME qui permet d'accéder gratuitement à un ensemble de ces modèles de prédiction rapides mais robustes des propriétés physico-chimiques, Pharmacocinétique, Similarité des médicaments et compatibilité chimique médicamenteuse. Garantir une saisie et une interprétation simples et efficaces interface conviviale via le site internet <http://www.swissadme.ch>. Expert, également les experts en chimie computationnelle peuvent prédire rapidement les paramètres clés des ensembles moléculaires pour soutenir leurs efforts de découvertes drogues [54].

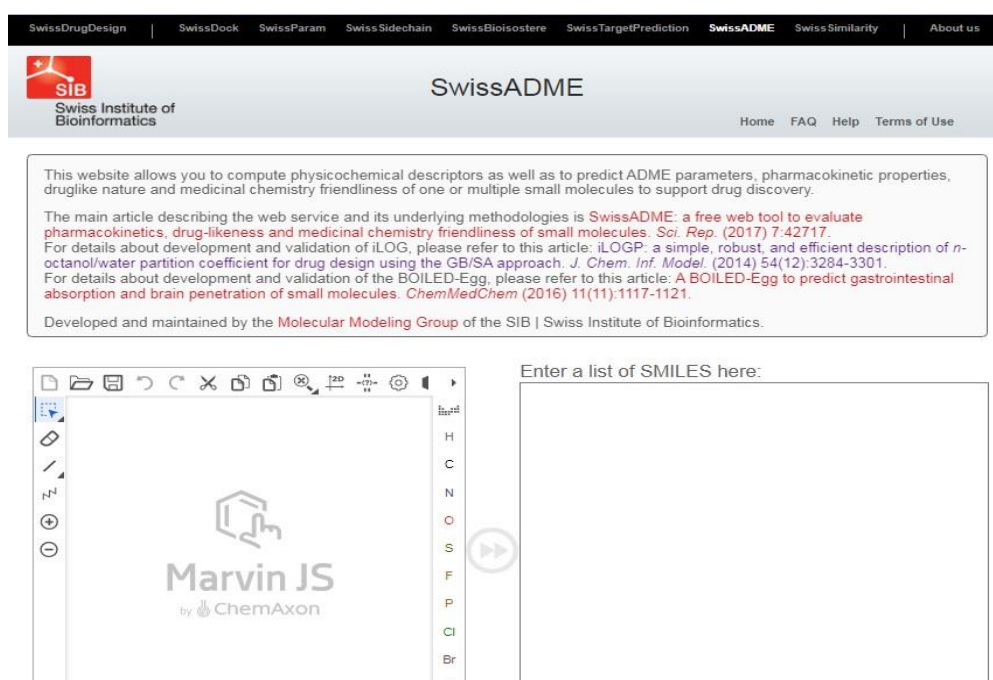


Figure II.12-Page d'accueil du serveur SwissADME.

Propriétés physico-chimiques

➤ Poids moléculaire (PM)

L'une des propriétés physico-chimiques de base dans la recherche de nouveaux médicaments est le poids moléculaire (MW), qui peut avoir un impact important sur les processus intracellulaires tels que l'absorption intestinale, la pénétration de la barrière hémato-encéphalique, le taux d'élimination et l'interaction avec les cibles moléculaires [55].

➤ Solubilité dans l'eau

La solubilité dans l'eau est une mesure de la capacité d'un produit chimique à se

dissoudre dans l'eau à une température donnée. L'unité de solubilité est généralement exprimée en mg / l (milligrammes par litre) ou en ppm (parties par million).

➤ **La lipophile**

C'est une propriété physico-chimique importante d'un médicament potentiel. Il est donc important de reconnaître le ligand de la protéine cible. Il joue un rôle dans la dissolution, l'absorption, la pénétration membranaire, la liaison aux protéines plasmatiques, la distribution dans le SNC (système nerveux central), la pénétration et la diffusion vers d'autres tissus ou organes tels que le foie. Cela affecte les voies de purification. La lipophilicité est la propriété physicochimique la plus couramment utilisée pour prédire la pénétration de médicaments dans les systèmes biologiques [56]. Log P est défini comme le logarithme du coefficient de partage octanol/eau. Elle est mesurée par la distribution d'une relation inerte (non ionisée) entre la phase non aqueuse (octanol) et la phase aqueuse (eau) [57].

➤ **Polarité TPSA : (20 < TPSA < 130)**

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique à se déformer sous l'influence d'un champ électrique externe, et elle joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaire et activités biologiques [57].

➤ **Réfraction molaire MR : (0 < MR < 10)**

L'indice de réfraction molaire (MR) est un critère important pour mesurer les facteurs spatiaux. On parle souvent de simple mesure du volume occupé par un seul atome ou groupe d'atomes [58].

Propriétés ADME

La pharmacocinétique a traditionnellement été définie comme l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme, de l'absorption à l'élimination. Ainsi, la discipline peut relier les doses médicamenteuses administrées aux concentrations sanguines observées et décrire leur évolution en fonction du temps. L'abréviation ADMET désigne les concepts Pharmacocinétiques suivantes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion. Ce sont des filtres standards du type ADME-Tox qui décrit l'élimination des molécules biologiquement actives dans un organisme (absorption, distribution, métabolisme, élimination) qui a rapidement gagné en popularité. Ils reposent sur plusieurs critères qui déterminent les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules il est maintenant largement utilisé pour réduire le nombre de composés dans les bibliothèques chimiques en sélectionnant les composés les plus appropriés pour être des candidats médicaments avant tout processus de criblage.

Absorption

L'absorption correspond au passage du médicament du site actif à travers le bio film jusqu'à la circulation systémique. Elle dépend des propriétés physico-chimiques du médicament : hydrophile, lipophile et de la taille de la molécule de principe actif. La libération du principe actif de la formulation galénique est généralement nécessaire avant toute absorption : dissolution de l'enveloppe du comprimé ou de la gélule. Ensuite, il y a plusieurs phénomènes liés à l'absorption du médicament. A partir du schéma de principe, on distingue le phénomène d'absorption active et le phénomène d'absorption passive.

Distribution

Elle correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme et une fois parvenue dans la circulation sanguine, le médicament est distribué dans l'organisme.

Métabolisme

La distribution correspond à la diffusion du médicament dans les divers tissus de l'organisme. Elle est déterminée par le degré de lipophile du principe actif et son affinité pour les différents tissus (os, tissu adipeux, etc.). Le métabolisme est la modification d'un médicament par un organisme. Les réactions métaboliques sont essentiellement réalisées par des enzymes. Pour les médicaments, le métabolisme implique deux types de réactions : les réactions de première et de seconde phase, sur la chronologie du métabolisme des médicaments, la réaction de première étape est généralement antérieure que la réaction de deuxième étape.

Élimination

Les médicaments peuvent être éliminés du corps par différentes voies. Les principales voies d'élimination sont les reins et le foie : rénale par l'urine ; hépatique par la bile ; respiratoire dans l'air expiré ; cutanée par la sueur.

Conclusion

En conclusion, nous avons préparé les dérivés des chalcone, qui sont utilisés comme précurseurs pour la préparation des oxiranes. Les produits synthétisés sont généralement identifiés par une combinaison de diverses méthodes telles que la chromatographie sur couche mince (CCM) et le spectroscopie infrarouge (IR), la spectroscopie RMN ¹H et RMN ¹³C. A la fin de ce chapitre on a donné un aperçu sur les propriétés ADME.

Chapitre III : Résultats et discussion

III. Résultats et discussions

III.1 Introduction

Les composés hétérocycliques ont des activités biologiques différentes. Elles sont largement connues et largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique et pharmacologique. Les chalcones occupent une place importante dans les produits naturels, ce sont des intermédiaires incontournables dans la biosynthèse des flavonoïdes.

La majorité des voies de synthèse des chalcones permet d'obtenir facilement un large éventail de ces molécules. De plus, elles permettent d'appuyer d'intermédiaires dans la synthèse de nombreux dérivés hétérocycliques tels que les pyridines, les iso-oxazoles, les pyrazoles ou les pyrimidines.

