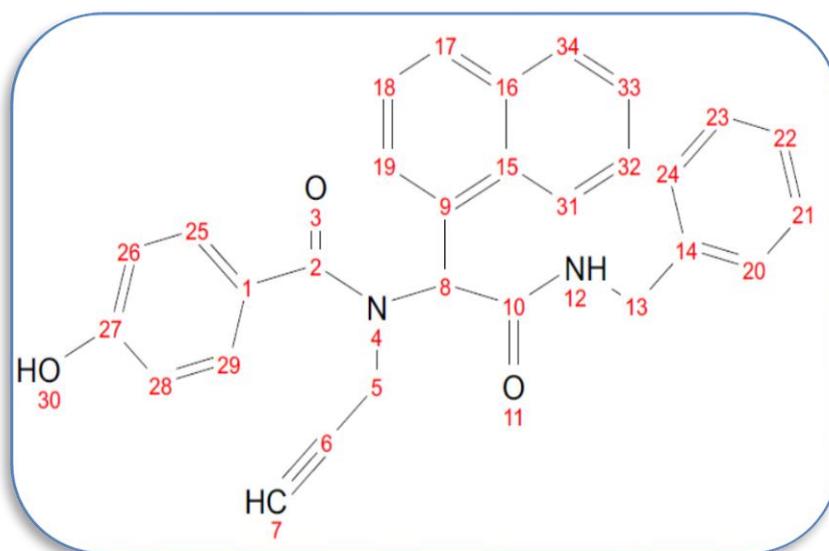


Figure III . 9: Spectre RMN ^{13}C du composé UG5.

3.2.4. Le composé UG11

N-(Benzylcarbamoyl-naphtalen-1-yl-méthyl)-4-hydroxyl-N-prop-2-ynyl-benzamide



Poudre orange ; 85%

Formule : $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 448.18 \text{ g/mol}$

CHAPITRE III. SYNTHÈSE DE DIAMIDES

Réactifs: *Aldéhyde:* Naphtalene-2-carbaldehyde *Acide carboxylique :* 4-hydroxybenzoic acid

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ ppm : 2.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_7), 3.43 (dd, $J = 17.1$, 2.3 Hz, 1H, H_5), 3.58 (dd, $J = 17.1$, 2.3 Hz, 1H, H_5), 3.81 (s, 1H, H_{30}), 4.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{13}), 4.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H_{13}), 5.38 (s, 1H, H_8), 6.47 (s, 1H, H_{12}), 8.35 – 6.90(m, 16H, H_{Ar}),. (Figure III.10).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 171.05(C_{10}), 168.22 (C_2), 160.45 (C_{27}), 143.98 (C_{14}), 132.99 (C_1), 134.60(C_{15}), 133.45 (C_{16}), 130.81 (C_9), 129.87 (2CHAr), 129.13 (CHAr), 128.40 (2 CHAr), 128.30 (C_1), 127.91(2 CHAr), 127.27(CHAr), 126.86(CHAr), 126.76(CHAr), 126.64 (CHAr), 126.37(CHAr), 126 (CHAr), 124 (CHAr), 115.66 (2CHAr), 81.97 (C_7), 64.39 (C_6), 61.83 (C_8), 44.30 (C_{13}), 29.79(C_5). (Figure III.11)

