REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de **T**echnologie

Mémoire de Master

Filière : Génie des Procédés de l'environnement

L'UTILISATION DE PROCEDE VERT POUR L'OBTENTION DES MOLECULES BIOACTIVES ET MODELISATION

Présenté par :

MOUL EL OUED Yousra Houyem

BELHADJ Bouchra

Proposé et Dirigé par :

Dr. LETTREUCH Hichem

Dr. MADANI Achouak

Promotion 2025

REMERCIEMENT

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à Dieu, le Tout-Puissant et le Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements et notre profond respect à notre encadreur, **Dr. LETTREUCH Hichem**, ainsi qu'à notre Co-encadreur, **Dr. MADANI Achouak**, pour leurs accompagnements, leurs précieux conseils et leur bienveillance tout au long de ce projet.

Nos remerciements vont également à toute l'équipe des ingénieures de laboratoire, dont l'engagement et les efforts à nos côtés ont été particulièrement précieux.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude aux membres du jury **Pr.FERHAT S.** et **Dr.BELAISSA Y.** pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer ce travail et pour l'attention bienveillante qu'ils lui accordent.

Nous souhaitons exprimer notre profonde reconnaissance à l'ensemble des professeurs, intervenants et toutes les personnes qui, par leurs enseignements, leurs conseils et leurs remarques constructives, ont enrichis notre réflexion et qui nous a accompagnés durant cette recherche.

Nous remercions également le personnel du département de génie des procédés pour leurs soutiens.

Nous témoignerons toute notre gratitude à nos collègues pour leurs précieuse aide morale et leurs bienveillance.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, contribué au succès de notre travail et nous ont aidé, directement ou indirectement, dans la rédaction de ce mémoire.

DEDICACE

Toutes les mots ne sauraient trouver les lettres qu'il faut, tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance aussi, c'est tout simplement que je dédie ce mémoire à …

Mes parents

Mon père et ma mère pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez.

Mon très cher papa qui m'a encouragé, ma source de force pour tenir jusqu'au bout, l'homme qui m'a toujours soutenu et cru en moi. Sa chaleur paternelle, m'a souvent été d'un grand réconfort. Je ne saurais le remercier assez pour tout ce qu'il a fait pour moi. J'espère qu'il est fier de moi dans sa tombe.

Ma maman la personne qui m'importe le plus dans ce monde. Elle a toujours été mon modèle et ma source d'inspiration. Ces conseils, sa présence et sa tendresse m'ont été et me seront toujours indispensables. Je lui suis donc éternellement reconnaissante.

Mes chers frères

Mohamed Lamine, Aymen et Yasser qui ont toujours été à mes côtés pour me soutenir.

Toute personne de ma famille

Qui m'a conseillé, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles. Je vous suis très reconnaissante, et je ne vous remercierai jamais assez pour leur amabilité, votre générosité, votre aide précieuse.

Enfin, je remercie mes amies qui ont à la place de mes sœurs. Elles ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

MOULELOUED Yousra Houyem

DEDICACE

Louange à Dieu, le Tout-Puissant, pour Sa grâce infinie, pour la lumière qu'Il a semée dans mes moments d'incertitude, et pour la force qu'Il m'a insufflée tout au long de ce chemin.

Je dédie ce mémoire, avec amour et reconnaissance, à :

Ma chère maman

Ma confidente, mon pilier, ma lumière. Votre amour, vos prières silencieuses et vos sacrifices constants ont été ma force et mon refuge. Si j'ai atteint cette étape de ma vie, c'est avant tout grâce à vous. Que Dieu vous accorde une longue vie, et qu'Il vous protège toujours pour moi.

Mon père bien-aimé

Vous qui m'avez guidée avec sagesse, soutenue avec patience, et entourée de votre générosité. Vos encouragements constants ont été une lumière précieuse sur mon chemin. Merci pour vos sacrifices silencieux, votre confiance indéfectible, et l'amour discret mais profond que vous m'avez toujours témoigné.

Mes frères Mohamed, Abderrahmane et Ishak

Je vous porte dans mon cœur avec une grande fierté. Que Dieu vous accorde le succès, le bonheur, et qu'Il vous garde auprès de moi.

Ma sœur Lamia

Pour ta tendresse et ton soutien indéfectible, toujours présent dans les moments importants.Et mes neveux, Dhiae et Rassim petites étoiles pleines d'innocence qui illuminent notre quotidien. Que Dieu vous protège et vous guide.

Mon époux

Mon partenaire de vie, merci pour ton amour, ta patience et ta présence constante. Ton soutien m'a portée dans les moments de doute.

Ma binôme de cœur, Yousra

Pour cette belle complicité, ton écoute, ta bienveillance et le soutien mutuel tout au long de cette aventure.

Mes chères amies

Pour vos mots réconfortants, votre présence fidèle et vos encouragements dans les moments de fatigue et de joie.

BELHADJ Bouchra

RESUME

Ce travail est répartie en deux volets essentiels ; le premier concerne les plantes aromatiques représentent une source de substances naturels douées de propriétés biologiques qui peuvent être améliorés par modification des composés majoritaires. L'hydro-distillation de cumin velu (Ammodaucus leucotrichus) a permis d'obtention d'une HE de 2.25% de rendement. La modification chimique de cette dernière par l'hydrazine monohydrate a conduit à la formation d'un hydrazone.

En deuxième partie qui concerne la synthèse organique ; la préparation des hydrazones a été réalisée à partir de 2-aminobenzimidazole et des dérivés de 2-nitrophenyl hydrazine par action sur l'acétyléne dicarboxylate de diéthyle. Ses hydrazones peuvent être présentes sous deux formes diasterioisomerés (*E*) et(*Z*). L'hydrazone (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle a été soumis à une réaction de condensation avec l'hydrazine monohydrate et l'urée afin d'avoir une cyclisation intermoléculaires. Les produits synthétiques ont été caractérisé par différentes méthodes d'analyse spectroscopiques tels que : IR, ^{1}H RMN, et ^{13}C RMN.

Les composés obtenus ont été évalué biologiquement par des tests d'activité microbiologique et antioxydants. Les résultats obtenus ont monté une bonne activité.

L'évaluation de l'activité microbiologique a été déterminée théoriquement par le développement d'un modèle QSAR basé sur les descripteurs moléculaires d'après un algorithme SVR couplé avec une technique d'optimisation métaheustique ALO.

Le modèle a montré une performance avec un coefficient de détermination R^2 de 0.94 et RMSE 0.2 .Ses résultats ont été validés par le domaine d'applicabilité englobant 93.75% des molécules dans une fourche résiduel de [-3, +3].

Mot clés :

Cumin velu, hydrazone, cyclisation, activité biologique, QSAR, intelligence artificiel.

الملخص

ينقسم هذا العمل إلى شقّين أساسيين؛ يتعلق الأول بالنباتات العطرية التي تُعد مصدرًا للمواد الطبيعية ذات الخصائص البيولوجية، والتي يمكن تحسينها من خلال تعديل المركبات الرئيسية. وقد سمحت عملية التقطير بالبخار لنبات الكمون الصوفي (Ammodaucus leucotrichus) بالحصول على زيت أساسي بنسبة مردودية بلغت 2.25%. وأدى التعديل الكيميائي لهذا الزيت بواسطة الهيدرازين أحادي الهيدرات إلى تكوين مركب هيدرازون.

أما الجزء الثاني، فيتعلق بالتركيب العضوي؛ حيث تم تحضير مركبات الهيدرازون انطلاقًا من 2-أمينو بنزيميدازول ومشتقات 2-نيتروفينيل هيدرازين عن طريق التفاعل مع أسيتيلين ديكاربوكسيلات ثنائي الإيثيل. يمكن أن تتواجد هذه الهيدرازونات في شكلين متماكبين هندسيين (*E*) و (*Z*)وتم إخضاع مركب الهيدرازون-(2Z)-2-(1H-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle لتفاعل تكاثف مع الهيدرازين أحادي الهيدرات واليوريا بهدف الحصول على تفاعل حلقنة داخل الجزيء.
وقد تم تعريف المركبات المُصنّعة باستخدام تقنيات تحليل طيفية مختلفة مثل: الأشعة تحت الحمراء(IR) ، والرنين المغناطيسي النووي ^{1}H NMR و^{13}C NMR.

كما تم تقييم المركبات المحصلة بيولوجيًا من خلال اختبارات النشاط الميكروبي ومضادات الأكسدة. وقد أظهرت النتائج نشاطًا جيدًا.

أما تقييم النشاط الميكروبي نظريًا، فقد تم تحديده من خلال تطوير نموذج QSAR يعتمد على الواصفات الجزيئية باستخدام خوارزمية SVR مقترنة بتقنية تحسين ميتاهيوريستية ALO .وقد أظهر النموذج أداءً متميزًا بمعامل تحديد R^2 بلغ 0.94 وخطأ جذر تربيعي متوسط (RMSE) قدره 0.2. وقد تم التحقق من صحة هذه النتائج من خلال مجال القابلية، حيث شمل 93.75% من الجزيئات في نطاق بقاي[-3 ، +3]

الكلمات المفتاحية:
الكمون الصوفي، هيدرازون، حلقنة، نشاط بيولوجي، QSAR، الذكاء الاصطناعي.

ABSRACT

Aromatic plants represent a source of natural substances endowed with biological properties, which can be enhanced by modifying the major compounds. The hydrodistillation of hairy cumin (Ammodaucus leucotrichus) resulted in the extraction of an essential oil (EO) with a yield of 2.25%.

Chemical modification using hydrazine monohydrate led to the formation of a hydrazone. The chemical synthesis of hydrazones was carried out from 2-aminobenzimidazole and 2-nitrophenyl hydrazine derivatives by reaction with diethyl acetylenedicarboxylate. These hydrazones can exist in two diastereoisomeric forms, (*E*) and (*Z*). The hydrazone (2*Z*)-2-(1H-benzimidazol-2-ylimino)butanedioate dimethyl ester underwent a condensation reaction with hydrazine monohydrate and urea to achieve intermolecular cyclization. The synthetic products were characterized using various analytical methods, such as IR, ^{13}C-NMR, and ^{1}H-NMR.

The obtained compounds were evaluated biologically through microbiological activity and antioxidant tests. The results demonstrated significant activity.

The evaluation of microbiological activity was theoretically determined by developing a QSAR model based on molecular descriptors using an SVR algorithm combined with a metaheuristic optimization technique, ALO. The model showed high performance with a determination coefficient (R^2) of 0.94 and an RMSE of 0.2. These results were validated by the applicability domain, encompassing 93.75% of the molecules within a residual range of [-3, +3].

Keywords:
Hairy cumin, hydrazone, cyclization, biological activity, QSAR, artificial intelligence.

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

AI : Intelligence artificielle
CCC : Coefficient de concordance de corrélation
HCl : Acide chlorhydrique
IR : Infrarouge
MAE : Erreur absolue moyenne
MIC : Concentration minimale inhibitrice
ML : Apprentissage automatique (ou Machine Learning)

Q2 : Coefficient de prédiction
QSAR : Relations quantitatives structure-activité
QSPR : Relations quantitatives structure-propriété
R : Coefficient de corrélation
R^2 : Coefficient de détermination
RMSE : Erreur quadratique moyenne
SV : Vecteur de support
SVM : Machines à vecteurs de support
SVR : Régression à vecteurs de support
3D : Trois dimensions (ou tridimensionnel)
2D : Deux dimensions (ou bidimensionnel)

BHT : butylhydroxytoluène

C : Pénalité
F(x) : Sortie (ou résultat de la fonction)
k : Constante
n_x : Descripteurs moléculaires
x : Entrée
$\bar{x}$, $\bar{y}$: Moyennes des variables x et y
x_i, y_i : Points de données individuels
y_i : Valeur réelle
$\hat{y}_i$: Valeur prédite
ε : Epsilon
***α*, α_i * :** Multiplicateurs de Lagrange
σ : Largeur de la fonction de base radiale (RBF)

LISTE DES SCHEMAS

RESULTATS ET DISCUSSION

Schéma II.1 : Mécanisme réactionnel de Synthèse de(E) et (Z)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle……70

Schéma II.2 : Mécanisme réactionnel de condensation de l'isomère (E)- 2-(1*H*-benzimidazol -2-ylimino) butanedioate de diméthyle par l'hydrazine monohydrate et l'urée……..74

Schéma II.3 : Mécanisme réactionnel de Synthèse de(*E*) et (*Z*)-2,4dinitrophénylhydrazono-oxaloacétate de diméthyles……..……75

Schéma II.4 : Synthèse de (*E*) et (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diméthyles.....78