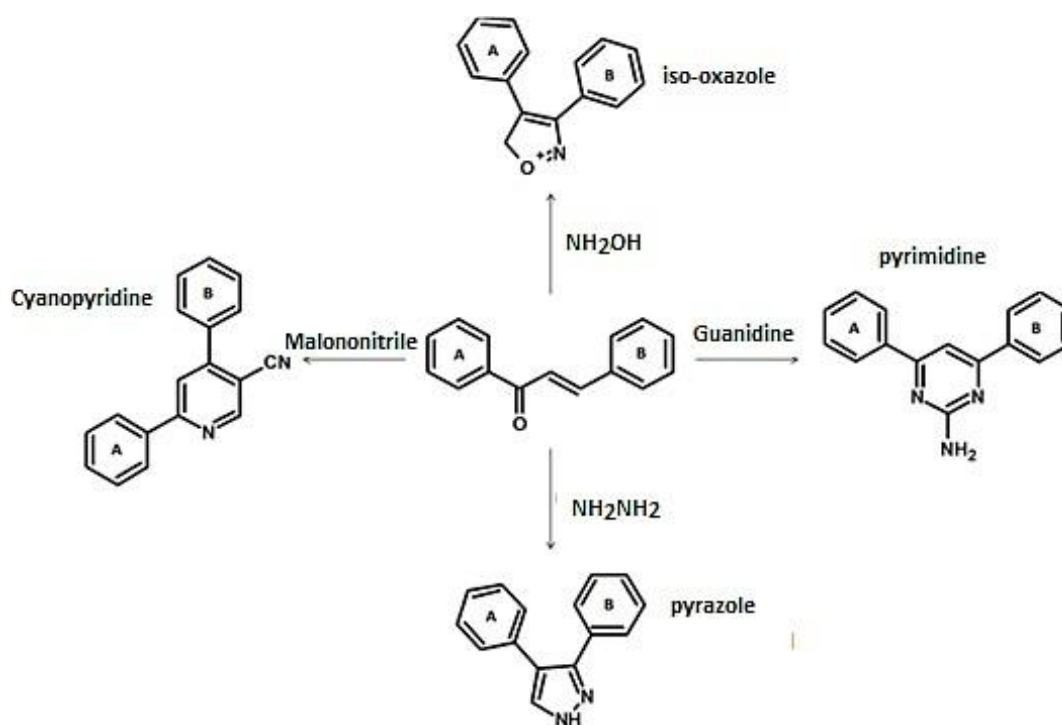
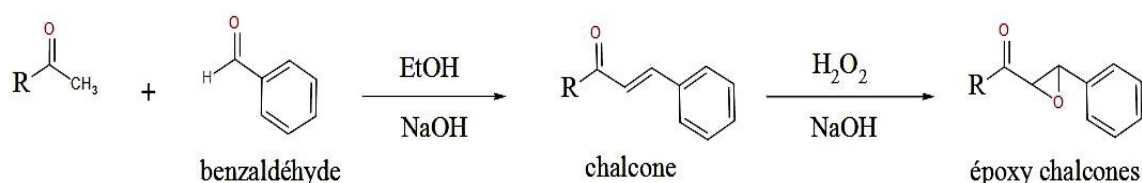


Figure III.1-Voies de synthèse des dérivés hétérocycliques à partir des chalcones.

La stratégie de synthèse des époxydes que nous avons adoptée est représentée dans le schéma ci-dessous. En premier lieu nous avons synthétisé les chalcones substituées par une condensation de l'aldéhyde et l'acétophénone ensuite on a procédé à l'époxydation des chalcones par l'eau oxygénée comme un agent d'oxydant dans un milieu basique pour obtenir les époxydes avec de bons rendements.



Le composé (1) : R= C₆H₅

Le composé (2): R= C₆H₄ClN

Le composé (3) : R= C₆H₄N₂O₂

Schéma III.1-Synthèse des dérivés oxiranes à partir des chalcones.

III .2 Synthèse des précurseurs chalcones

Pour notre étude, nous avons choisi deux approches. La première consiste en une synthèse de la chalcone simple par la condensation de Claisen-Schmidt du l'acétophenone avec le benzaldéhyde en milieu basique, à température ambiante, tandis que la seconde portera sur l'utilisation de la séquence réactionnelle : l'ajout des dérivés de l'acetanilide.

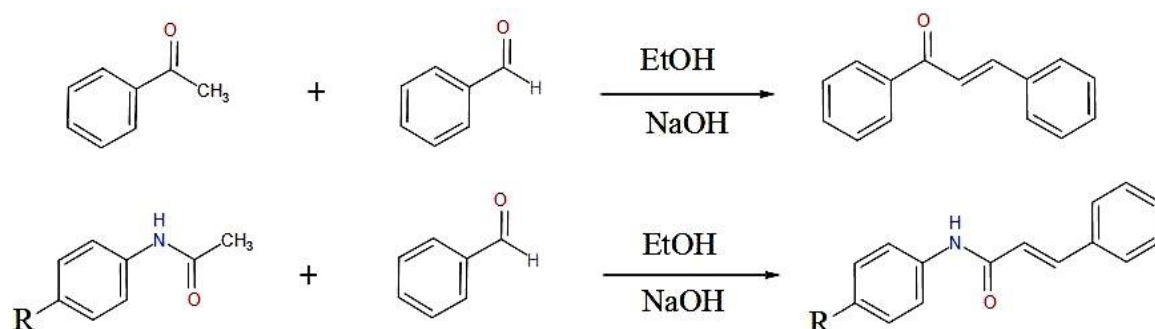


Schéma III.2-Réactions générale des précurseurs chalcones.

III .2.1 Mécanisme de formation des chalcones

Ce type de réaction a favorisé le milieu basique. Le mécanisme de réaction Claisen Schmidt, décrit ci-dessous, La base catalysée produit par la formation d'un énolate de la cétone qui attaque le carbone aldéhydique pour former le produit d'addition (A). Enfin, l'élimination d'une molécule d'eau donne la chalcone (**Schéma III.3 et 4**).

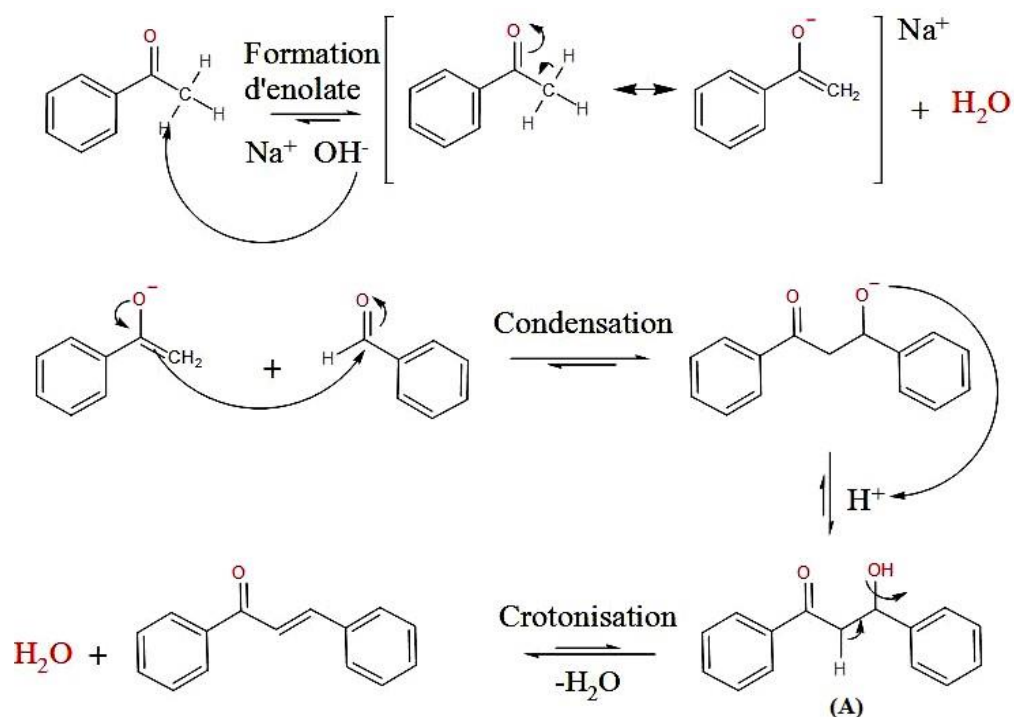


Schéma III.3-Mécanisme réactionnel de synthèse du composé (1).