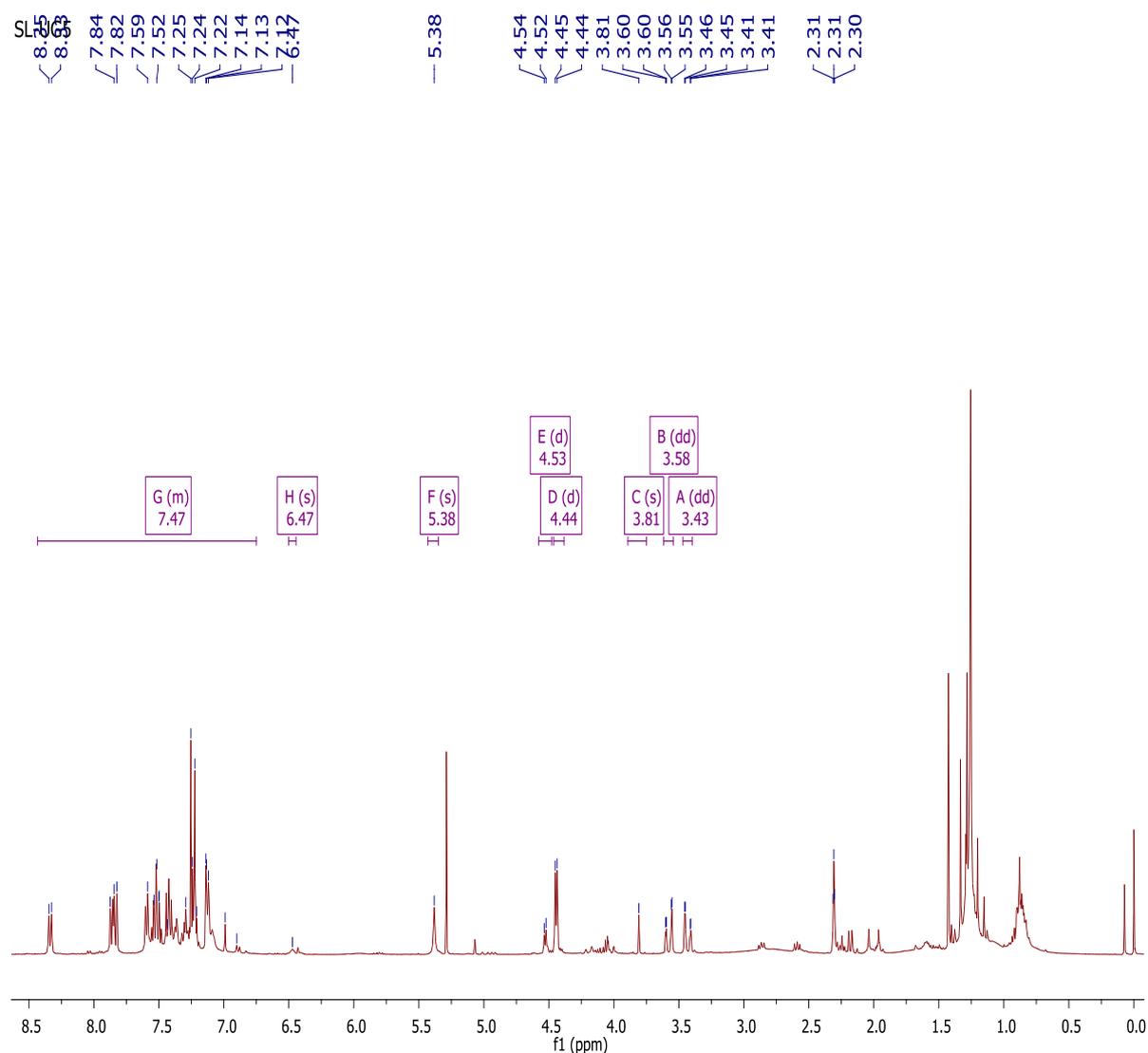


Figure III . 10: Spectre RMN ^1H du composé UG11.