Schéma V.1 : Diagramme de modèle SVR-ALO…….…….…….85

LISTE DES FIGURES

PARTIE THEORIQUE

Figure I.1 : cumin velu ……..…….……..26

Figure II.1 : le fonctionnement de QSAR…….…28

Figure II.2 : Schéma du processus en QSAR…….30

Figure II.3 : Schéma détaillé explique le fonctionnement du QSAR……..…31

Figure II.4 : la relation entre **IA (AI), ML** et **DL**…….…….32

Figure II.5 : linéaire et non linéaire SVM……..…….33

PARTIE EXPERIMENTALE

Figure VI.1 : les grandes étapes de préparation d'inoculum……52

Figure VIII.1 : organigramme de la modélisation…….……..56

Figure VIII. 2 : PUBCHEM…….……..……..57

Figure VIII.3 : CHEMBL……..……..58
Figure VIII.4 : Stepwise MLR…….……60

RESULTATS ET DISCUSSION

Figure I.1 : la couleur de HE' d'Ammodaucus leucotrichus (bleu) ……..…64

Figure I.2 : spectre IR d'HE d'Ammodaucus leucotrichus……...…….67

Figure I.3 : Spectre IR de l'hydrazone de condensation avec l'hydrazine monohydrate d'A.leucotrichus……...…….69

Figure II.1 : Spectre IR de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle…….……..71

Figure II.2 : spectre ^{1}H-RMN de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle……...……72

Figure II.3 : Spectre ^{13}C-RMN de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle……..……..73

Figure II.4 : Spectre IR de de condensation de l'isomère (E)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle par l'hydrazine…….……74

Figure II.5 : Spectre IR de de condensation de l'isomère (E)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle par l'urée…….……..……75

Figure II.6 : Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.....…76

Figure II.7 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle…….……77

Figure II.8 : Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle……..…..……79

Figure II.9 : Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle…….……79

Figure II.10 : Spectre ^{13}C-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle……....…….80

Figure II .11: Spectre IR de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazono oxaloacétate diméthyle.....81

Figure II.12 : Spectre IR de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diméthyle……..…….81

Figure II.13 : Spectre de masse de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle…….82

Figure IV.1 : L'activité antioxydant de (*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle …….83

Figure IV.2 : L'activité antioxydant de (*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione ……..…….84

Figure IV.3 : L'activité antioxydant de (*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione ……..……84

Figure IV.4 : L'activité antioxydant de BHT (la courbe d'étalonnage)……..85

Figure V.1 : carte thermique de corrélation des descripteurs……..……88

Figure V.2 : Diagramme d'importance relative…….……..89

Figure V.3 : résultats de régression…….…….91

Figure V.4 : williams plot……92

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE THEORIQUE

Tableau I.1 : Tableau récapitulatif du cumin velu ……..27

PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau II.1 : les produits utilisés……..…….44

Tableau III.1 : les mesures pour calculer le rendement……..44

TableauV.1 : Les produits synthétisés…….51

Tableau VI.1 : Les produits à tester biologiquement……..53

Tableau VII.1 : les prélèvements de solution BHT et leurs absorbances …….……..54

Tableau VII.2 : les absorbances de chaque produit……...……..55

Tableau VIII.1 : Collection de bases de données……..……..58

Tableau VIII.2 : les formules des critères de validation…….62

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau I.1 : Caractérisations organoleptiques d'HE d'A. leucotrichus …….…….64

Tableau I.2 : la densité des HEs d'Ammodaucus leucotrichus…….……65

Tableau I.3 : comparaison de densité des HEs…….……..…65

Tableau I.4 : Indice de réfraction des HEs d'Ammodaucus leucotrichus …….……65

Tableau I.5 : comparaison des Indice de réfraction d'Ammodaucus leucotrichus……65

Tableau I.6 : indice d'acide d'HE d'A Leucotrichus……..66

Tableau I.7 : Indice de saponification des HEs d'Ammodaucus leucotrichus……....66

Tableau I.8 : indice d'ester des HEs d'Ammodaucus leucotrichus ……...….67

Tableau III.1 : les zones d'inhibitions en mm des composés 2 et 3 synthétisés à des concentrations de 50 et 100 mg/ml……..…….82
Tableau V.1 : les Descripteurs sélectionnés……...…….87

Tableau V.2 : tableau de descripteurs de quelques molécules…….87

Tableau V.3 : Les paramètres obtenu par le modèle. …….90

Tableau VI .1 : Structure de deux molécules synthétisées…….……93

SOMMAIRE

REMERCIEMENT

DÉDICACE

DÉDICACE

RÉSUME

الملخص

ABSTRACT

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION GÉNÉRAL

PARTIE THEORIQUE …….23

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES MOLECULES BIOACTIVES ET LES PROCEDES VERTS

I.1/Hémisynthése ……..24

I/1.1.Définition ……...…….24

I/1.2.Origine et principe ……..…….24

I/1.3.Applications et intérêts ……..……..24

I/1.4.Exemples concrets …….……..24

I/2.Plante utilisé ……..…….24

I/2.1.Identification botanique …….....…….……25

I/2.2.Composition chimique ……..…….....…….25

I.2.3.Activités pharmacologiques ……...…..……25

I/2.4 Usages traditionnels ……..…..……..26

I/2.5Utilisation et précautions …….…….26

I/3. Définition de l'activité bioactives …….….27

CHAPITRE II : MODELISATION

II/1.La modélisation en génie des procédés……....…….27

II/2. Définition du QSAR …….....…..……28

II/3. Descripteurs moléculaires ……....…….……..28

II/4. Sélection des descripteurs……....……31

II/4.1. Sélection objective……....……31

II/4.2. Sélection subjective ……..…....……...31

II/5. Méthode QSAR basée sur l'IA…….…….....……31

II/5.1. Intelligence artificielle (IA) …….....……..31

II/5.2. Apprentissage automatique …….…….....….31

II.6. Régression à vecteurs de support (SVR)…….....……..……33

II.6.1. Problème linéaire ……....……..33

II.6.2. Problème non linéaire ……...…….....……33

II.7. Critères de validation…….....……33

II/8. Importance des QSAR …….....…….34

II/8.1.Efficacité ……....……34

II/8.2.Rentabilité ……...……....…...34

II/8.3.Pouvoir prédictif …….....……...34

II/8.4.Criblage à haut débit ……..34

II/8.5.Réduction des tests sur les animaux ……..34

II/8.6.Adaptabilité et flexibilité ……35

CHAPITRE III : SYNTHESE DES HETEROCYCLES AZOTES

III/1. La synthèse d'hétérocycles par condensation ……..……...…….35

III/1.1.Condensation de Paal-Knorr ……...…….35

III/1.2.Synthèse de Hantzsch ……..…….35

III/1.3.condensation de Dieckmann …….……35

III/1.4.Condensation d'Asinger ……..……..……36

III/2. La synthèse d'hétérocycles à cinq membres ……..……..36

III/3.La synthèse d'hétérocycles à six chaînons …….……..38

III/4.La synthèse d'hétérocycles à sept chaînons …….……40

III/4.1.Synthèse de benzodiazépines ……...…….……41

III/4.2.Synthèse de 1,3,5-triazépane-2,6-diones ……..……41

III/4.3.Synthèse d'hétérocycles non planaires avec liaison N-O …….……41

III/5.Les hétérocycles azotés ……...….41

PARTIE EXPERIMENTALE …….…….……42

I/Appareillage et techniques analytiques…….…….……43

II/Produits utilisés …….……..…….43

III/Extraction de l'huile essentiel ……...……..44

III/1. Préparation des échantillons ……..…….44

III/2.Calcul de rendement…….……44

IV/Hémisynthése …….…….44

IV/1.Condensation par l'hydrazine et l'urée ……44

V/ Synthèse des hydrazones ……..……...……44

V/1. A partir de 2-aminobenzimidazoles ……..…….……..45

V/1.1.Synthèse de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle ……45

V/1.2.Condensations ……..……..45

V/2.A partir de 2-nitrophénylhydrazine …….……..46

V/2.1. Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle ……..46

V/2.2. Préparation de (Z) 5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle …....47

V/3. A partir de de 2 ,4-dinitrophényl hydrazine ……..……...48

V/3.1.Préparation de (E) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diméthyle ….……..48

V/3.2.Préparation de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles ……...…..49

VI/Tests d'activité antimicrobienne des produits synthétisés ……..……...…….51

VI/1. Préparation des solutions ……..……..52

VI/2.Isolement, revivification des bactéries et préparation de l'inoculum ……..……52

VI/3.Inoculation du milieu de culture et évaluation de l'activité antibactérienne par la méthode des disques ……...…..52

VII/ Activité antioxydante ……..…..……53

VII/1. Préparation de la solution mère de DPPH ……..……...……53

VII/2. Préparation de la solution mère de BHT…….…….…….54

VII/3. Préparation de la solution fille de BHT…….…….54

VII/4. Préparation des solutions des produits …….…….54

VIII/Partie QSAR …….55

VIII/1.Collecte de la base de données……..56

VIII/2.Generation et réduction des descripteurs……..…….59

VIII/3.Methode de régression …….……60

VIII/3.1.SVR (algorithme de régression)……..……..60

VIII/3.2.ALO (algorithme métaheuristique d'optimisation)…….…..60

VII/4.Critére de validation …….…….61

VIII/4.1.validation interne …….……..61

VIII/4.2.Validation externe……..……61

VIII/5.Domaine d'applicabilité……..……..62

RESULTATS ET DISCUSSION ……..……63

I/Extraction (Procédé vert) …….…….64

I/1.Rendement d'extraction d'HE de plante étudiée …….……..64

I/2.Caractérisations organoleptiques en huile essentielle……..…….……..64

I/2.1.Les caractérisations physiques…….65

I/1.2.Les Caractérisation chimique ……..……66

I/3.Modification chimique d'HE(Hémisynthése) ……67

II/Synthése des hydrazones …….……69

II/1.A partir de 2-aminibenzimidazoles ……..69

II/1.1.Synthése de de(E) et (Z)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle.69

II/1.2.Réaction de condensation …….……..73

II/2.A partir de drivée de 2-nitrophénylhydrazine ……..75

II/2.1. Synthèse de (E) et (*Z*)-2,4-dinitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle …….75

II/2.2.Synthèse de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle……..77

III/Evaluation de l'activité antibactérienne ……..…...…….82

III/1.Les résultats de l'activité antibactérienne ……...……...…..82

IV/Activité antioxydant……..……...……83

V/ Modélisation QSAR ……...……..……..85

V/1.Évaluation de l'activité antimicrobienne des hétérocycles synthétisés en utilisant un modèle QSAR ……...……..…….85

V/1.1.Selection de descripteurs……...…….85

V/1.2.Interprétation mécanistique……...…….86

V/1.3.Interprétation statistique…….……....……87

V/2. Développement Du Model ALO-SVR ……...…….89

V/2.1Paramètres optimaux du modèle……...……..……90

V/2.2.Validation global……...……..90

V/2.3.Critère de validation ……...……91

V/2.4.Domaine d'applicabilité……..…...…….91

VI/Prédiction de l'activité anti microbienne des nouvelles molécules…….....……..92

CONCLUSION GENERAL ……..……...……93

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE ……...……..94

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les composés hétérocycliques azotés occupent une place importante en chimie organique à cause de leurs présences dans des structures biologiquement actives et leurs rôles cruciaux dans divers domaines scientifiques et industriels. Ils constituent le squelette fondamental d'un grand nombre de produits naturels, de principes actifs pharmaceutiques, de matériaux fonctionnels et agrochimiques. L'importance de ses molécules dans la conception des médicaments nouvelles, notamment pour le traitement des maladies infectieuses, du cancer et des troubles neurologiques, est largement reconnue.

De même, la synthèse de ces molécules représente un enjeu majeur pour la chimie organique, en permettant d'accéder à de nouvelles entités chimiques aux propriétés optimisées. Les progrès récents dans ce domaine visent à améliorer le rendement et la sélectivité des réactions, tout en intégrant des approches durables et respectueuses de l'environnement. L'utilisation de catalyseurs homogènes et hétérogènes, ainsi que l'optimisation des conditions de réaction, permettent d'explorer des voies de synthèse plus efficaces et économiquement fiables en parallèles des méthodes de préparations traditionnels.

Donc, les stratégies de synthèse des hétérocycles azotés ne cessent d'évoluer, intégrant des innovations telles que la catalyse organométallique, la chimie verte et l'exploitation des technologies de synthèse assistée par procédés verts. Ces avancées ouvrent la voie à une production plus efficace et sélective de ces composés, tout en minimisant leur impact environnemental.