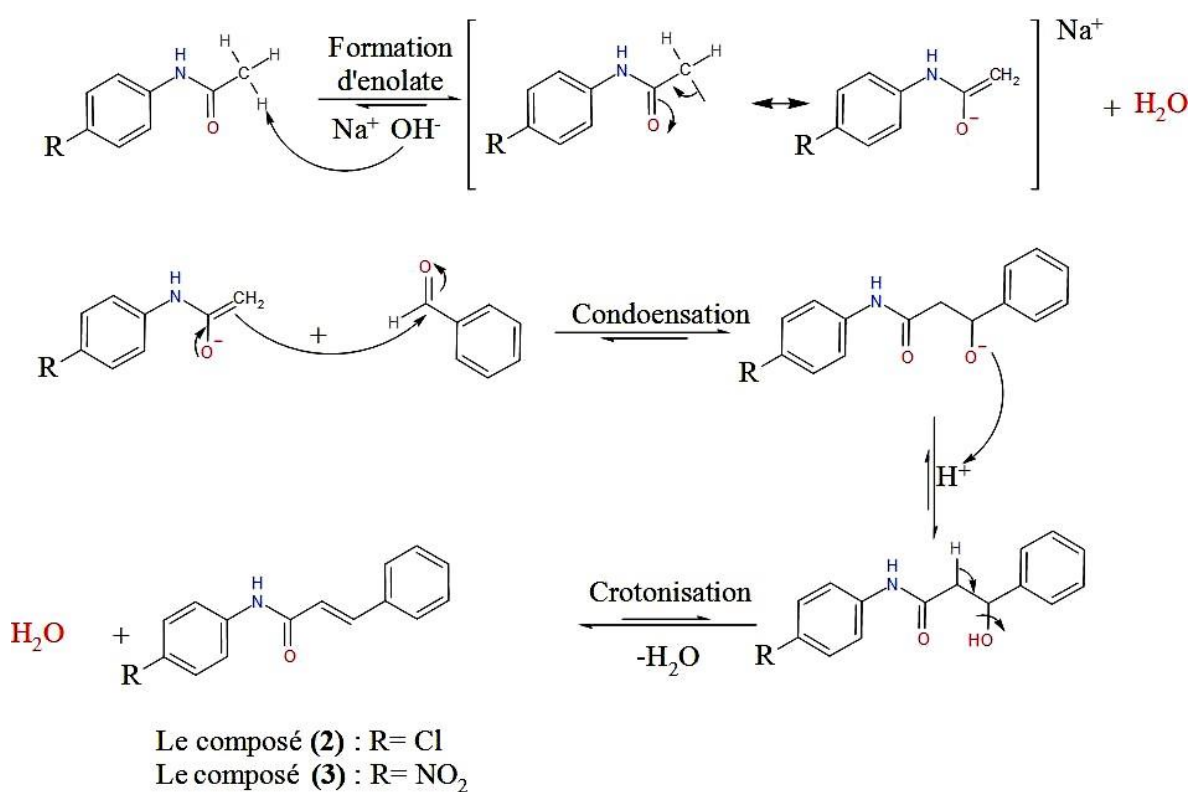


Schéma III.4-Mécanisme réactionnel de la synthèse des composés (2, 3).

III .2.2 Caractéristiques Physico-chimiques des chalcones

Les caractéristiques physico-chimiques des composés (1-3) préparés sont rassemblées dans le **tableau III.1** :

Tableau III.1-Propriétés physico-chimiques des composés (1-3).

Composé	Formule brute	Masse Molaire	Aspect et Couleur	Rf	Rdt	Analyse Élémentaire (calc.)				
						C	H	Cl	O	N
(1)	C ₁₅ H ₁₂ O	208,26 g/mol	Cristaux jaune-pale	0.70	93%	86.51	5.81	-	7.68	-
(2)	C ₁₅ H ₁₂ OCIN	257,06 g/mol	Cristaux vert	0.62	74 %	69.91	4.69	13.76	6.21	5.44
(3)	C ₁₅ H ₁₂ O ₃ N ₂	268,27 g/mol	Cristaux Marron	0.56	21%	67.16	4.51	-	17.89	10.44

III .2.3 Analyses spectral

Analyse FT-IR de composé (1)

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique largement utilisée pour caractériser et identifier la plupart des fonctions des molécules à l'étude, et donc une méthode d'analyse qualitative et quantitative de nombreuses espèces moléculaires.

Le spectre infrarouge de molécule (1) représenté sur la (**Figure III.2**), on peut tirer les bandes caractéristiques suivantes :

- La bande fine moyenne à 1584 cm⁻¹ correspondant aux vibrations d'élongation C=C de la double liaison de la chalcone.
- La bande fine forte à 1660 cm⁻¹ correspondant aux vibrations d'élongation de la fonction carbonyle (C=O).
- Les bandes entre 2950-3000 cm⁻¹ correspondant aux vibrations d'élongation de νC-H aromatiques sp².

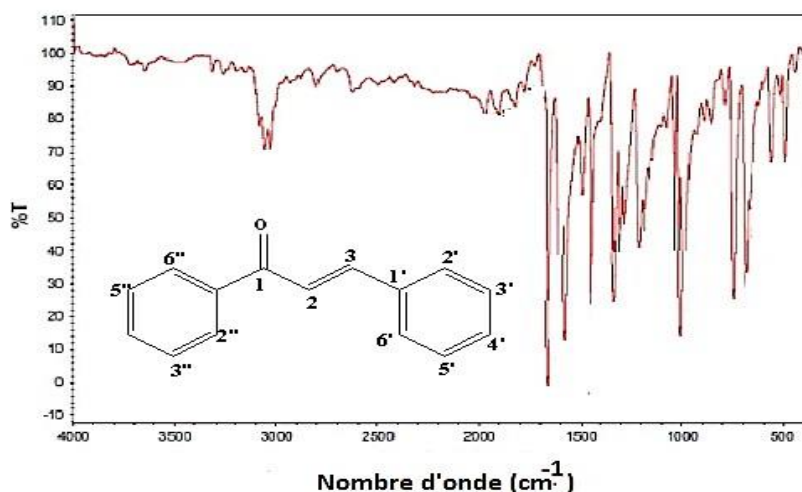


Figure III.2-Spectre FT-IR du composé (1).

✓ Analyse RMN¹H et ¹³C du composé (1)

La résonance magnétique nucléaire RMN est une technique importante utilisée pour déterminer la structure des molécules, qu'elles que soient naturelles ou synthétiques. Il résout tous les problèmes posés par l'étude des molécules en solution. L'ingéniosité de la RMN par rapport à d'autres techniques spectroscopiques réside dans sa capacité à fournir des informations précises et individuelles sur la grande majorité des atomes qui composent une molécule et leurs changements chimiques. La numérotation des molécules (1-3) est montrée dans les figures ci-dessous.



Le composé (1)

Le composé (2) : R= Cl
Le composé (3) : R= NO₂

Schéma III.5-Numérotation des composés (1-3).

Le spectre RMN ¹H de 1,3-diphenylprop-2-én-1-one composé (1) (Figure III.3) montre la présence d'un signal à champ faible à 7,53 ppm d'intégration un proton attribué au proton H- α de la double liaison. En revanche, un signal doublet résonant à 7,83 ppm correspondant au proton H- β . Les signaux résiduels entre 7-8 ppm correspondant de protons aromatiques ses déplacements chimiques regroupés dans le tableau suivant. Le système AB correspondant aux

protons éthyléniques CH=CH avec une valeur de la constante de couplage $J=16$ Hz qui confirme la configuration E (*trans*).

Tableau III.2-Déplacement chimique des différents protons du composé (1).