CHAPITRE III. SYNTHÈSE DE DIAMIDES

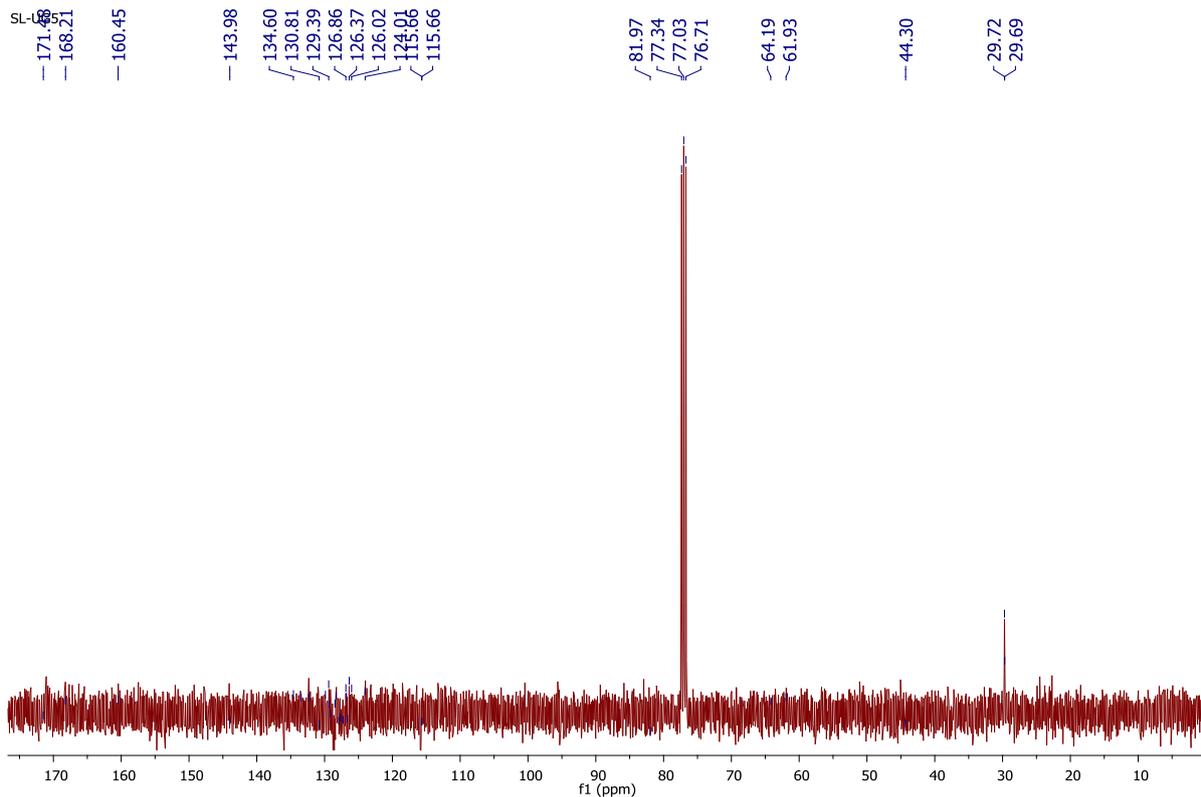
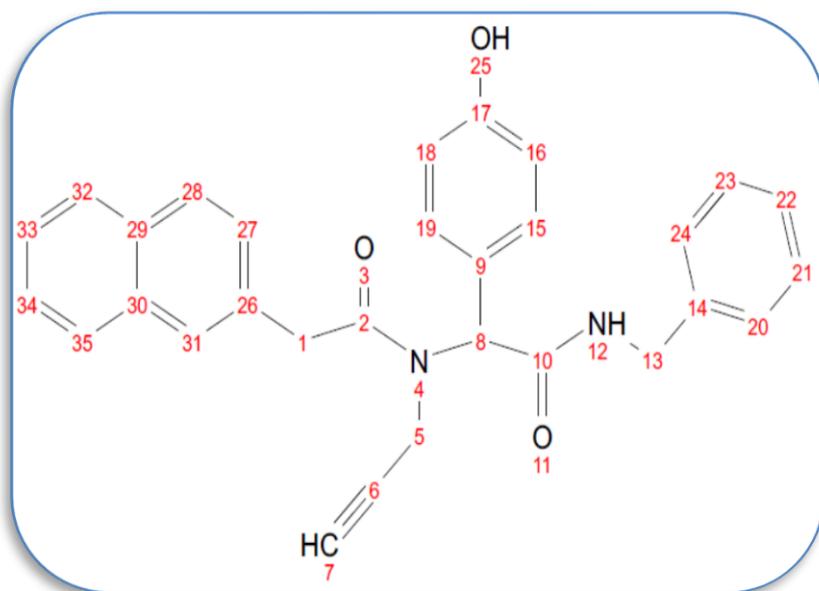


Figure III . 11: Spectre RMN ^{13}C du composé UG11.