Les hétérocycles azotés sont fréquemment retrouvés dans les structures de nombreuses molécules bioactives, jouant un rôle clé dans leurs interactions biologiques. Leur présence dans les principes actifs pharmaceutiques leur confère des propriétés spécifiques comme l'inhibition enzymatique ou dans la modulation de divers processus métaboliques.

Ce travail a pour objectif de présenter une préparation de nouveaux hétérocycles azotés par synthèse et hémisynthèse (procédés vert), d'analyser leurs propriétés physico- chimiques, et de mettre en lumière leur importance dans les domaines pharmaceutique et industriel. Une attention particulière sera portée à certaines familles tels que les dérivés Benzimidazol-pyridazine et Benzimidazol-diazepane.

Ce travail est structuré en trois parties principales. Après une introduction générale, la partie théorique est composée de trois chapitres. Le premier concerne des généralités sur l'hémisynthèse, la plante utilisée dans ce processus ainsi que ses activités bioactives. Le deuxième est consacré à la modélisation des molécules bioactives : il aborde la modélisation en génie des procédés, la méthode QSAR et son importance. Le troisième chapitre traite la synthèse des hétérocycles par condensation, en détaillant la synthèse des hétérocycles à cinq, six et sept membres, notamment les hétérocycles azotés, et en explorant différentes approches de synthèse. La deuxième partie est une partie expérimentale qui contient les différents modes

opératoires, et les protocoles suivis lors de réalisation de ce travail. Une dernière partie consacrée aux résultats et aux discussions, qui présente les mécanismes réactionnels détaillés ; les différentes caractéristiques, ainsi que la discussion des résultats obtenues. Et à la fin une conclusion générale et des perspectives.

PARTIE THEORIQUE

Cette première partie seras consacré aux quelques définitions ainsi qu'une présentation de la plante utilisé, et des exemples sur la synthèse organiques des hétérocycles azotés.

I / Généralités sur les molécules bioactives et les procédés verts :

I.1/Hémisynthèse :

I/1.1.Définition :

En chimie, l'hémisynthèse est un procédé de fabrication mixte qui combine l'utilisation d'un précurseur naturel (issu de végétaux, d'animaux ou de fermentation) avec une modification chimique ciblée. Ce terme se distingue nettement de la synthèse totale, car on part d'une molécule déjà partiellement formée plutôt que de simples molécules de base. [1]

I/1.2.Origine et principe :

- étymologie : issu du grec *hémi-* (« à demi ») et synthèses (« composition ») – signifiant une synthèse partielle.
- procédé : on prend un composé naturel chimiquement proche de la cible (appelé molécule de départ), obtenu par extraction (plante, animal) ou fermentation, puis on réalise des réactions chimiques (acylation, alkylation, glycosylation, etc.) pour le modifier. [2]

I/1.3.Applications et intérêts :

1. complexité moléculaire : idéal pour des structures sophistiquées (stéroïdes, taxanes, antibiotiques, alcaloïdes)
2. économie de synthèse : évite des dizaines d'étapes longues et coûteuses que nécessite une synthèse totale
3. développement durable : réduction de l'utilisation de solvants, énergie et des déchets, avec conservation de la chiralité naturelle.
4. biodiversité : possibilité de limiter l'extraction excessive de certaines plantes rares (ex. : précurseurs du paclitaxel). [3]

I1.4.Exemples concrets :

- stéroïdes : à partir de sapogénines végétales ou de cholestérol animal, on construit des hormones comme la cortisone, testostérone ou œstrogènes.
- taxanes (cancéromitotiques) : pierre potier et son équipe réalisèrent une hémisynthèse du paclitaxel (taxol) à partir d'aiguilles d'if, conduisant au docétaxel (taxotère).
- naturels, puis transformés pour renforcer leur efficacité ou réduire leur toxicité. [4]

I.2.Plante utilisé :



Figure I.1 : cumin velu

I/2.1.Identification botanique :

- Nom scientifique : Ammodaucus leucotrichus (fam. Apiaceae), unique espèce du genre Ammodaucus, endémique du Maghreb (Algérie, Maroc, Sahara)
- Noms locaux : cumin velu, cumin laineux, kamoun soufi, hairy cumin. [5]

I/2.2.Composition chimique :

A/Huile essentielle (hydrodistillation des graines ou parties aériennes) :

- Très riche en R- perillaldéhyde (~53–74 %) et limonène (~20–35 %)
- Autres composants : ammolactone- A (lactoïde principal)
- Analyse GC- MS : > 98 % d'aldéhydes et hydrocarbures identifiés. [6]

B/Extraits organiques (alcooliques) :

- Contenant polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponines, coumarines, glycosides, etc...
- Apport nutritionnel : fibres, protéines, minéraux (K, Ca, Mg, Fe, Zn). [7]

I/2.3.Activités pharmacologiques :

A/ Antioxydant :

- Extraits : pouvoir antioxydant significatif (tests FRAP, DPPH), supérieur ou comparable aux BHT/BHA
- Huile essentielle : capacité de piégeage des radicales et faibles hémolyses indiquées comme sûre pour les globules rouges. [8]

B/Antimicrobien :

- Efficace contre Salmonella enterica, E. coli, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Candida krusei, C. albicans, autres (MIC de 4,5 mg/ml pour S. aureus). [9]

C/ Anticancéreux :

- L'huile montre une activité cytotoxique ciblée (e.g. cellule colorectale HCT116), confirmée par une étude de 2019 sur des lignées tumorales. [10]

D. Antiméthanolique / Antidiarrhéique :

- Efficace contre spasmes gastro-intestinaux et diarrhée. [11]

E. Autres effets :

- Propriétés anti-inflammatoires, antihypertensives et vasorelaxantes (NO, prostaglandines, enzymes MAO, cholinestérase). [12]

I/2.4. Usages traditionnels :

- Infusion / décoction de graines ou parties aériennes : digestion, gaz, coliques, troubles intestinaux, notamment chez les enfants.
- Compression / application externe pour antiseptique cutané ou usage gynécologique traditionnel.
- Tradition sahraouie/maghrébine : remède diurétique, galactogène et fortifiant. [13]

I/2.5.Utilisation et précautions :

- Mode de préparation : décoction (bouillir quelques minutes), infusion, huiles, extraits alcooliques.

Généralement bien toléré en usage externe/interne traditionnel ; études montrent faible hémolyse et toxicité acceptable, mais la sécurité n'est pas encore clarifiée pour femmes enceintes et enfants en usage prolongé. Inflammatoire, anti hypertensif et vasorelaxant :

- Études secondaires (références publiées en 2018- 2020) confirment des effets relaxants sur les vaisseaux sanguins, incluant liaison aux voies du NO, prostaglandines, enzymes (cholinestérase, MAO). [14]

Domaine	Détails clairs
Nom botanique	Ammodaucus leucotrichus
Région	Maghreb (déserts Algérie, Maroc, Sahara)
Constituants clés	R- perillaldéhyde, limonène, ammolactone- A, polyphénols
Effets scientifiquement confirmés	Antioxydant, antimicrobien, cytotoxique, antispasmodique, vasorelaxant
Usages traditionnels	Digestion, galactogène, coliques, antiseptique
Sécurité & précautions	Hidratation sûre en usage traditionnel, mais besoin d'études cliniques

Tableau I.1 : Tableau récapitulatif du cumin velu

I/3.Activité bioactives :

L'activité biologique désigne l'ensemble des processus biochimiques réalisés par les êtres vivants, essentiels au fonctionnement des écosystèmes. Dans le sol, par exemple, elle englobe les transformations agronomiques telles que la décomposition de la matière organique, la formation du sol (pédogenèse) et la nutrition des plantes, toutes conditionnées par la présence d'organismes vivants et leurs enzymes [15].

En médecine, le terme "activité biologique" peut également faire référence aux effets physiologiques ou thérapeutiques d'une substance sur un organisme vivant. Par exemple, certaines plantes possèdent des activités biologiques telles qu'antioxydante, anti-inflammatoire ou antimicrobienne, ce qui justifie leur utilisation en phytothérapie [16].

Les molécules bioactives sont des substances dérivées d'une source naturelle biologique soit animale ou bien végétale, ayant des propriétés physico-chimiques utiles (anti-tumeur, antivirales, antifongiques, antimicrobiennes, antioxydants…) offrant un large champ d'application : cosmétiques, pharmaceutiques, les additifs et les compléments alimentaires [17].

II/ Modélisation

II/1. La modélisation en génie des procédés :

En génie des procédés, la modélisation consiste est un ensemble d'équations mathématiques construit sur la base de données expérimentales et permettant de représenter les relations entre les sorties et les entrées du système. L'objectif du modèle est d'optimiser les conditions de fonctionnement du procédé au regard des diverses contraintes. Cette approche nécessite des connaissances acquises sur la physique et la chimie du système, et la capacité à résoudre ces équations. [18]

II/2. Définition du QSAR :

Le QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) est une méthode mathématique qui établit une relation entre la structure moléculaire d'un composé et son activité biologique ou ses propriétés physico-chimiques. Il est largemen t utilisé en chimie médicinale pour prédire l'activité de nouveaux composés. [19]

$$Activité = nx1 + nx2 + nx3 \ldots\ldots + Constant \qquad [20]$$

Avec : nx = descripteurs moléculaire

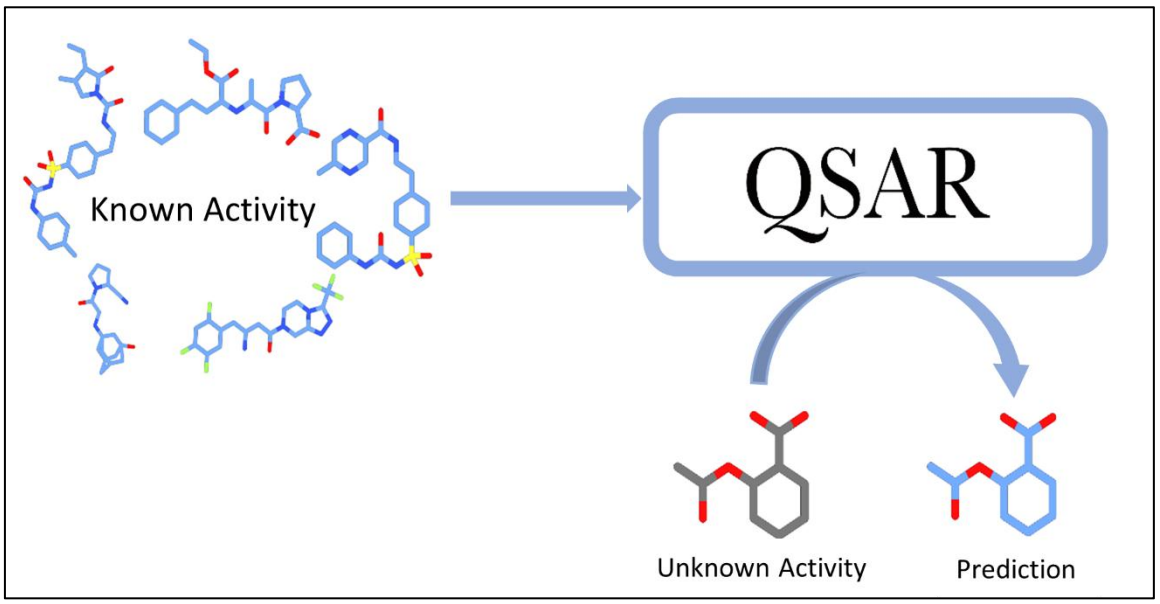


Figure II.1 : le fonctionnement de QSAR

II/3. Descripteurs moléculaires :

Les descripteurs moléculaires sont des valeurs numériques représentant les caractéristiques d'une molécule, telles que la masse moléculaire, la polarité ou la topologie. Ils sont essentiels dans la modélisation QSAR pour quantifier les propriétés structurales des composés. [21]

Malgré les grandes avancées dans le domaine de la conception de médicaments**,** l'utilisation de descripteurs pour définir la structure moléculaire des composés biologiquement actifs demeure la méthode principale utilisée pour découvrir de nouvelles molécules candidates. [22]

Les descripteurs sont des caractéristiques chimiques d'une molécule sous forme numérique, utilisés dans les études QSAR/QSPR. La représentation mathématique de ces descripteurs doit être invariante à la taille de la molécule et au nombre d'atomes qu'elle contient afin de permettre la construction de modèles par des méthodes statistiques. [23]

Les descripteurs moléculaires sont devenus les caractéristiques les plus significatives utilisées dans la modélisation QSAR/QSPR. L'information encodée par les descripteurs dépend

généralement du type de représentation moléculaire et de l'algorithme défini pour leur calcul. Parmi ces descripteurs, on trouve notamment : les indices topologiques, les descripteurs géométriques, constitutionnels et physico-chimiques. [24]

• Descripteurs thermodynamiques

Ils sont utilisés pour relier la structure chimique au comportement chimique observé. Par exemple : HF (enthalpie de formation), molRef (réfractivité molaire), etc. [25]

• Descripteurs constitutionnels

Ce sont des descripteurs simples et couramment utilisés, qui reflètent les informations chimiques d'une molécule sans inclure d'information sur la connectivité des atomes. Par exemple : le nombre d'atomes et de liaisons, la masse moléculaire, etc. [26]

• Descripteurs topologiques

Basés sur des graphes moléculaires, ils représentent la connectivité des atomes dans une molécule. Utilisés pour modéliser les propriétés biologiques, physico-chimiques et pharmacocinétiques. Par exemple : les indices de connectivité de Wiener, de Zagreb, etc. [27]

• Descripteurs électroniques

Utilisés pour décrire les aspects électroniques de la molécule ou des liaisons atomiques et fragments moléculaires. Par exemple : moment dipolaire, énergies HOMO, LUMO, etc. [28]

• Descripteurs géométriques

Calculés à partir des coordonnées 3D des atomes. Ils capturent les informations tridimensionnelles concernant la taille moléculaire, la forme et la distribution des atomes. Par exemple : WHIM, MoRSE, GETAWAY, etc. [29].