Numérotations De protons	Multiplicité	Déplacement Chimique δ (ppm)
H-2', H-6'	<i>d</i>	8.03
H- β	<i>d</i>	7.84
H-2, H-6	<i>m</i>	7.65
H-4'	<i>t</i>	7.80
H- α	<i>d</i>	7.53
H-3', H-5'	<i>t</i>	7.52
H-3, H-4, H-5	<i>t</i>	7.43

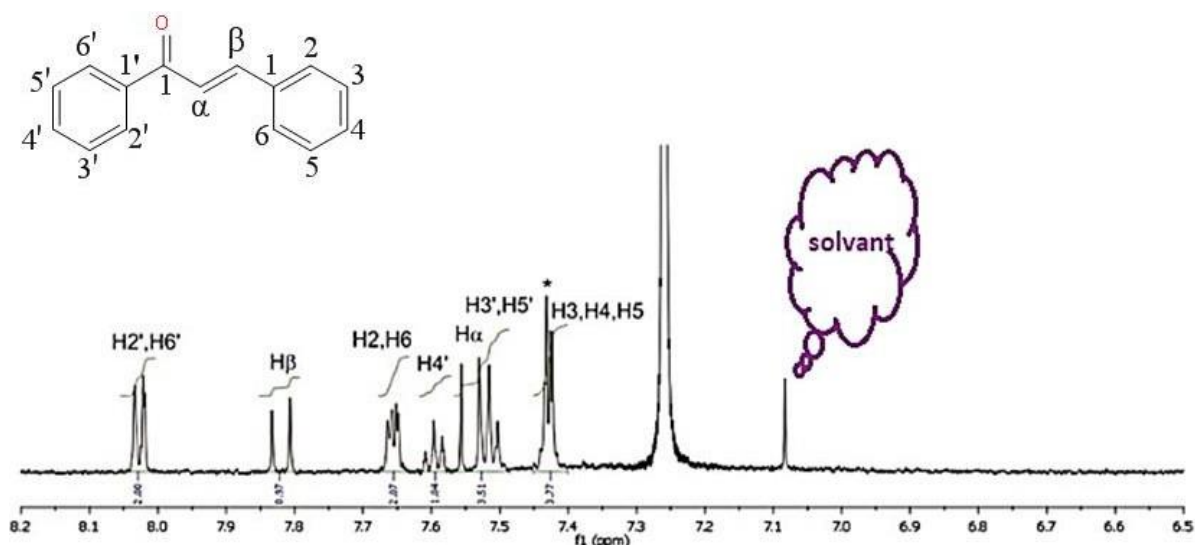


Figure III.3-Spectre RMN ^1H du composé (1).

Le spectre RMN ^{13}C du composé (1) (Figure III.4) montre la présence des signaux caractéristique entre 121.19 et 143.77 ppm caractéristiques C- α et C- β respectivement. Un pic à champ faible résonant à 196.39 ppm correspondant au carbonyle C=O. Le spectre montre tous les signaux de la molécule.

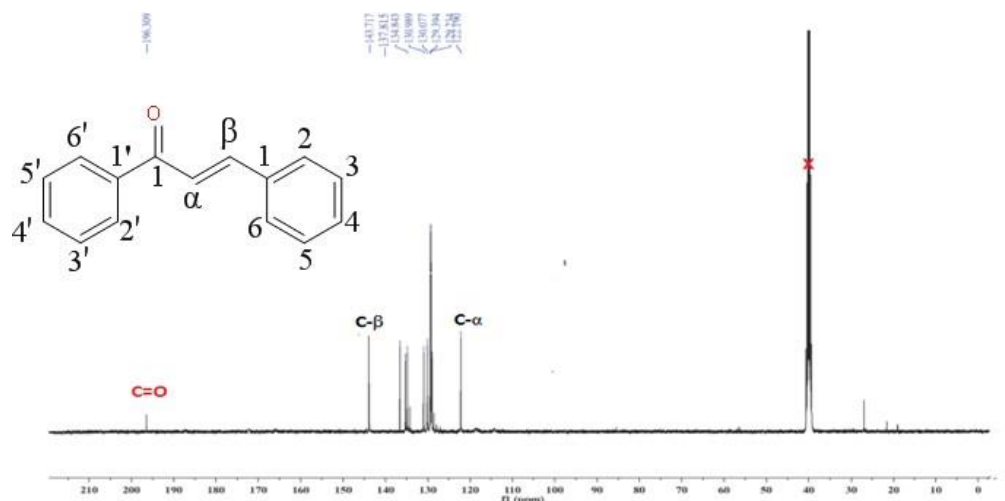


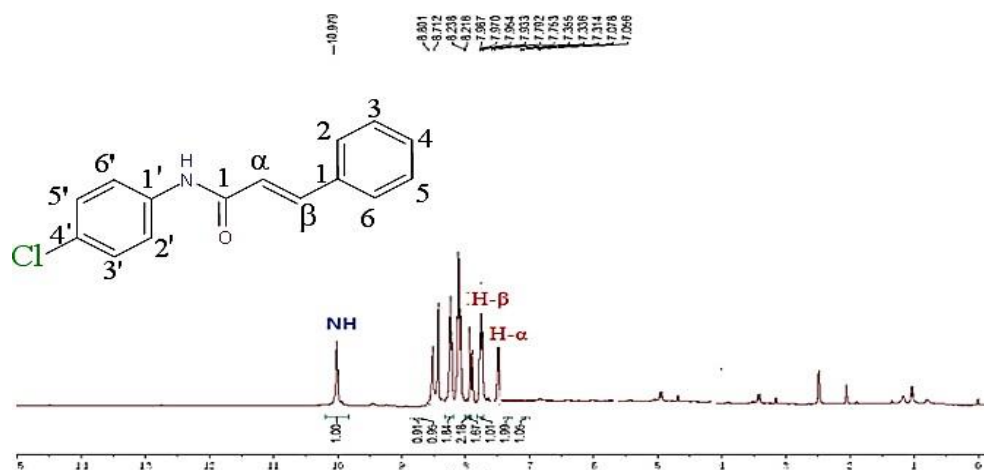
Figure III.4-Spectre RMN ^{13}C du composé (1).

✓ Analyse RMN ^1H et ^{13}C des composés (2, 3)

L'acétanilide est un produit chimique solide et inodore à un aspect pelé. Il est aussi appelé N-phénylacétamide, acétanilide, acétanil et à l'époque connu sous le nom commercial Antifébrile. La méthode décrite précédemment de la synthèse de l'acétanilide constitue donc une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. Cette étape consiste à préparer des acétanilides par une réaction d'acylation d'amines aromatiques correspondantes étape 1. Cette réaction conduit au dérivé recherché avec un bon rendement. Par la réaction de condensation de Claisen-Schmidt, nous avons préparé des cétones α , β -insaturées (chalcone) par action de l'acétophénone sur des dérivés de l'acétanilide en milieu basique (NaOH). Dans cette réaction la formation la plus stable c'est l'isomère *trans*. La réaction est illustrée dans le schéma réactionnel (Schéma III.3).

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physico-chimiques des composés synthétisés sont en bon accord avec les structures proposées.

Le spectre RMN ^1H (Figure III.5) enregistré dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ permet l'observation de signaux résonants à champ faible entre 7-9 ppm, correspondant à des protons oléfiniques et aromatiques. Il montre aussi deux signaux résonants à 7.63 et 7.92 sous forme de doublet ($J = 15,5$ Hz) caractéristique des protons vinyliques H- β et H- α , la constante de couplage confirme bien la configuration *trans* avec une stéréochimie *E* de la double liaison. Les protons aromatiques ont été vus à δ 7,85 et 8,90 ppm.



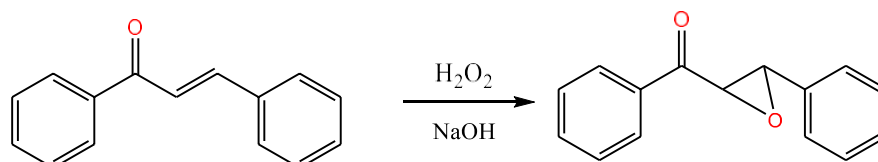


Schéma III.6-Réactions générale de composé (4).

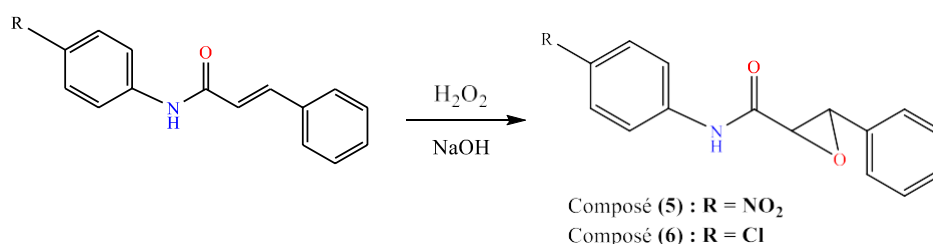


Schéma III.7-Réactions générale du composé (5, 6).