3.2.5. Le composé UG13

N-Benzyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2-[(2-naphtalen-2-yl-acetyl)-prop-2-ynyl-amino]-acetamide



Poudre beige; 81%

Formule : $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 462.19 \text{ g/mol}$

CHAPITRE III. SYNTHÈSE DE DIAMIDES

Réactifs : *Aldéhyde:* 4-Hydroxybenzaldéhyde *Acide carboxylique :* Naphtalen-2-ylacetic acid

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ ppm : 2.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_7), 4.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_5) , 4.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_5), 4.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{30}), 4.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_{13}), 4.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H_{13}), 5.56 (s, 1H, H_{12}), 6.16 (s, 1H, H_8) , 7.86 – 6.62(m, 16H, H_{Ar}),. (Figure III.12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 170.28(C_{10}), 169.27 (C_2), 157.05 (C_{17}), 137.55 (C_{14}), 137.35 (C_{26}), 133.88 (C_{30}) , 132.90 (C_{29}), 131.07 (2 CHAr), 130.21 (CHAr), 128.78(CHAr), 128.62 (2 CHAr), 127.95 (CHAr), 127.69 (CHAr), 127.44(2 CHAr), 126.83(CHAr), 126.35 (CHAr), 125.59 (CHAr), 124.73(C_9), 123.65 (CHAr), 115.95(2 CHAr), 77.34 (C_7), 75.93 (C_6), 61.36(C_8), 60.50 (C_{13}), 43.43 (C_{13}), 36.81(C_5). (Figure III.13)