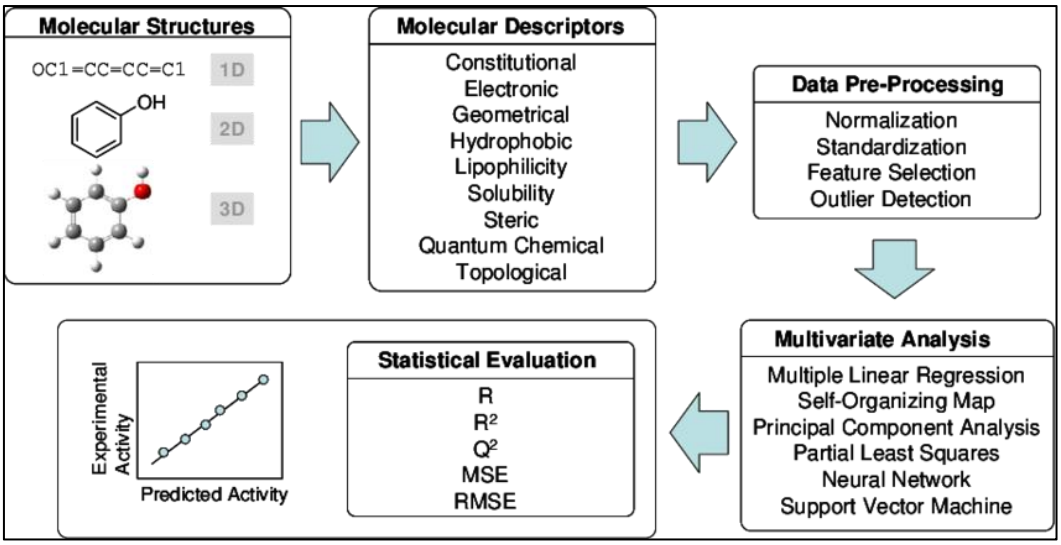


Figure II.2 : Schéma du processus en QSAR

Les descripteurs moléculaires sont généralement classés comme 1D, 2D, 3D ou 4D :

- **Descripteurs 1D** : représentent des propriétés moléculaires simples sur une seule dimension, telles que la masse moléculaire, le point de fusion ou le nombre de groupes chimiques spécifiques présents dans une molécule.
- **Descripteurs 2D** : capturent des informations plus détaillées sur la structure moléculaire en deux dimensions, incluant les indices topologiques, les fragments centrés sur les atomes et les descripteurs basés sur la connectivité.
- **Descripteurs 3D** : fournissent des informations sur la structure tridimensionnelle des molécules, telles que la forme, le volume, la surface et la disposition spatiale des atomes au sein de la molécule.
- **Descripteurs 4D** : incorporent des propriétés dynamiques ou des changements au fil du temps, ajoutant une dimension temporelle à l'analyse des structures moléculaires. [30].

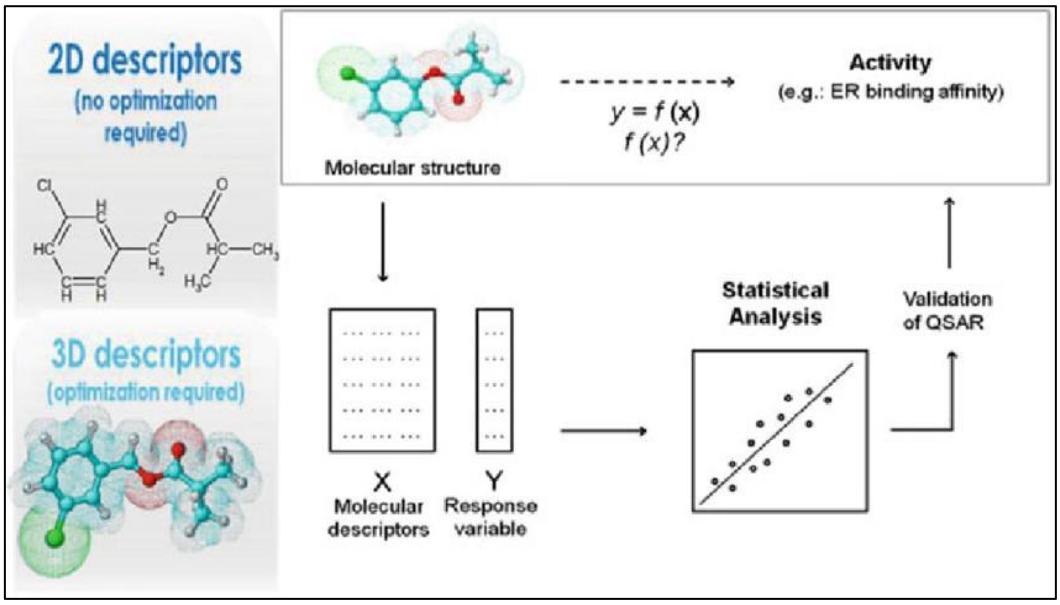


Figure II.3 : Schéma détaillé explique le fonctionnement du QSAR

II/4. Sélection des descripteurs

II/4.1. Sélection objective

Cette approche utilise des méthodes statistiques ou algorithmiques pour sélectionner les descripteurs les plus pertinents, réduisant ainsi la dimensionnalité des données et améliorant la performance des modèles. [31]

II/4.2. Sélection subjective :

Basée sur l'expertise du chercheur, cette méthode implique le choix de descripteurs en fonction de leur signification chimique ou biologique perçue. [32]

II/5. Méthode QSAR basée sur l'IA

II/5.1. Intelligence artificielle (IA) :

L'IA englobe des techniques permettant aux machines de simuler l'intelligence humaine. Dans le contexte du QSAR, elle est utilisée pour modéliser des relations complexes entre structures moléculaires et activités biologiques. [33]

II/5.2. Apprentissage automatique :

Sous-domaine de l'IA, l'apprentissage automatique permet aux modèles de s'améliorer automatiquement à partir des données. Il est particulièrement utile pour développer des modèles QSAR prédictifs. [34]

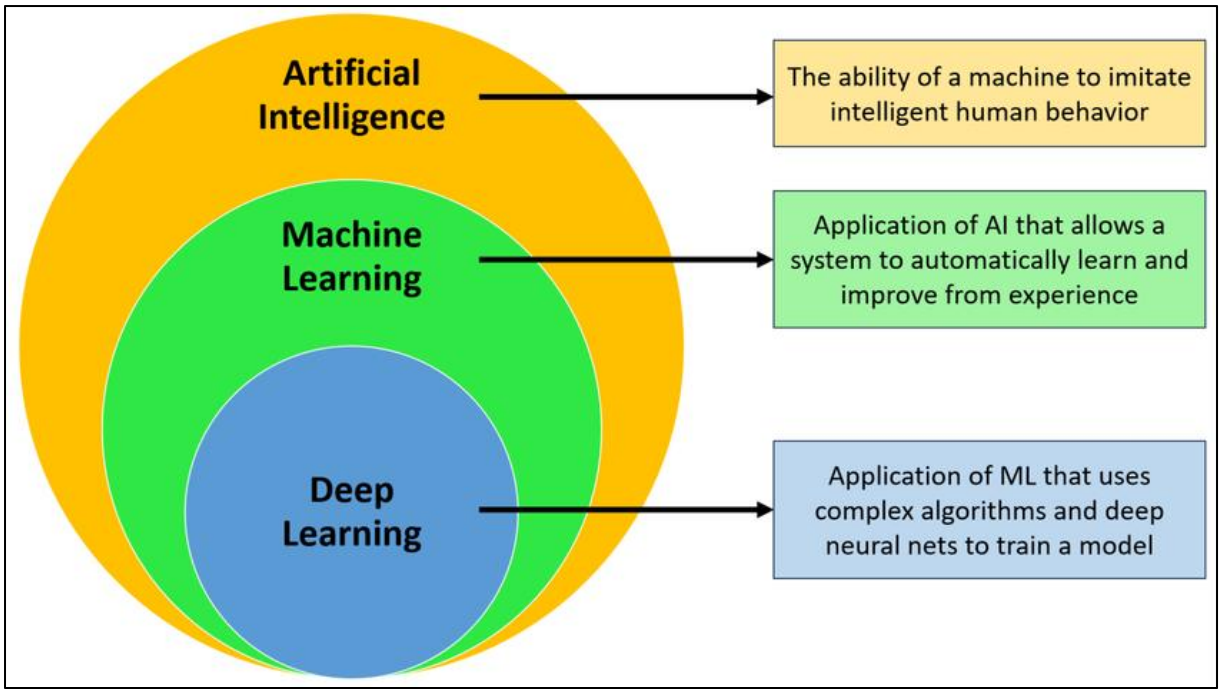


Figure II.4 : la relation entre IA (AI)**,** ML et DL

A/Machine à vecteurs de support (SVM) :

Le SVM est un algorithme d'apprentissage supervisé utilisé pour la classification et la régression. En QSAR, il aide à prédire l'activité biologique des composés en trouvant l'hyperplan optimal séparant les classes. [35]

B/Les types de classificateurs SVM :

- **SVM linéaires**
  Les SVM linéaires sont utilisés avec des données linéairement séparables ; cela signifie que les données n'ont pas besoin de subir de transformations pour être séparées en différentes classes [36].
- **SVM non linéaires**
  Les SVM non linéaires sont nécessaires lorsque les données ne peuvent pas être efficacement séparées par une frontière de décision linéaire dans l'espace de caractéristiques d'origine. Les SVM non linéaires contournent cette limitation en utilisant des fonctions noyau pour projeter les données dans un espace de dimension supérieure où une séparation linéaire devient possible [37].