Tableau III.3-Propriétés physico-chimiques des composés (4-6).

Composé	Formule Brute	Masse Molaire	Aspect et Couleur	Rf	Rdt	Analyse Élémentaire (Calc.)				
						C	H	Cl	O	N
(4)	C ₁₅ H ₁₂ O ₂	224,26 g/mol	Cristaux blanc	0.78	15%	80.34	5.39	-	14.27	-
(5)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	268,08 g/mol	Cristaux Rouge brique	0.45	49%	67.16	4.51	-	17.89	10.44
(6)	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ ClN	273,72 g/mol	Cristaux vert	0.70	91 %	65.82	4.42	12.95	11.69	5.12

✓ Analyse RMN ¹H et ¹³C des composés (4-6)

En effet, l'analyse spectrale en RMN ¹H des composés synthétisés (4-6) montre la présence des pics singulet entre 4- 4.9 ppm caractéristiques des protons H-2 et H-3 d'oxirane. Dans les mêmes spectres on remarque aussi des signaux à champ faible entre 7.0-8.0 ppm caractéristique des protons aromatiques. Par contre, le spectre RMN ¹H des composés (5, 6) montre la présence d'un pic à champ faible à 10.1 ppm correspondant de la fonction amide HN-. On retiendra particulièrement, par la comparaison avec les chalcones synthétisé (α, β-insaturé) correspondant, la disparition des signaux des protons éthyléniques H-α et H-β. Toutes les données spectroscopiques RMN ¹H, sont en accord avec les oxiranes substitués obtenus comme

le montre les spectres ci-dessous.

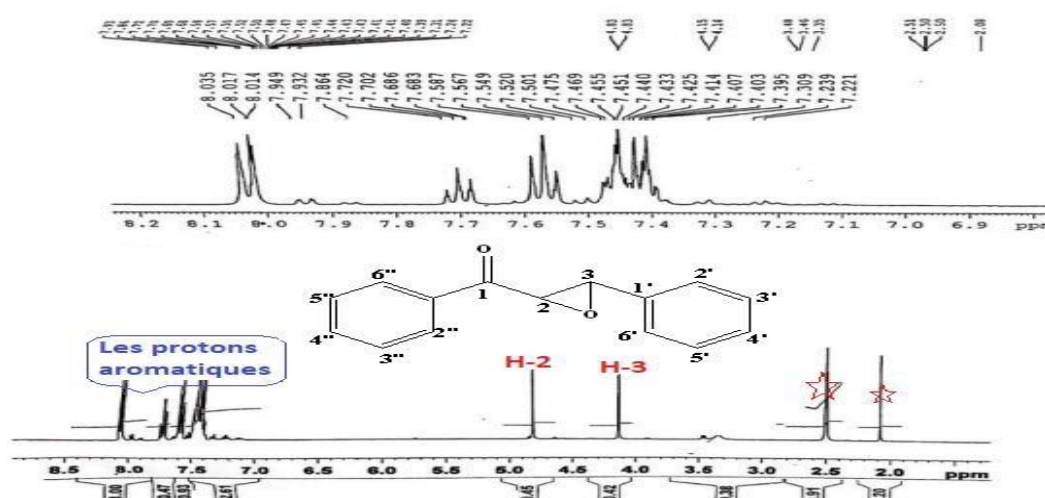


Figure III.7-Spectre RMN¹H du composé (4).

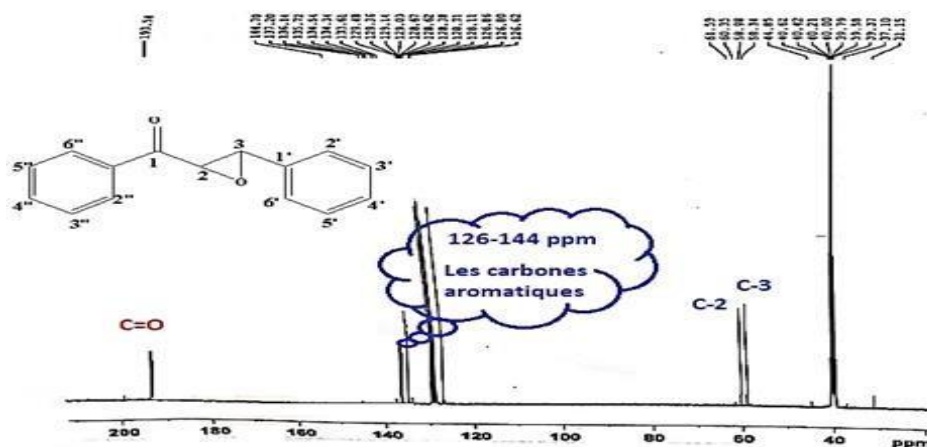


Figure III.8-Spectre RMN ¹³C du composé (4).

Le spectre RMN ¹³C des composés (4-6) montre la présence des signaux caractéristique à 60.35 et 58.34 ppm des carbones C-2 et C-3 d'oxiranes. Le carbone caractéristique C=O de la fonction carbonyle apparait à 193.51 ppm dans le composé (4) mais dans les deux restes composés apparaissent entre 163-165 ppm et ce de l'effet attracteur de la fonction NH. On retiendra aussi et avec la comparaison des chalcones synthésisé (α , β -insaturé) correspondant, la disparition des signaux des carbones oléfiniques C- α et C- β .

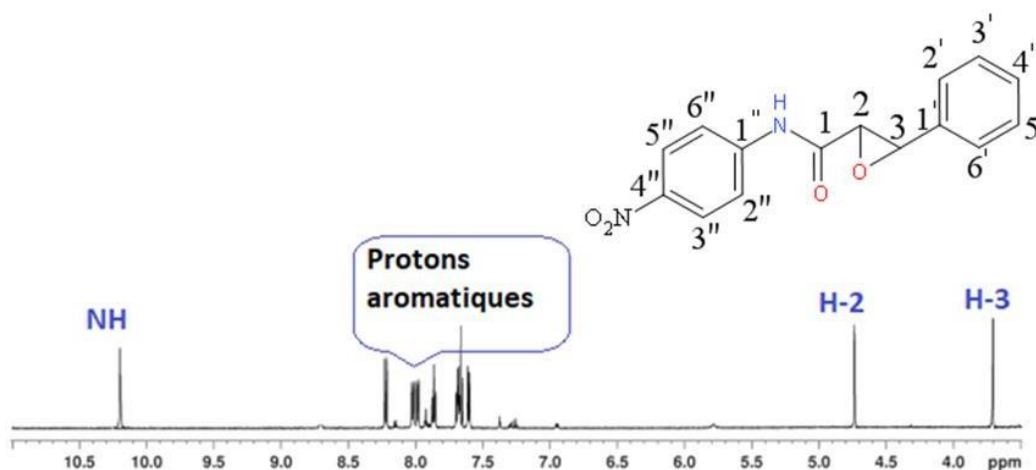


Figure III.9-Spectre RMN ^1H du composé (5).

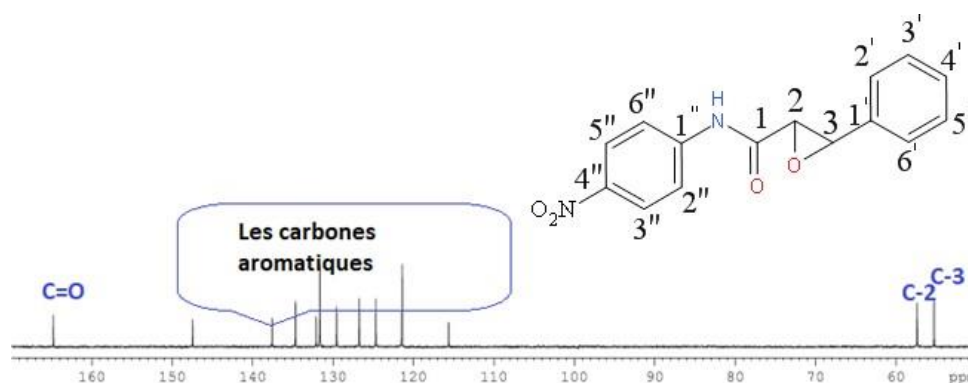


Figure III.10-Spectre RMN ^{13}C du composé (5).