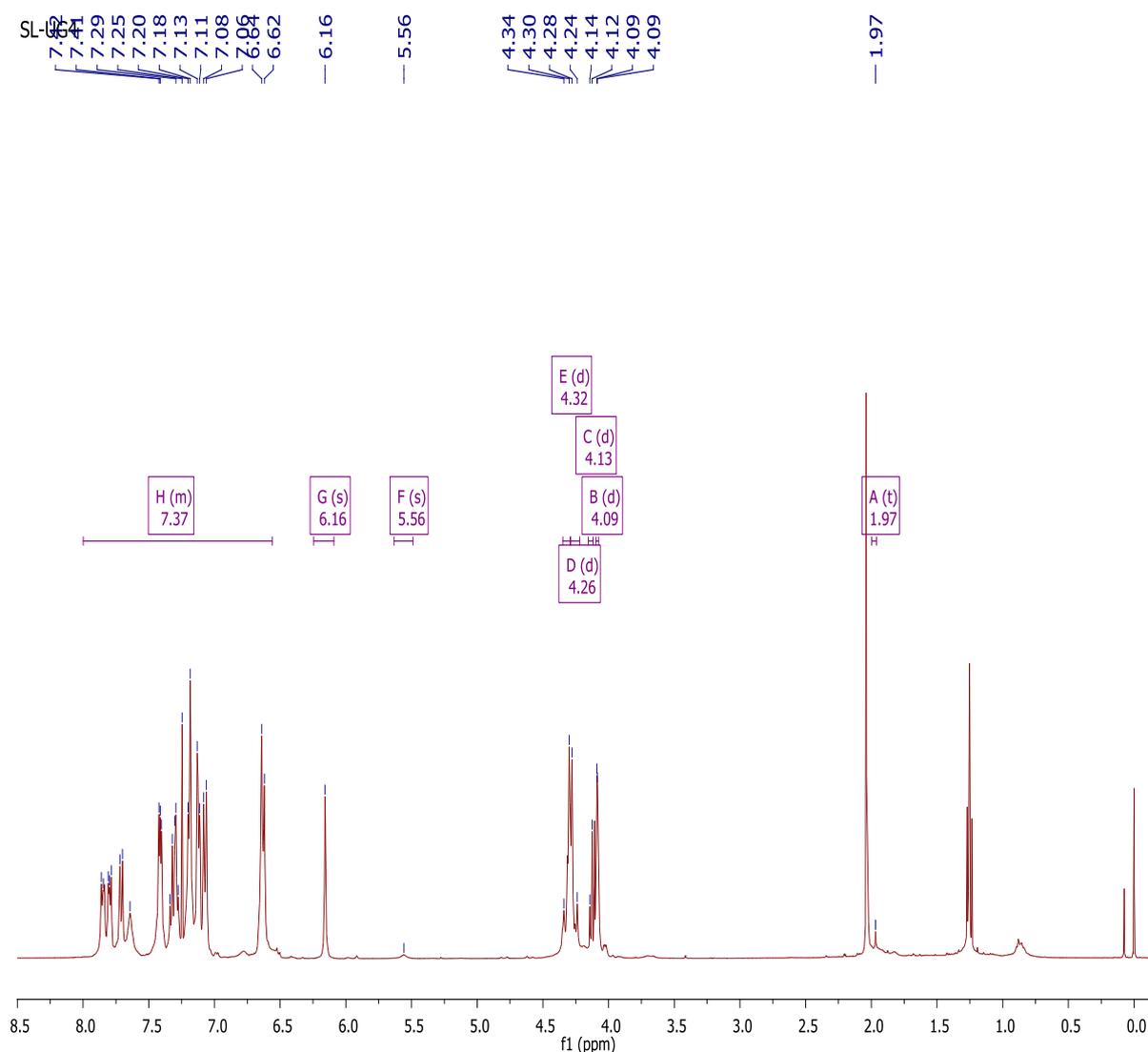


Figure III . 12: Spectre RMN ^1H du composé UG13.