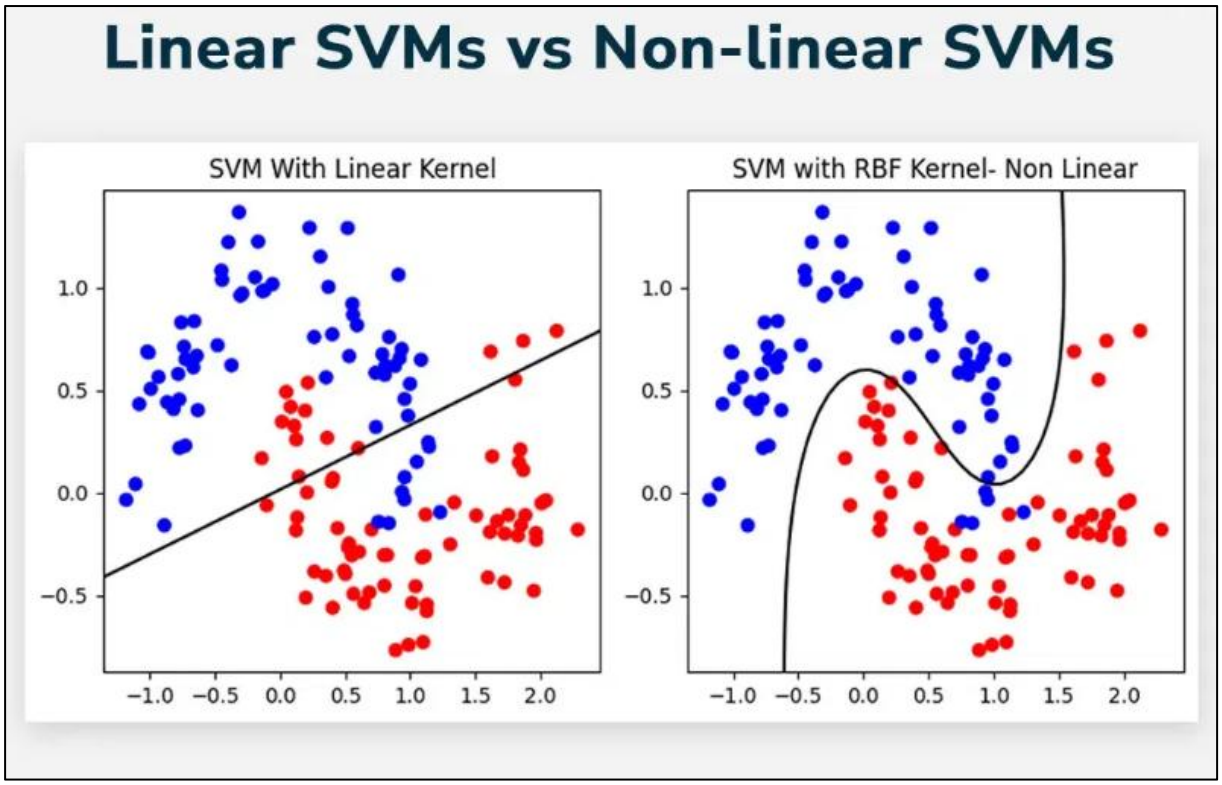


Figure II.5 : linéaire et non linéaire SVM

II.6. Régression à vecteurs de support (SVR) :

II.6.1. Problème linéaire :

La SVR linéaire cherche à établir une relation linéaire entre les descripteurs et l'activité biologique, en minimisant l'erreur dans une certaine marge. [38]

II.6.2. Problème non linéaire :

Lorsque la relation entre les descripteurs et l'activité n'est pas linéaire, des noyaux non linéaires (comme le noyau RBF) sont utilisés pour projeter les données dans un espace de dimension supérieure où une séparation linéaire est possible. [38]

II.7. Critères de validation :

Pour évaluer la performance des modèles QSAR, plusieurs métriques sont utilisées :

- Coefficient de corrélation (R) : Mesure la force de la relation linéaire entre les valeurs prédictes et observées.
- Coefficient de détermination (R^2) : Indique la proportion de la variance expliquée par le modèle.

- Erreur quadratique moyenne (RMSE) **:** Évalue la moyenne des carrés des erreurs entre les valeurs prédictes et observées.
- Coefficient de prédiction (Q^2) : Mesure la capacité prédictive du modèle sur des données non utilisées lors de l'entraînement.
- Erreur absolue moyenne (EMA) : Moyenne des valeurs absolues des erreurs.
- Coefficient de corrélation de concordance (CCC**)** : Évalue la concordance entre les valeurs prédictes et observées. [39]

II/8. Importance des QSAR :

La modélisation des relations quantitatives structure-activité (QSAR) présente plusieurs avantages par rapport aux méthodes traditionnelles dans les domaines de la chimie, de la pharmacologie et de la toxicologie [40]. Voici quelques raisons :

II/8.1.Efficacité:
Les modèles QSAR peuvent prédire l'activité biologique ou les propriétés de composés chimiques en se basant uniquement sur leur structure moléculaire, sans avoir besoin d'essais expérimentaux longs et coûteux. Cette efficacité accélère le processus de découverte de médicaments en réduisant la liste des composés candidats à tester expérimentalement [41].

II/8.2.Rentabilité:
Les méthodes traditionnelles de test des composés chimiques nécessitent souvent de nombreuses expériences en laboratoire, coûteuses et gourmandes en ressources. La modélisation QSAR réduit ce besoin en fournissant des prédictions, ce qui permet de gagner du temps et des ressources dans le développement de médicaments et les études toxicologiques [42].

II/8.3.Pouvoirprédictif :
Les modèles QSAR permettent de prédire quantitativement l'activité biologique, la toxicité, les propriétés physico-chimiques et autres caractéristiques des composés chimiques. Ces prédictions reposent sur des relations mathématiques entre des descripteurs moléculaires et les activités biologiques observées, ce qui permet aux chercheurs de prioriser les composés à synthétiser ou à tester avec plus de confiance. [43]

II/8.4.Criblage à haut débit :
Les modèles QSAR permettent le criblage virtuel à haut débit de vastes bibliothèques de composés, ce qui aide les chercheurs à identifier rapidement des candidats-médicaments ou des composés leaders potentiels. Cette approche facilite l'exploration d'un large espace chimique et accélère la découverte de nouvelles molécules bioactives. [44]

II/8.5.Réduction des tests sur les animaux :

En prédisant la toxicité des composés chimiques, la modélisation QSAR réduit le recours aux tests sur les animaux dans les études toxicologiques. Cela est en accord avec les considérations éthiques et les initiatives réglementaires visant à minimiser l'expérimentation animale dans le développement de médicaments et l'évaluation de la sécurité chimique. [45]

II/8.6.Adaptabilité et flexibilité :
Les modèles QSAR peuvent être facilement adaptés et optimisés pour différents ensembles de données chimiques, différentes classes cibles et différents paramètres. Cette flexibilité permet aux chercheurs d'ajuster les approches QSAR à des questions de recherche ou à des domaines d'application spécifiques, ce qui augmente leur utilité dans des champs d'études variés [46].

Dans l'ensemble, les QSAR constituent un outil puissant et polyvalent pour la découverte de médicaments, l'évaluation des risques chimiques et la compréhension des bases moléculaires de l'activité biologique. Leur efficacité, leur rentabilité, leur pouvoir prédictif et leur capacité à fournir des informations mécanistiques en font un outil indispensable en chimie computationnelle et en pharmacologie modernes. [47]

III/ synthèse d'hétérocycles azotés :

III/1. La synthèse d'hétérocycles par condensation :

La synthèse d'hétérocycles par condensation est une méthode couramment utilisée en chimie organique pour former des cycles contenant des hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. Plusieurs approches de condensation permettent la formation de ces structures complexes [48]

III/1.1.Condensation de Paal-Knorr :
Cette méthode implique la condensation de 1,4-dicétones avec des amines, des hydrazines ou des hydroxylamines pour former respectivement des pyrroles, des pyrazoles ou des isoxazoles. Par exemple, la réaction d'une 1,4-dicétone avec une hydrazine conduit à la formation de pyrazoles. [49]

III/1.2.Synthèse de Hantzsch :
Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents de β-cétoesters et une source d'ammoniac, conduisant à la formation de dihydropyridines, qui peuvent être oxydées en pyridines. Cette méthode est largement utilisée pour la préparation de dérivés de la pyridine. [49]

III/1.3.condensation de Dieckmann :

Il s'agit d'une cyclisation intramoléculaire d'esters di-carboxyliques en présence d'une base, formant des β-cétoesters cycliques. Cette méthode est particulièrement utile pour la synthèse de cycles à six chaînons. [50]

III/1.4.Condensation d'Asinger :

Cette réaction implique la condensation d'un α-mercaptoaldéhyde avec une cétone et de l'ammoniac, conduisant à la formation de thiazolines. Elle est utilisée pour la synthèse de divers hétérocycles soufrés. [51]

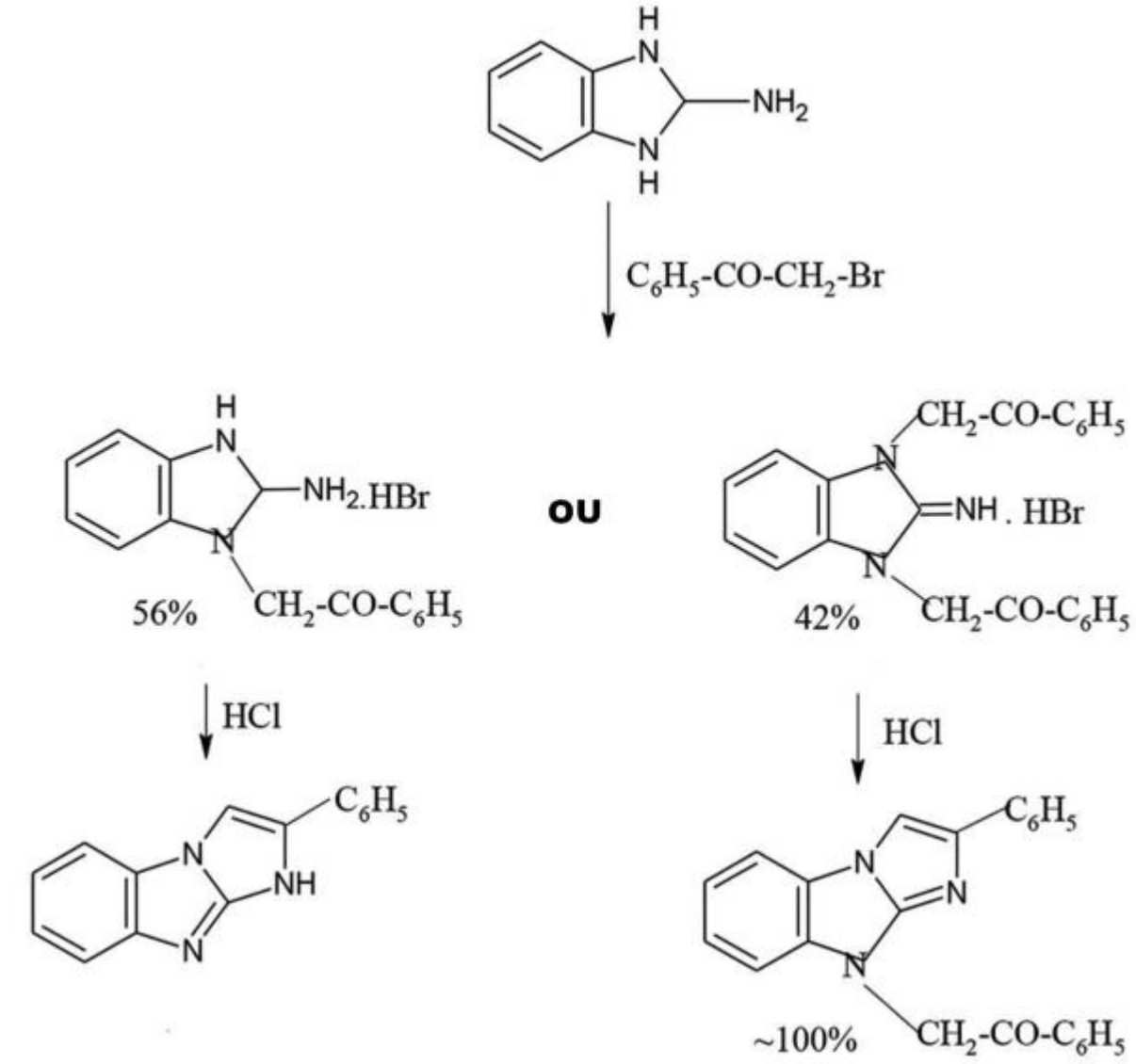
En ce qui ce suit ; on va citer quelques exemples de littérature sur la préparation des hétérocycles a 5,6 et 7 chainons par cette méthode.