L'unité oléfiniques a été identifiée par l'expérience COSY H-H (Figure III.11). Celle-ci a permis de confirmer les protons éthyléniques d'oxirane. En effet, on observe la corrélation entre le proton H-2 et le proton H-3 à 3,42 ppm. Le spectre COSY H-H du composé (5) montre le système de spin correspondant aux couplages des protons aromatiques.

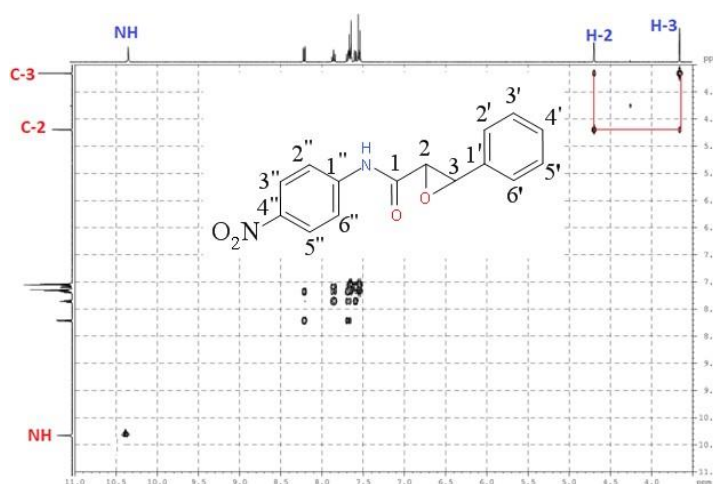


Figure III.11-Spectre COSY H-H du composé (5).

ADMET propriétés

L'ADME est une méthode qui a été utilisée pour choisir les ligands en respectant les différentes règles suivantes : La règle de Lipinski [59], la règle de Veber et Egan [60]. Ces calculs ont été exécutés en utilisant le lien suivant : <http://www.swissadme.ch/index.php>. Une analyse computationnelle des composés chalcones sélectionnés qui ont la plus grande affinité avec les deux cibles, a été réalisée pour évaluer les propriétés de l'ADME et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau III.4-Propriétés ADME pour les composés (1-3).

Entry	ABS	TPSA (Å ²)	n- ROTB	MW	M log p	n-ON acceptations	n-OHNH donors	Lipinski's infractions	Veber infractions	Egan infractions
Régner	-	-	-	<500	≤5	<10	<5	≤1	≤1	≤1
(1)	High	17.07	3	208.26	3.44	1	0	0	0	0
(2)	High	29.10	4	257.71	3.70	1	1	0	0	0
(3)	High	74.92	5	268.27	2.03	3	1	0	0	0

ABS : Absorption, TPSA : Aire de surface polaire topologique, n-ROTB : Nombre de liaisons rotatives, MW : Masse moléculaire, Mlog P : Logarithme du coefficient de partage du composé entre le n-octanol et l'eau, n-ON acceptations : Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène, n-OHNH donors : Nombre de donneurs d'obligations hydrogène.

Les résultats présentés dans le **tableau III.4** montrent que tous les produits (1-3) actifs ont montré de bonnes valeurs de coefficient de partage (**M log p**) (2.03 à 3.70), qui étaient essentielles pour l'absorption et la distribution des médicaments. Le nombre estimé de liaisons hydrogène qui seraient acceptées par le soluté à partir de molécules d'eau est de l'ordre de 1 à 3. Ainsi, presque toutes les propriétés pharmacologiques des composés synthétisés actifs se situent dans les valeurs recommandées. À partir de ces résultats, nous pouvons dire que ces substances peuvent être utilisés dans les essais cliniques en raison de bonnes propriétés ADME.

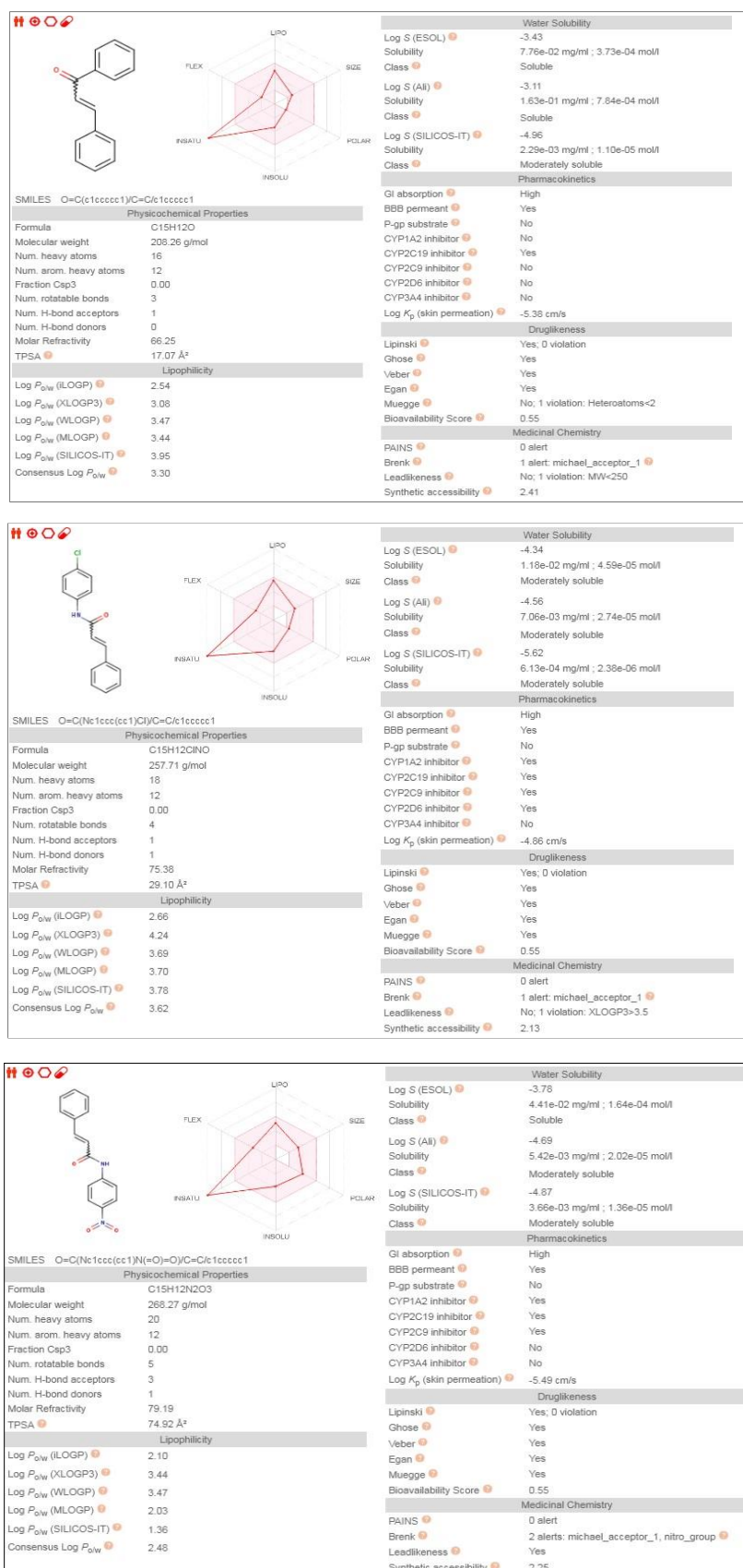


Schéma III.8-Les résultats des propriétés ADME pour les composés (1-3).

Conclusion

Il est important de souligner l'apport original de ce travail par la synthèse et la caractérisation des chalcones simples par la condensation de Claisen-Schmidt pour conduire des produits (**1-3**), l'utilisation de l'eau oxygénée H₂O₂ comme un agent oxydant pour la synthèse des oxiranes (**4-6**), dans un milieu basique avec un bon rendement

La détermination structurale des composés préparés a été réalisée grâce à l'utilisation des méthodes spectroscopiques incluant la spectroscopie FT-IR et la spectroscopie de résonance magnétique (RMN) monodimensionnelles (¹H, ¹³C).