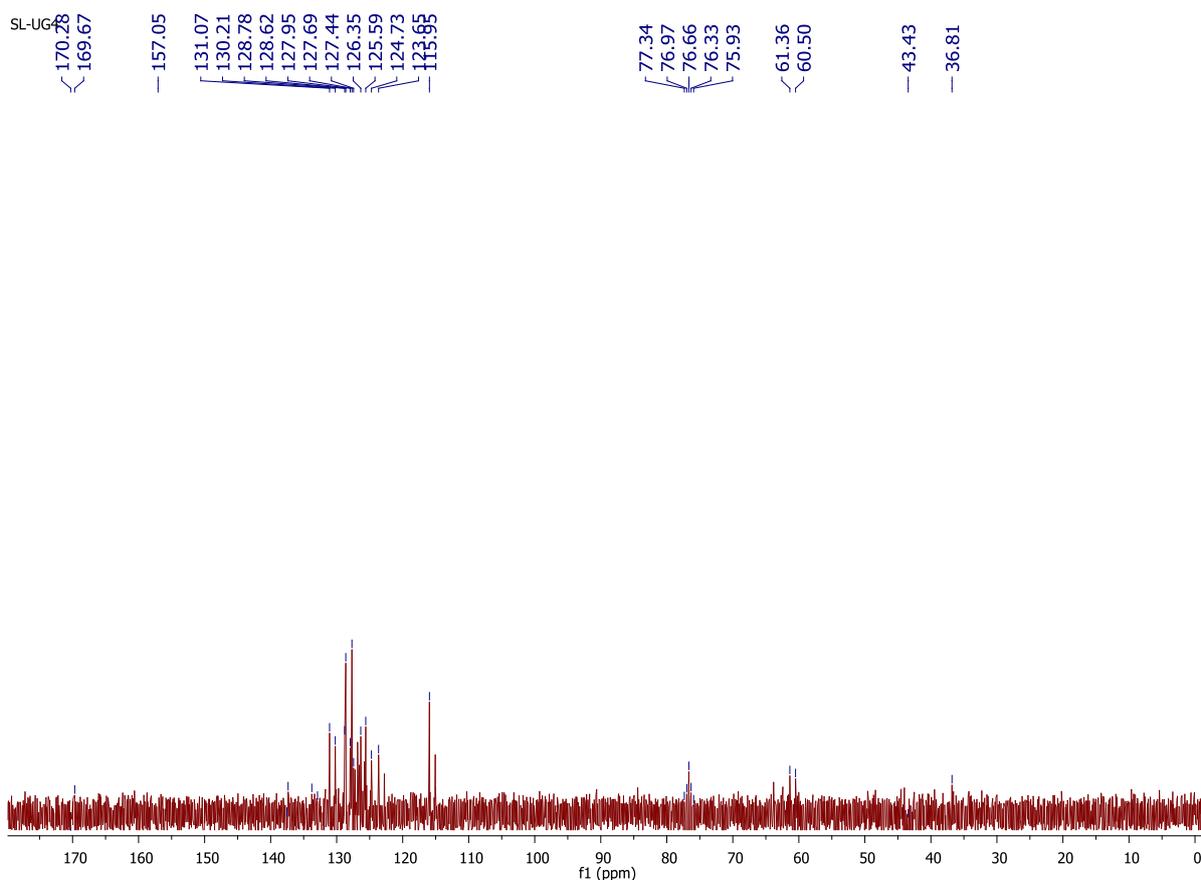


Figure III . 13: Spectre RMN ^{13}C du composé UG13.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point la synthèse rapide et efficace basée sur l'utilisation de la réaction de Ugi. Cette réaction a permis de synthétiser divers diamides, ces derniers se présentent comme des inhibiteurs candidats de la EGFR. De surcroît, cette séquence offre plusieurs avantages : des temps plus courts, et de meilleurs rendements puisqu'en une seule étape si l'on compare avec les méthodes classiques à des étapes multiples.

Références bibliographiques

- [1] I. Ugi and R. Meyr, *Chem. Ber* **1961**, *94*, 2229.
- [2] J. Oble, *PhD thesis, ENSTA* **2007**.
- [3] M. Gizolme, *PhD thesis, ENSTA* **2007**.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Notre manuscrit s'articule autour de deux thèmes, ce travail est présenté en deux parties. Au cours de la première partie, nous avons synthétisé et caractérisé des nouveaux composés organiques type bases de Schiff. Ainsi, nous avons focalisé nos efforts sur la synthèse et la caractérisation des complexes de base de Schiff. Dans ce contexte, nous avons synthétisé trois complexes bases de Schiff de Cerium (imine-CeCl₃), ces complexes sont : P2 ((*E*)-*N*-benzylidene-4-methoxyaniline, CeCl₃), P6 ((*E*)-*N*-(4-methoxybenzylidene)-4-nitroaniline, CeCl₃) et P8 ((*E*)-*N*-(4-methoxybenzylidene)-1-phenylmethanamine, CeCl₃) La réalisation de présent travail de recherche nous a permis d'aboutir aux réalisations que nous résumons dans ce qui suit :

- Développer nos compétences en matière de synthèse de complexes bases de Schiff par une nouvelle méthode basée sur un protocole expérimental très précis et simple.
- Apprendre et maîtriser les méthodes d'analyse physicochimiques telles que l'infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H et ¹³C) et la spectroscopie de masse (SM).

A partir de ces structures, les propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles pour l'obtention d'une information suffisamment complète sur nos complexes, en utilisant la méthode DFT/SDD avec plusieurs fonctionnelles B3LYP, B3PW91, PBEPBE et MPW1PW91. Les résultats obtenus seront comparés aux données expérimentales.

Les propriétés vibrationnelles ont été déterminées et elles confirment bien les modes de vibrations de nos produits. Cette étude démontre que les calculs établis par la méthode DFT/B3LYP avec la base SDD, présente une approche puissante pour comprendre les spectres de vibration des composés P2 et P6 par contre la méthode DFT/MPW1PW91 avec la base SDD présente les meilleur résultats pour le complexe P8.

Ensuite nous avons étudié l'effet de la substitution sur les paramètres de calculs recommandé pour ce type de complexes. En effet, cette étude nous permet de prédire la structure, paramètres thermodynamiques et charges atomiques de ces dérivés.

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'une des réactions multicomposant, plus précisément la réaction de UGI en vue de synthétiser des dérivés de diamides.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ces travaux, nous avons mis au point une synthèse efficace de quelques diamides en variant les aldéhydes et les acides carboxyliques utilisés, l'isonitrile et l'acide carboxylique réagissent ainsi de manière efficace sur imine formée in situ, sans l'utilisation d'un catalyseur.

La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques. Ce qui exige le passage par des études supplémentaires.