III/2. La synthèse d'hétérocycles à cinq membres :

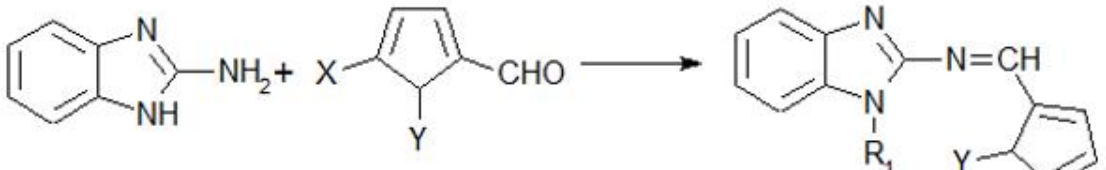
C'est des molécules de grande importance en chimie organique, en raison de la présence de ces structures dans de nombreux composés naturels et pharmaceutiques. Les hétérocycles à cinq chaînons, tels que le pyrrole, le furane et le thiophène, sont des composés aromatiques où un ou plusieurs atomes de carbone du cycle sont remplacés par des hétéroatomes comme l'azote, l'oxygène ou le soufre. Ces structures présentent des propriétés chimiques uniques qui les rendent essentielles dans divers domaines, notamment la pharmacologie et la science des matériaux. [52]

Plusieurs méthodes de synthèse ont été développées pour préparer ces hétérocycles, chacune adaptée à la formation de structures spécifiques en fonction des réactifs et des conditions réactionnelles employées. Par exemple, la synthèse de Paal-Knorr est une méthode classique pour la formation de pyrroles, de furanes et de thiophènes à partir de 1,4-dicétones. De même, la synthèse de Hantzsch permet la préparation de thiazoles par condensation d'α-halogénocétones avec des thioamides. [53]

Pour une compréhension approfondie des différentes méthodes de synthèse des hétérocycles à cinq membres, le document intitulé "Chimie des hétérocycles" disponible sur le site de l'Université de M'Sila offre une présentation détaillée des propriétés, réactivités et méthodes de synthèse de ces composés. [53]



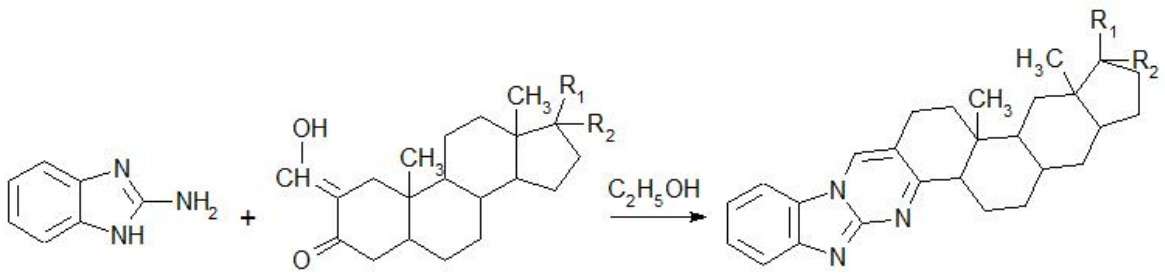
-



R_1: alkyl,aryl

X: H, NO_2

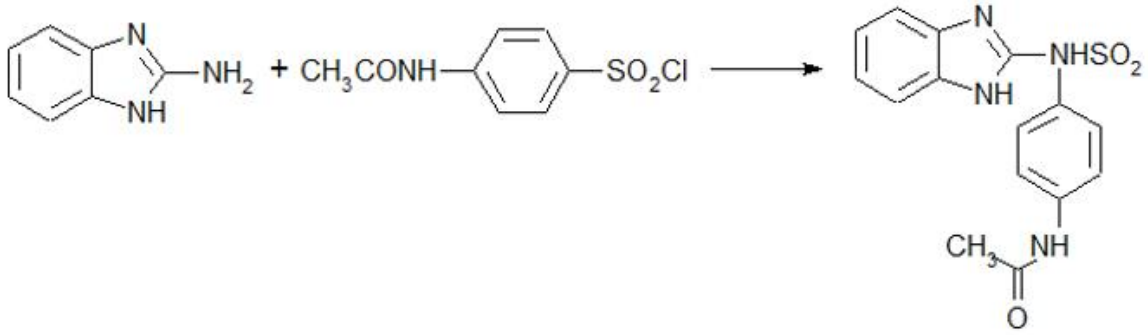
Y:O,S

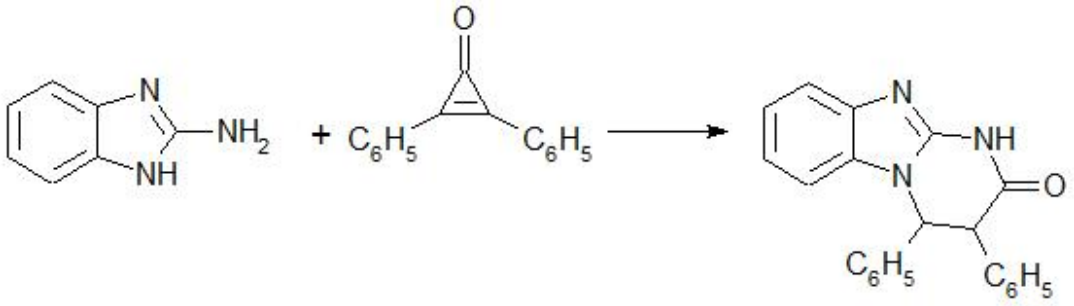


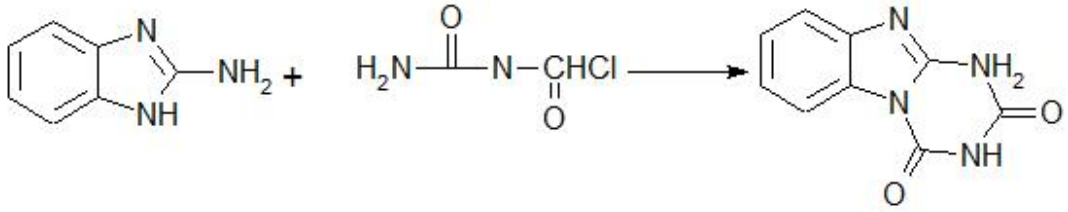
R_1: OH,C_8H_{17}

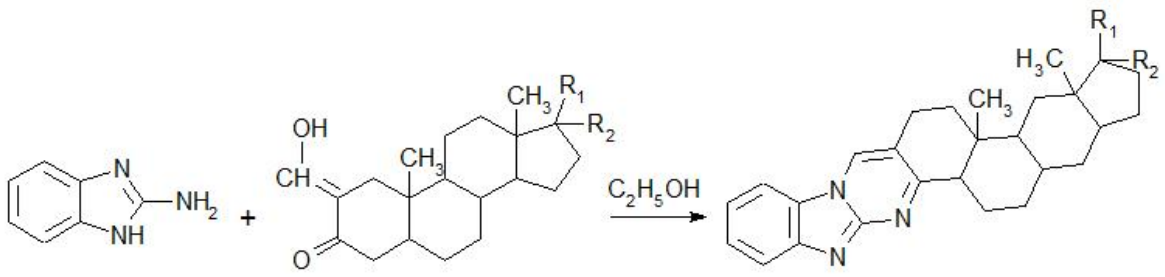
R_2: H,CH_3

III/3.La synthèse d'hétérocycles à six chaînons :



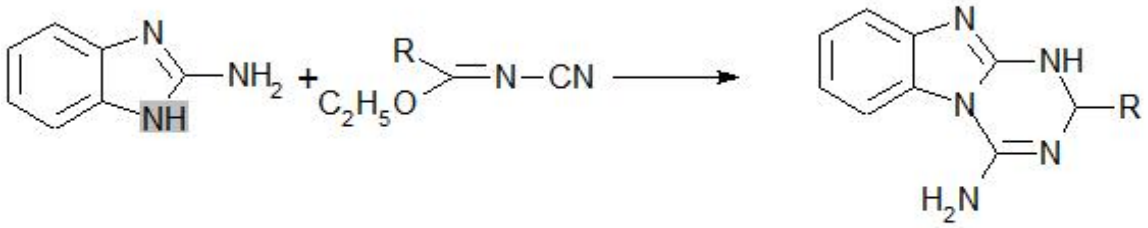




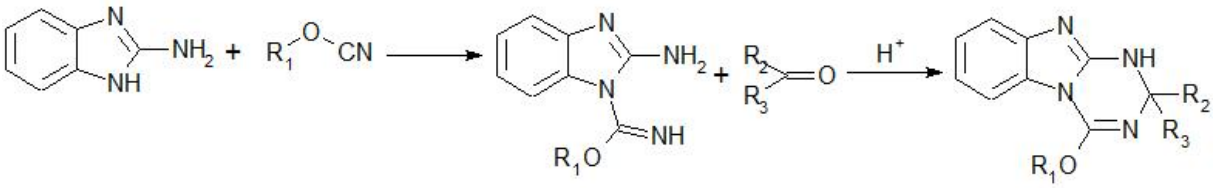


R_1: OH,C_8H_{17}

R_2: H,CH_3

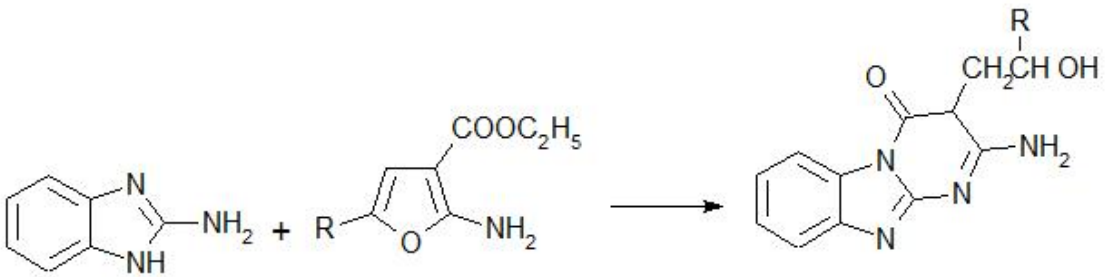


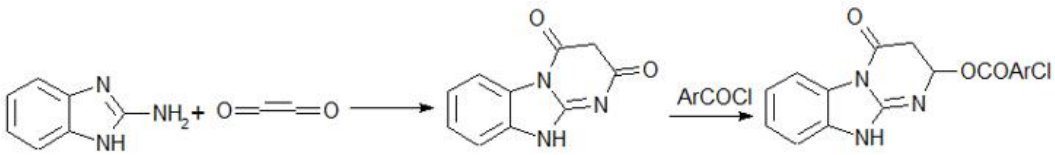
R: H,CH_3



R_1 , R_3: alkyl,aryl

R_2:H,alkyl

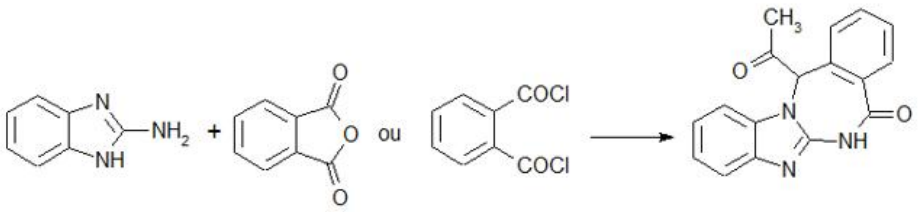




III/4.La synthèse d'hétérocycles à sept chaînons :

C'est un domaine spécialisé en chimie organique, en raison de la complexité associée à la formation de cycles de cette taille. Ces structures, bien que moins courantes que les

hétérocycles à cinq ou six chaînons, présentent un intérêt particulier en chimie médicinale et en développement de nouveaux matériaux. [54]



Plusieurs méthodes ont été développées pour la synthèse de ces hétérocycles, notamment :

III/4.1.Synthèse de benzodiazépines :

Les benzodiazépines, qui sont des hétérocycles à sept chaînons contenant deux atomes d'azote, peuvent être synthétisées par condensation d'orthophénylènediamines avec des composés carbonylés appropriés. Ces composés sont largement étudiés pour leurs propriétés pharmacologiques. [55]

III/4.2.Synthèse de 1,3,5-triazépane-2,6-diones :

Ces hétérocycles à sept chaînons dérivés de dipeptides peuvent être obtenus en quatre étapes en solution. Une voie de synthèse en parallèle sur support solide a également été élaborée, permettant la création d'une chimiothèque de plus d'une centaine de composés. [56]

III/4.3.Synthèse d'hétérocycles non planaires avec liaison N-O :

Des recherches ont été menées pour développer de nouveaux hétérocycles non aromatiques et non planaires présentant une liaison N-O. Les cycles à sept chaînons avec un motif N-O sont particulièrement rares, et leur synthèse implique des stratégies spécifiques pour introduire cette liaison. [56]

Pour une compréhension approfondie des différentes méthodes de synthèse des hétérocycles à sept chaînons, la thèse intitulée "Synthèse et identification d'hétérocycles à cinq, six et sept chaînons par différentes voies" de Nawal Khier offre une présentation détaillée des propriétés, réactivités et méthodes de synthèse de ces composés. [57]

III/5.Les hétérocycles azotés :

Ce sont des composés organiques comportant au moins un atome d'azote au sein d'un cycle. Ils jouent un rôle crucial en chimie médicinale en raison de leurs diverses activités biologiques. Par exemple, des structures telles que les pyrrolidines et les pipéridines

présentent des propriétés biologiques significatives, notamment des activités antibiotiques et antibactériennes. [58]

Des recherches menées à l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen se concentrent sur le développement de nouvelles structures hétérocycliques à cinq et six chaînons, en mettant l'accent sur leur réactivité chimique et leurs activités physico-chimiques, biologiques et thérapeutiques. [59]

Par ailleurs, des études sur de nouveaux hétérocycles azotés non aromatiques ont montré que ces composés peuvent servir de briques essentielles pour de nombreux composés chimiques et organismes vivants, soulignant leur omniprésence et leur importance en biologie. [60

PARTIE EXPERIMENTALE

Cette partie comporte les différents protocoles expérimentales utilisés lors d'extraction, hémi-synthèse et synthèse organique, ainsi que quelques caractéristiques organoleptiques et physico-chimiques.