Enfin, nous avons étudié les prédictions *in silico* des propriétés physiques, chimiques et pharmacologique des dérivés de chalcone à l'aide de SwissADME.

Conclusion générale

Ces dernières années, la chalcone est devenue un domaine de recherche très étendu en raison de ses différentes propriétés. À cette fin, Leur synthèse interpelle les chimistes, en particulier et les biologistes, qui mettent en évidence un certain nombre de méthodes de synthèse, parmi lesquelles nous avons choisi la condensation de Claisen-Schmidt.

Le but de ce travail est de synthétiser certains composés carbonylés aromatiques et/ou hétéro aromatiques α , β -insaturés par condensation aldolique selon la réaction de Claisen-Schmidt pour évaluer leur réactivité en synthèse organique par leur utilisation en tant qu'une matière première pour la préparation des époxy chalcones ainsi une étude *in silico* pour savoir les propriétés ADME.

Dans ce travail, on a préparé

- Trois dérivés de la chalcone :

Le composé (1) : **(2E) -1,3-diphénylprop-2-én-1-one** ;

Le composé (2) : **(2E) -N-(4-chlorophenyl) -3-phénylprop-2-enamide** ;

Le composé (3) : **(2E) -N-(4-nitrophenyl) -3-phénylprop-2-enamide** ;

- Trois dérivés d'oxirane obtenus par la réaction des dérivés des chalcones dans l'eau oxygénée et avec l'hydroxyde de sodium pour donner :

Le composé (4) : **2-benzoyl-3-phenyloxirane** ;

Le composé (5) : **N-(4-nitrophenyle) -3-phenyloxirane-2-carboxamide** ;

Le composé (6) : **N-(4-chlorophenyl) -3-phenyloxirane-2-carboxamide** ;

Les produits obtenus avec un bon rendement et la pureté de ces composés a été vérifiée par chromatographie planaire CCM, et chaque produit a été caractérisé par son rapport positif.

La réussite des essais dépend des rendements obtenus lors de ces réactions, et les résultats obtenus dans nos conditions de travail sont très satisfaisants. La détermination structurale des composés synthétisés est basée sur l'utilisation combinée des différentes techniques physico-chimiques et spectroscopiques ; FT-IR, RMN (1D, 2D).

Enfin, nous avons mené des études ADME (absorption, digestion, métabolisme, excrétion) visant à évaluer diverses propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques, la similarité des médicaments et la compatibilité chimique médicinale. Les résultats montrent que tous les composés présentent une bonne biodisponibilité orale, un bon profil ADME.

En conclusion, ces travaux nous ont permis d'étudier fortement la synthèse de chalcone, de l'époxyde par différentes méthodes chromatographiques et spectroscopiques, indiquant que ces composés sont nouveaux.

Bibliographie

- [1] R, Bachar ; Synthèses et caractérisations de structures hétérocycliques obtenues à partir de l'ABL et de DHA et évaluation de leur activité antituberculeuse ; Thèse de Doctorat, **2019**.
- [2] G, Di-Carlo, N, Mascolo, A. A, Izzo, F, Capasso; Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs, *Life Sciences*, **1999**, 65, 337-353.
- [3] O, Lepage, E, Kattig, A, Fürstner; *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, 15970-15971; (b) K, Bauer, D, Garbe, H, Surburg; *Common Fragrances and Flavor Materials*, Ed.; Wiley-VCH: New-York-Wenheim, **1997**.
- [4] M, Zaoui ; Nomenclature des composés hétérocycliques et leurs différentes méthodes de synthèse, Thèse de doctorat, **2018**.
- [5] A. S, Fouda, K, shalabi, G.Y, Elewaday, H. F, Merayyed; *International Journal of Electrochemical Science*, **2014**, 9, 7038-7058.
- [6] A, Djennelbaroud, H. i, Boukabouya; Synthèse Et Caractérisation Des Hétérocycles Azotés A Partir Des Chalcones Et L'hydrazine : Application A L'inhibition De La corrosion Des Aciers, Mémoire Master 2, Université Moulay Tahar - Saïda, **2017**.
- [7] Ch, Zhuang , W, Zhang, Ch , Sheng, W, Zhang , Ch, Xing , Z, Miao ; Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry; *Chemical reviews*, **2017**, 117, 7762-7810.
- [8] A, Mohammed, J, Hasan; Biological Activities Importance of Chalcone Derivatives, *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, **2015**, 1, 107-112.
- [9] Achanta, Geetha, et al; A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome; *Molecular pharmacology*, **2006**, 70, 426-433.
- [10] R, Mokrini ; Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composés phénoliques en chimie sous rayonnement : radiolyse gamma des chalcones et de l'acide férulique en solutions alcooliques. Thèse de Doctorat, Université de Diss. Limoges, **2006**.
- [11] O. N, Dhar. and S, Nandargi; Hydro meteorological aspects of floods in India. *Natural Hazards*, **2003**, 28, 1-33.
- [12] Wu, X-F, H, Neumann; A, Spannenberg; T, Schulz; H, Jiao; M, Beller; Development of a general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides. *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, 132, 14596 -14602.
- [13] R. U, Braun, M, Ansorge, T. J. J., Müller; Coupling-isomerization synthesis of chalcones, *Chemistry*, **2006**, 12, 9081-9175.
- [14] F. J., Williams, H. M., Relles, J. S., Manello, P. E., Donahue; Reactions of phenoxides

with nitro-substituted phthalate esters, *The Journal of Organic Chemistry*, **1977**, 25, 3419-3425.

[15] B, Djamel Edinne ; Synthèse De Dérivées De 1,4 Dihydrobenzo [4,5] Imidazo [1,2-A] Pyrimidine-2-Yl)-2H-Chromen-2-One A Partir De Dérivées D'acryloyl-2 H-Chromen-2-One, Mémoire, Université Zain Achor, Djelfa, **2015**.

[16] Tabata, Keiichi, et al. Xanthoangelol, a major chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma and leukemia cells; *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2005**, 28, 1404-1407.

[17] X, Zi, A. R, Simoneau; Flavokawain A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice, *Cancer Research*, **2005**, 65, 3479-3486.

[18] M, Feldman, S, Tanabe, F, Epifano, S, Genovese, M, Curini; D. J; Grenier; Antibacterial and Anti-inflammatory Activities of 4-Hydroxycordoin: Potential Therapeutic Benefits, *Journal of Natural Products*, **2011**, 74, 26-31.

[19] H, Haraguchi, H, Ishikawa, K, Mizutani, Y, Tamura, T Kinoshita; Ant oxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in *Glycyrrhiza inflata*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **1998**, 6, 339-347.

[20] Ch. B, Patil, S. K, Mahajan, S. A, Katti, A, Suvarna; Chalcone: A versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical sciences and research*, **2009**, 1, 11-22.

[21] R. R. Jones, *Chemistry and technology of epoxy resins*, eds. B. Ellis, Ed, Chapman & Hall: London, **1993**, 256-302.

[22] T, Kato, Y, Yamaguchi, T, Ueyehara, T, Yokoyama, T, Namai, S, Yamanaka; Self defensive substances in rice plant against rice blast disease, *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 4715-4718.

[23] Sh, Yamamoto; Biosynthesis and Metabolism of Eicosanoids, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, **1999**, 1, 255-271.

[24] K, Mori, T, Takigawa, M, Matsui; Stereoselective synthesis of the both enantiomers of disparlure, the pheromone of the gypsy moth, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 833-837.

[25] S, Iksi; Obtention des polycarbonates et carbonates à partir des alcènes, Thèse de Doctorat, University of Rovira I Virgili Facultat De Química Tarragona, **2014**.

[26] R, Gries, G, Khaskin, P. W, Schaefer, R, Hahn, T, Gotoh, G, Gries; (7R,8S)-cis-7,8-epoxy-2-methyloctadec-17-ene: A Novel trace component from the sex pheromone gland of Gypsy moth, *Lymantria dispar*, *Journal of Chemical Ecology*, **2005**, 31, 49-62.

[27] J. L., Herlong, T. R, Scott; Positioning prostanoids of the D and J series in the

immunopathogenic scheme, *Immunology Letters*, **2006**, 102, 121-131.

[28] M. K, Augustine Choi, J, Fargnoli, S. G, Carlson, N. J, Holbrook ; Cell growth inhibition by prostaglandin A₂ results in elevated expression of *gadd153* mRNA, *Experimental Cell Research*, **1992**, 199, 85-89.