Commençant par un premier criblage virtuel met en évidence la reconnaissance de la similarité moléculaire à la recherche d'analogues actifs peut, au-delà de la rapidité de l'outil informatique, se concrétiser par la découverte de composés qui présentent l'activité souhaitée, même si leur ressemblance avec le composé de référence n'est pas évidente. En effet, nous avons utilisé la base de données : **TDD** (Therapeutic Target Database), pour calculer le coefficient de Tanimoto, qui confirme la similarité structurale de nos produits à l'**ERLOTINIB** (anticancéreux) à 99%. Ce résultat, nous a encouragé de passer à un deuxième criblage, pour prédire les performances pharmacologiques de nos produits. En particulier, nous avons montré l'intérêt du docking pour lequel il est primordial de considérer la flexibilité du ligand.

Pour effectuer ce criblage « docking », nous avons analysé la structure du complexe (« Erlotinib-enzyme cible (la tyrosine Kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR) » disponible dans la PDB, pour détecter le site actif qui pourrait laisser envisager l'utilisation de méthodes capables de prendre en compte les adaptations de la cavité, par ailleurs nous avons appliqué un protocole de redocking qui confirme la position de médicament par rapport au site actif ; par la suite nous avons appliqué le même protocole sur nos molécules. Enfin, une étude comparative met en évidence le comportement de chaque molécule avec la cible en évaluant ses performances pharmacologiques.

Perspectives

Les perspectives de ce travail pourraient se projeter sur deux plans, dont le premier concerne une extrapolation de résultats de l'étude vibrationnelle des imines complexées, afin de mieux conforter les paramètres structuraux de nos complexes, des mesures de la diffraction des rayons X et des analyses de spectroscopie infrarouge à basse température, sont nécessaires pour avoir plus d'information sur les paramètres structuraux et vibrationnelles des complexes imine-CeCl₃.

Pour une étude plus complète, nous proposons d'utiliser la méthode de DFT pour effectuer des études incluant d'autres propriétés (électroniques, optiques et magnétiques) pour d'autres composés de ce type. Pour finaliser, l'étude du cycle catalytique et ses états de transition, sera très utile pour la mise en oeuvre d'autres dérivés azotés en utilisant le CeCl₃ comme catalyseur.

Le second plan quant à lui, et au vu des résultats encourageants du criblage moléculaire effectué au court de notre travail, a pour but de passer aux tests biologiques, dans le but de valider l'hypothèse de départ « le comportement de voisinage ». Des résultats positifs escomptés, l'objectif est d'aboutir à l'enrichissement de notre chimiothèque et la mise aux points d'autres dérivés de diamides potentiellement bioactives.

ANNEXE

Nom : LAKEHAL

Prénom : Imane

Titre de thèse : Synthèse et étude théorique d'imines et de diamides

Mots clés: *DFT, imines complexées avec CeCl₃, propriétés vibrationnelles, réaction de Ugi, coefficient de Tanimoto, docking*

Résumé :

Dans ce travail de thèse, nous présentons deux études indépendantes, dont la première étude est consacrée pour la mise au point de la synthèse des imines complexées (P2, P6 et P8) en utilisant le CeCl₃.7H₂O en tant que catalyseur efficace. Ces complexes de cérium (III) sont caractérisés par IR, RMN ¹H, ¹³C et spectroscopie de masse. Puis nous avons réalisé les calculs *DFT* des propriétés structurales et vibrationnelles des complexes en utilisant le programme Gaussian.

Nous avons étudié la performance de quatre différentes fonctionnelles : B3LYP, B3PW91, mPW1PW91 et PBEPBE avec le même jeu de base SDD, suivie d'une comparaison entre les données calculées et expérimentales afin d'atteindre la meilleure qualité et de prédire la structure et la meilleure performance dans les spectres de vibration de nos composés ; nous avons constaté que les vibrations harmoniques calculées sont en bon accord avec ceux observés dans le spectre IR.

La seconde partie portera sur la synthèse des diamides via la réaction d'Ugi à partir de la formation in situ des imines selon un procédé de réaction multicomposant. Ce travail de thèse se termine par ailleurs par une prédiction de l'activité biologique de ces dérivés, ce qui est considérablement plus facile à mettre en oeuvre par le criblage virtuel, en passant par le calcul du coefficient de Tanimoto pour définir les similarités structurales de nos molécules avec des médicaments connus. L'application du docking moléculaire in silico vise à prédire et identifier la structure d'un complexe moléculaire ligand-enzyme.