I/Appareillage et techniques analytiques :

-Les points de fusions Pf (°C) sont déterminés on utilisant un fusion-mètre SMP3 Sturat .

-Les spectres infrarouges à transformée de Fourier ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} à leur maximum.

-Les spectres de résonance magnétique nucléaire(**RMN**) sont enregistrés sur un spectromètre de la marque **BRUKER AVANCE 300 et 400 MHz** de l'université de **Leipzig** en Allemagne et du Centre de Recherche en Analyse Physico-Chimique (C.R.A.P.C) à Bousmaïl (Tipaza).

-Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport aux signaux résiduels du diméthylesulfoxydedeutéré (**DMSO-d_6**) et du chloroforme deutéré (**$CDCl_3$**)

-La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet(s), doublet (d), triplet (t) et multiplet (m).

-Les spectres de masse sont enregistrés sur un spectromètre **Varian MATCH-G, VG 12-250**à impact électronique 70 eV de marque **Masslab**.

-les logiciels utilisées dans la modélisation googlecolab,pubchem,chembel,padel.

II/Produits utilisés :

Nom de produit	Formule	Pureté (%)	Firme
Méthanol	CH_3OH	Pure	CLCM Labs
Ethanol	C_2H_5OH	96	EDEN Labo
Acide chlorhydrique	HCl	33	Honeywell
Urée	NH_2CONH_2	99,5	BIOCHEM Chemopharma
Hydrazine monohydrate	$NH_2NH_2.H_2O$	100	VWR CHEMICALS
2-aminobenzinidazole	$C_7H_7N_3$	97	SIGMA-ALDRICH
Diéthylacétylènedicarboxylate	$C_6H_{10}O_4$	99	ALDRICH
Diethylamine	$C_4H_{11}N$	99 ,5	SIGMA-ALDRICH
Cyclohexane	C_6H_{12}	100	VWR CHEMICALS

Tableau II.1 : les produits utilisés

III/Extraction de l'HE de cumin velu :

III/1.1 Préparation des échantillons :

50 g de grains de cumin velu ont été broyé légèrement à l'aide d'un mortier, afin de faciliter la libération des huiles, ensuite introduite dans un ballon d'hydro-distillation,et après l'ajout 700 mL d'eau distillée, le ballon est connecté au réfrigérant et au dispositif de récupération d'huile (type Clevenger). Le chauffage est lancé doucement en maintenant une ébullition stable pendant 3 à 4 heure.A la fin de la distillation, on laisse le système refroidir. L'huile essentielle se sépare naturellement de l'eau dans le tube de Clevenger. Apres décantation, l'huile est récupéré soigneusement à l'aide d'une pipette Pasteur et sécher avec du sulfate de sodium anhydre afin d'éliminer l'humidité résiduelle. On transfert l'huile dans un flacon ambré hermétique étiquetté. Enfin, on le conserve à l'abri de la lumière et de la chaleur.

III/1.2.Calcul du rendement :

Masse de graines utilisées (g)	**Masse d'huile extraite (g)**	**Volume d'huile extraite (mL)**
50	0.3	0.6

Tableau III.1 : les mesures pour calculer le rendement.

Rendement (%)= (Masse d'huile extraite (g)/ Masse de graines utilisées (g)) ×100

IV/Hémisynthése :

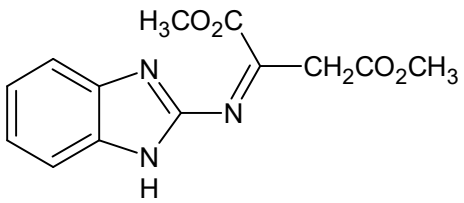
IV/1.Condensation par l'hydrazine monohydrate et l'urée :

Dans un erlenmeyer, nous avons dissous 2 moles d'huile de cumin velu dans 10 mL d'éthanol. Sous agitation, nous avons ajouté 1 mole d'hydrazine monohydrate, puis respectivement 1 mole d'urée dissoute dans le même solvant. Ensuite, nous avons laissé le mélange sous agitation jusqu'à complète solubilisation. La solution obtenue a été chauffée sous reflux pendant 24 heures afin d'achever complètement la réaction. Enfin, nous avons laissé le produit refroidir à température ambiante.

V/ Synthèse des hydrazones :

V/1. A partir de 2-aminobenzimidazoles :

V/1.1.Synthèse de (*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle **1**:



Dans un erlenmeyer, nous avons dissous 0,4 g (0,003 mole) de 2-aminobenzimidazole dans 10 mL de méthanol. Sous agitation, nous avons ajouté goutte à goutte 0,42 g (0,003 mole) d'acétylène dicarboxylate de diméthyle. Le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à la formation d'un précipité. Ce dernier a été filtré, puis recristallisé dans le solvant de réaction.

•$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275,26 g/mol)

• Couleur : jaune claire

• P_f : 200°C

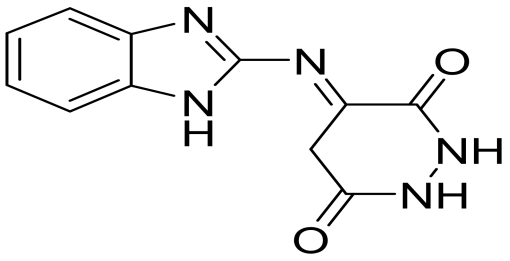
• IR (cm^{-1}): 1744 (C=O); 3364 (N-H)

• ^1H RMN(ppm) :3.18 et 4.04 (s,OCH_3) ;3.58(s,CH_2);6.11 et 6.82(d,H_{arom});7.28 et 7.55 (t,H_{arom}) ;8.78(s,NH).

• ^{13}C RMN(ppm) :29.66 et 49.67(OH_3) ; 54.72(CH_2); 110,113,121,124 ,127 et 140(H_{arom});137(N-C) ;154.54(N=C) ;159.13 et 162.29(CO_2)

V/1.2.Condensations :

A/Préparation de (*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione **2** :



Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant à reflux, nous avons introduit 0,3 g (0,001 mole) de l'hydrazone synthétisée 1, dissoute dans 20 mL de méthanol, ainsi que 1 mL de diéthylamine. Sous agitation et chauffage, nous avons ajouté goutte à goutte 0,1 g (0,0019 mole) d'hydrazine monohydrate préalablement dissoute dans le même solvant. Le mélange réactionnel a ensuite été porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le précipité formé a été filtré, puis recristallisé dans le méthanol.

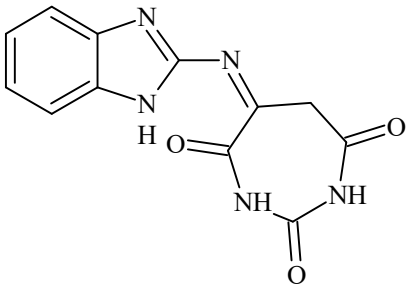
•$C_{11}H_9N_5O_2$ (243,23 g/mol)

• Couleur : marron

• P_f : 160°C

• IR (cm^{-1}) :1681 cm^{-1} (N-C=O lactame) ; 3317 cm^{-1} et 3422 cm^{-1} (N-H)

B/Préparation de (*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2, 4,7-trione **3** :



Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant à reflux, nous avons introduit 0,3 g (0,001 mole) de l'hydrazone synthétisée 1, dissoute dans 20 mL de méthanol, ainsi que 1 mL de diéthylamine. Sous agitation et chauffage, nous avons ajouté goutte à goutte 0,1 g (0,0016 mole) d'urée préalablement dissoute dans le même solvant. Le mélange réactionnel a ensuite été porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le précipité formé a été filtré, puis recristallisé dans le méthanol.

•$C_{12}H_9N_5O_3$ (271,24 g/mol)

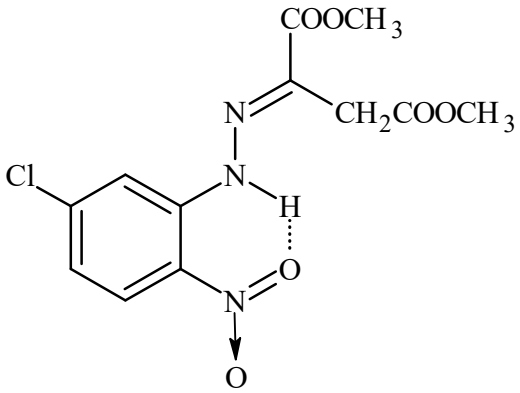
• Couleur : jaune foncée

• Pf : 157°C

• IR (cm^{-1}) : 1676 cm^{-1} (N=C=O lactame) ; 1745 cm^{-1} (C=O)

V/2. A partir de 2-nitrophénylhydrazine :

V/2.1. Préparation de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle **4** :



Après dissolution de 6 mmoles de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine dans 40 mL de méthanol, nous avons ajouté, sous agitation, 6 mmoles d'acétylène dicarboxylate de diméthyle dissous

dans 10 mL de méthanol. Nous avons ensuite laissé le mélange réactionnel sous agitation jusqu'à la formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier a été filtré sous vide, puis recristallisé dans le méthanol.

• $C_{12}H_{12}N_3O_6C_l$ (329,5g/mol);

• Couleur : cristaux jaune citron.

• Pf = 111-113°C (CH3OH).

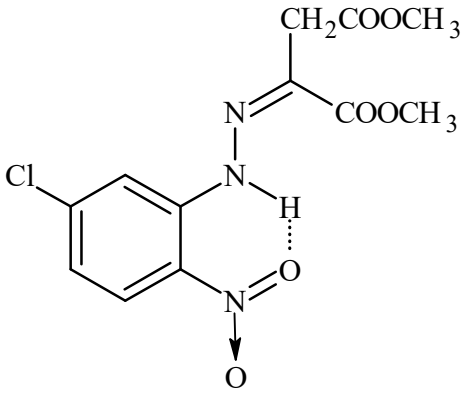
• IR (KBr): 3279, 09 cm-1 (NH); 1710, 91 cm-1 (COOCH3); 1499,04 cm-1 (NO2);748,40 cm-1 (C-Cl). • 1H-RMN (CDCl3) : 3,69 ppm (s,2H,CH2); 3,82 (s,3H,OCH3); 3,86 ppm (s,3H, OCH3); 8,18 ppm (d, Harom); 7,75 ppm (s, Harom); 7,18 ppm (d, Harom); 10,91 ppm (s,1H,NH)

.• 13C-RMN (CDCl3) : 32,59 ppm (CH2); 52,59 et 52,36 ppm (OCH3) ; 115,36 ; 121,61 et 127,98 ppm (Carom); 135,84 ppm (CN); 132,38 ppm (CNO2); 151.10 ppm (N=C); 143,19 ppm (CCl); 161,93 et 167,76 ppm (COO)

• MS : m/z (% intensité relative) : 328,8 (M+ ,34), 296,8 (16), 264,8 (19), 218,9 (11), 183,9 (12), 140,8 (23), 123,8(17), 110,8 (24), 100,9 (62), 75,9 (48), 59 (92),

• Rendement = 51 %.

V/2.2.Préparation de (*Z*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle **5** :



6 mmoles de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine ont été dissoutes dans 40 mL de méthanol. Après ajout de 1 mL d'acide chlorhydrique concentré, nous avons ajouté goutte à goutte, sous agitation, 6 mmoles d'acétylène dicarboxylate de diméthyle dissous dans 10 mL de méthanol. Le mélange réactionnel a ensuite été maintenu sous agitation jusqu'à la formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier a été filtré sous vide, puis recristallisé dans le méthanol.

.• $C_{10}H_{10}O_4N_3C_l$ (270,49 g/mol)

.●Rendement= 61%.

.● Couleur : cristaux jaunes

.● P_f = 182-184°C (CH_3OH).

.● IR:ν = 752 cm^{-1}(C-Cl);1487 cm^{-1} (NO_2); 1706 cm^{-1} (C=O); 3318 cm^{-1} (NH).

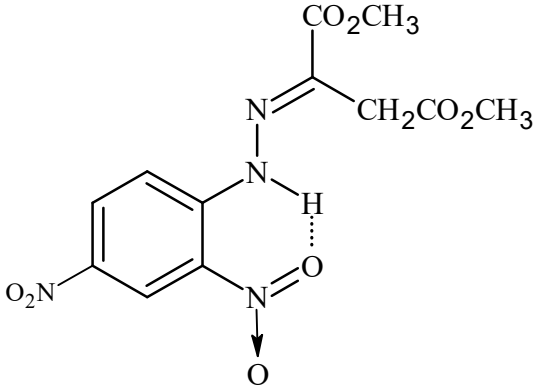
.●H-RMN($CDCl_3$); δ (ppm): 2,28 (s, 3H, CH_3); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 7,99 (d, $1H_{arom}$); 8,16 (d, $1H_{arom}$); 8,36 (d, $1H_{arom}$); 13,88(s, 1H, NH).