[29] B. Roy. R, Baldwin, A. A, Keen, R. W, Walke ; Studies of the Decomposition of Oxirane and of its Addition to Slowly Reacting Mixtures of Hydrogen and Oxygen at 480 °C, *Journal of the Chemical Society*, **1984**, 80, 435-456.

[30] S, Dworakowska, D, Bogdal, A, Prociak; Microwave-Assisted Synthesis of Polyols from Rapeseed Oil and Properties of Flexible Polyurethane Foams, *Polymers*, **2012**, 4, 1462-1477.

[31] Y, Liu, L, Jiang, S, Wu, Y, Liu; The Effects of Phosphotungstic Heteropoly Acid on Degradation Behaviour of Hardened Epoxide Polymers in Near-Critical Water, *Materials Science Forum*, **2013**, 762, 515-519.

[32] D. M, Jerina, J. W, Daly; Arene Oxides: A New Aspect of Drug Metabolism: Metabolic formation of arene oxides explains many toxic and carcinogenic properties of aromatic hydrocarbons, *Science*, **1974**, 185, 573-582.

[33] V, Popsavin, G, Benedeković, M, Popsavin, B, Srećo, D, Djoković; Regiochemistry of epoxide ring opening in methyl 2,3-anhydro-4-azido-4-deoxy- α - and β -l-lyxopyranosides, *Carbohydrate Research*, **2005**, 340, 1866-1871.

[34] Y, Zhang, X, Liu, F, Shui, F, Zhou, J, Cui, Xia, Chen; A concise synthesis of (+)-goniofufurone, (+)-7-*epi*-goniofufurone, (+)-crassalactones B and C, *Tetrahedron Letters*, **2019**, 60, 1784-1787.

[35] E. J, Corey, B. B, Snider; Total synthesis of (+)-fumagillin, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94, 7, 2549-2550.

[36] I, Kubo, Y, Fukuyama, A, Chapya; Structure of ajugarin-V, *Chemistry Letters*, **1983**, 223-224.

[37] F, Calvani, P, Crotti, C, Gardelli, M, Pineschi; Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. 8. Synthesis and ring opening reactions of cis- and trans- oxides derived from 3-benzyloxycyclohexene and 2-benzyloxy-5,6-dihydro-2*H*-pyran, *Tetrahedron*, **1994**, 45, 12999-13022.

[38] M, Beller, C, Bolm; *Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley-VCH, **1998**, 2.

[39] K. A, Jorgensen; Transition-metal-catalyzed epoxidations, *Chemical Reviews*, **1989**, 89, 431-458.

[40] J. Houtmeyers, *Livre blanc du chlore*, BelgoChlor c/o Fedichem ed. Bruxelles, **2004**.

[41] M, Ballester; *Mechanisms of The Darzens and Related Condensations* Manuel Ballester,

Chemical Reviews, **1955**, 55, 283-300.

[42] J, Seyden-Penne, M. C, Roux-Schmitt, A, Roux; Effet de solvant sur le bilan stéréochimique de la réaction de darzens-I : Réaction du benzaldéhyde et du chloracétate d'éthyle, Tetrahedron, **1970**, 26, 2649-2656.

[43] A.W, Johnson, V. J, Hrubby, J. L, Williams; Chemistry of Ylids. X. Diphenylsulfonium Alkylides-A Stereoselective Synthesis of Epoxides, Journal of the American Chemical Society, **1964**, 86, 918-922.

[44] E. J, Corey. M, Chaykowsky; Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis, Journal of the American Chemical Society, **1965**, 87, 1353-1364.

[45] N, Prileschajew; Oxydation ungesättigter Verbindungen mittels organischer Superoxyde, Chemische Berichte, **1909**, 42, 4811-4815.

[46] B, Porte ; Recherche Bioguidée De Molécules Antipaludiques D'une Plante Guyanaise Hostmannianum Var. Berbicense, Thèse De Doctorat, Université Toulouse Iii-Paul Sabatier, 201, **2007**.

[47] Techniques Et Principes De La Chromatographie, Université De Sherbrooke. <http://www.zysman-colman.com/courses/chm302/CCM.pdf>

[48] K, Amina ; Etude Comparative Du Contenu Phénolique Et Du Pouvoir Antioxydant De Quelques Plantes Médicinales Et Des Céréales Alimentaires, Mémoire De Magister, Université Constantine, **2013**.

[49] Labo, Le Guide Pratique Ciba Du Laboratoire De Chimie, 2^o Edition, Livre Total S. A. Lausanne, Polytechnica Paris, **1994**, 812, 274-275.

[50] F, Rouessac ; A, Rouessac ; Méthodes Et Techniques Instrumentales Modernes, ; 6e Ed ; Dunod, Paris, **2004**.

[51] D. A, Skoog, S. R, Crouch, F, James Holler, D. M, West; Chimie Analytique, 3e Ed D. Boeck University, **1999**.

[52] S, Hocine; photocopié de cours : Méthodes D'analyses Spectroscopiques en Chimie Organique, Universitaires 1, Place Centrale- Ben Aknoun-Alger.

[53] F, Djani; photocopié de cours : Méthodes spectroscopiques d'analyse, Université de Biskra, **2018**.

[54] A, Daina, O, Michielin, V, Zoete; SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. scientific reports, **2017**, 7, 1-13.

[55] M. P, Gleeson, A, Hersey, D, Montanari, J, Overington; Probing the links between in vitro

potency, ADMET and physicochemical parameters, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2011**, 10, 197-208.

[56] B. Testa, P. A. Carrupt, P. Gaillard, F. Billois, P. Weber. Lipophilicity in molecular modeling, pharmaceutical research, **1996**, 13, 335-43.

[57] J. S. Delaney; ESOL: estimating aqueous solubility directly from molecular structure, *Journal of chemical information and computer sciences*, **2004**, 44, 1000-1005.

[58] G. L. Patrick, H. D. Winter, W. Langenaeker, J. P. Tollenaere; *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1995**.

[59] C. A. Lipinski; F. Lombardo; B. W. Dominy; P. J. Feeney; Experimental and computation approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2001**, 46, 3-26.

[60] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. d. Kopple; Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, 45, 2615-2638.

Résumé

Les hétérocycles en chimie organique sont importants, du fait de leur réactivité d'une part et de leur présence dans un grand nombre de molécule d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet ils jouent un rôle important dans le domaine pharmaceutique et qui ont un intérêt biologiquement fort et intéressant en médecine. À cette fin, nous avons choisi dans ce travail de synthétiser des composés hétérocycliques connus pour leurs activités biologiques par des méthodes classiques.

Ce manuscrit se compose de deux étapes principales, dont la première est la synthèse de trois dérivés de chalcone par condensation de Claisen-Schmidt. La deuxième implique la synthèse d'époxydes à partir des chalcones. Les composés obtenus ont été caractérisés par les différentes méthodes spectroscopiques (UV, IR, RMN) pour connaître leurs structures moléculaires. Enfin, nous avons étudié les prédictions *in silico* des propriétés physiques, chimiques et pharmacodynamiques des dérivés de chalcone à l'aide de SwissADME. Les résultats montrent que tous les composés présentent une bonne biodisponibilité orale et un bon profil ADME.

Mots clés : Hétérocycles, Chalcone, Claisen-Schmidt, époxydes, SwissADME.

Abstract

The importance of heterocyclic in organic chemistry is due to their reactivity on one hand and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other hand. Indeed, they play an important role in the pharmaceutical field and have biologically a very interesting interest in medicine. For this, we have chosen in this work to synthesize heterocyclic compounds known for their biological activities by conventional methods.

This manuscript consists of two main stages, the first of which is the synthesis of three chalcone derivatives by condensation of Claisen-Schmidt. The second involves the synthesis of epoxides via chalcones. The compounds obtained were characterized by different spectroscopic methods (UV, IR, and RMN) to know their molecular structures. Finally, we studied *in silico* predictions of the physical, chemical and pharmacodynamic properties of chalcone derivatives using SwissADME. The results show that all Compounds have good oral bioavailability and good ADME profile.

Keywords : Hétérocyclic, chalcone, Claisen-Schmidt, epoxides, SwissADME.