.●^{13}C-RMN($CDCl_3$) ; δ (ppm) : 11,81 (CH_3); 52,78 (OCH_3); 116,35; 121,15; 127,46; 131,22; 140,24 et 141,22 (C_{arom}); 143,24 (N=C) et 164,82 (CO_2).

.●SM : m/z (% intensité relative) : 271 (M^+) (92), 170 (27), 151 (14), 141 (36), 124 (45), 111 (50), 98 (14), 78 (100), 63 (59), 50 (15).

V/3. A partir de 2,4-dinitrophenylhydrazine

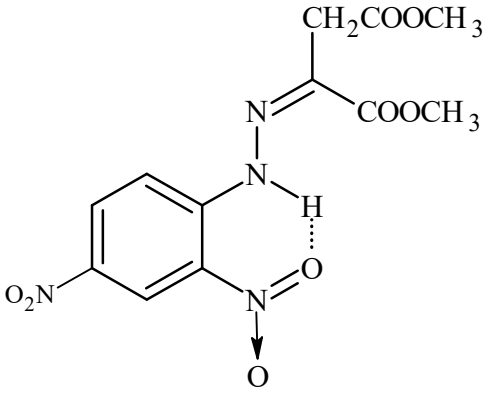
V/3.1.Préparation de (*E*) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diméthyle **6** :



Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter, nous avons dissous 0,94 g (0,0047 mol) de 2,4-dinitrophénylhydrazine dans 30 mL de méthanol. Tout en agitant à froid, nous avons ajouté goutte à goutte 0,8 g (0,0047 mol) de diméthyl acétylènedicarboxylate dissous dans 10 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel a été agité jusqu'à la précipitation d'un produit jaune. Ensuite, nous avons porté le mélange à reflux pendant 10 minutes, puis laissé refroidir à l'air libre. Le produit formé a été filtré, puis recristallisé dans le méthanol.

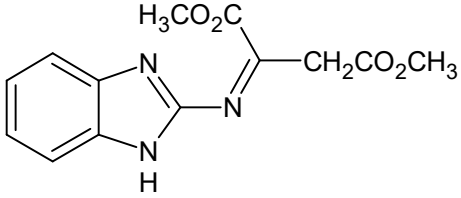
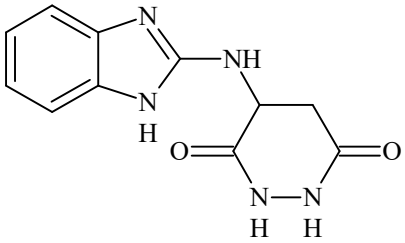
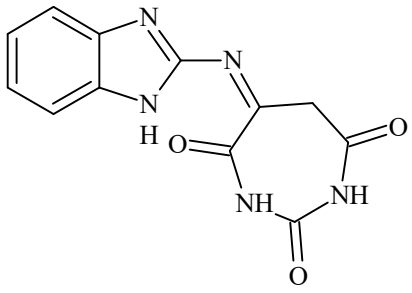
- $C_{14}H_{17}O_8N_4$ (369 g/mole)
- Couleur : poudre jaune citron.
- Pf = 102 °C.
- Rendement = 77%.
- IR (KBr): 3321,53 cm^{-1} (NH); 1720,56 cm-1 ($COOCH_3$) ; 1504,52 cm-1 (NO_2).

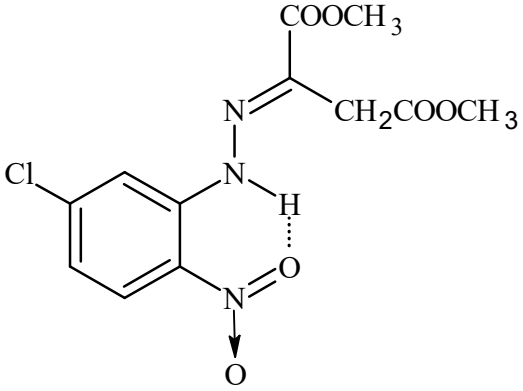
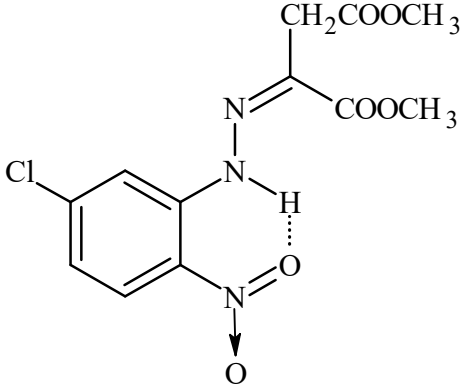
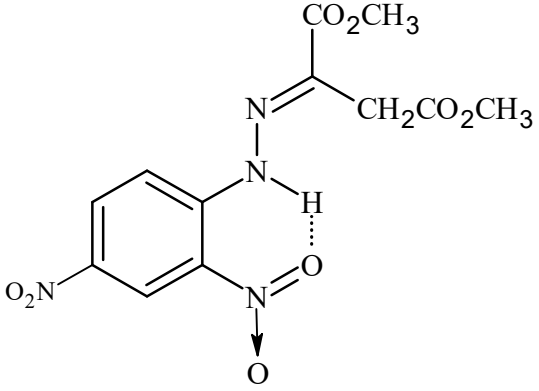
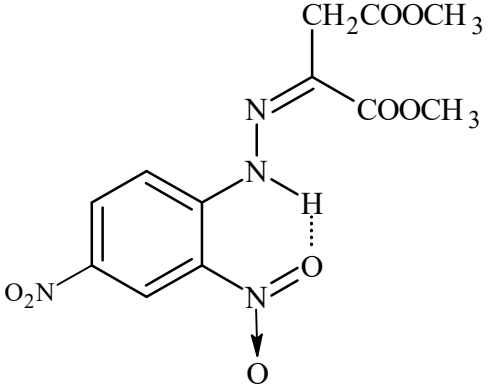
V/3.2.Préparation de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles **7** :



6 mmoles de 2,4-dinitrophénylhydrazine ont été dissoutes dans 40 mL de méthanol. Après ajout de 1 mL d'acide chlorhydrique concentré, nous avons ajouté goutte à goutte, sous agitation, 6 mmoles d'acétylène dicarboxylate de diméthyle dissous dans 10 mL de méthanol. Le mélange réactionnel a ensuite été maintenu sous agitation jusqu'à la formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier a été filtré sous vide, puis recristallisé dans le méthanol.

- $C_{18}H_{20}N_6O_{12}$: cristaux jaune
- M = 512 g/mol
- P_f = 125°C
- R_T = 65%
- IR : 1723 et 1690 cm^{-1} (C=O) ; 1579 cm^{-1} (NO_2) ; 3248 cm^{-1} (NH)

N°	Nom	Structure
1	(*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle	
2	(*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione	
3	(*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione	

4	(*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle	
5	(*Z*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles	
6	(*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle	
7	(*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles	

TableauV.1 : Les produits synthétisés

VI/Tests d'activité antimicrobienne des produits de cyclisations :

Les produits de condensation ont été soumis à des tests antimicrobiens pour évaluer leurs pouvoirs d'inhibition.

Les tests microbiens ont été réalisés au niveau du laboratoire microbiologique de CHU Frantz Fanon à Blida. Cette activité a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé.

L'activité antimicrobienne des deux produits synthétisés dans le DMSO a été évaluée par rapport aux bactéries, levures et moisissures, d'après la méthode Bauer-Kirby (méthode des disques).Les souches biologiques étudiées sont : staphylocoque aureus ATCC 25323 ;Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 ; escherichia faecalis ATCC 29211 ; escherichia coli ATCC 8739 .Un teste à blanc a été réalisé avec du DMSO qui a donné un résultat négatif, c'est-à-dire qu'aucune auréole n'était formée indiquant l'absence d'inhibition de la croissance microbienne.

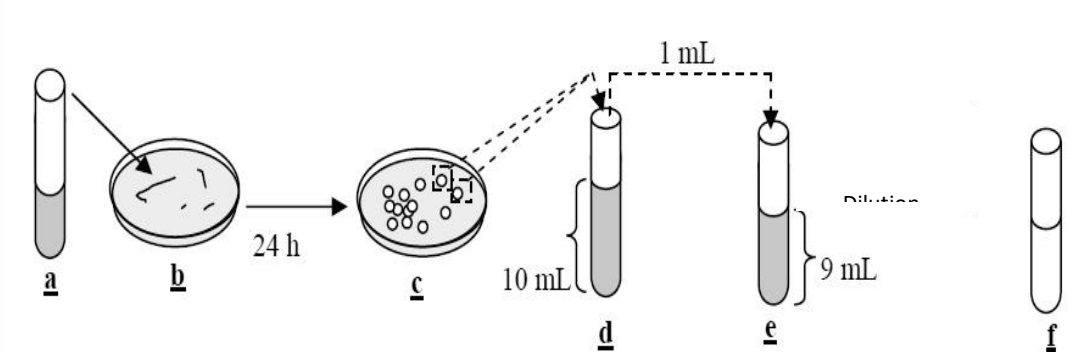
VI/1. Préparation des solutions :

Nous avons dissous 100 mg de produit dans 1 mL de DMSO, obtenant ainsi une solution mère à une concentration de 100 mg/mL. La solution a été transférée dans un tube à essai stérilisé. La même procédure a été répétée pour le deuxième produit.

Ensuite, nous avons préparé une solution diluée à une concentration de 50 mg/mL à partir de la solution mère. Les solutions obtenues ont été placées dans des tubes à essai stérilisés.

VI/2.Isolement, revivification des bactéries et préparation de l'inoculum :

Suite à un isolement par stries, une colonie bactérienne isolée a été remise en suspension dans 10 mL de bouillon et incubé pendant 24 heures. De cette culture, 1 mL est mis dans 9 mL de bouillon de culture et la suspension de bactéries obtenue est incubée de nouveau pendant 18 heures sous les conditions précitées. L'inoculum a été obtenu en diluant les suspensions mères de 18 heures avec de l'eau physiologique stérile. Figure (2.1).



a. Bouillon initial, **b** : Ensemencement des bactéries sur un milieu solide (sous forme de stries), **c** : Isolation des colonies, **d** : Bouillon de culture à incuber pendant 24 h, **e** : Bouillon de culture à incuber pendant 18 h, **f** : Inoculum de bactéries

Figure VI.1 : les grandes étapes de préparation d'inoculum

VI/3.Inoculation du milieu de culture et évaluation de l'activité antibactérienne par la méthode des disques :

L'évaluation de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés, a été effectuée sur quatre souches bactériennes et deux souches fongiques, par la méthode de diffusion en milieu gélosé. Cette dernière appelée aussi méthode des disques est une technique qualitative basée sur la mesure des diamètres d'inhibition (DI) en mm. Des disques en cellulose de 6 mm de diamètre, découpés sur papier Wattman N°1, stérilisés et imprégnés dans une solution de produit à tester dissous dans le DMSO aux concentrations proposée. Ces disques ont été déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé. Chaque essai a été répété trois fois dans les mêmes conditions d'expérimentation. Après incubation des boites de pétri à 37°C pendant 24 h et 48 h, toute activité antimicrobienne se manifesterait par la formation d'un halo translucide autour du disque où la culture est absente ; c'est ce qu'on appelle diamètre d'inhibition qui sera alors mesuré en millimètres et comparé avec des diamètres de référence relatifs aux antibiotiques utilisés. Les produits testés sont présentés dans le tableau suivant :

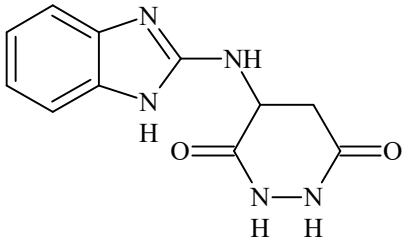
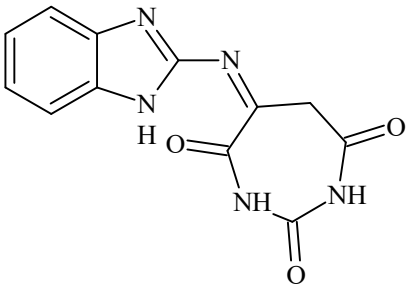
N°	Nom	Structure
2	(*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione	
3	(*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione	

Tableau VI.1 : Les produits à tester biologiquement

VII/ Activité antioxydante :

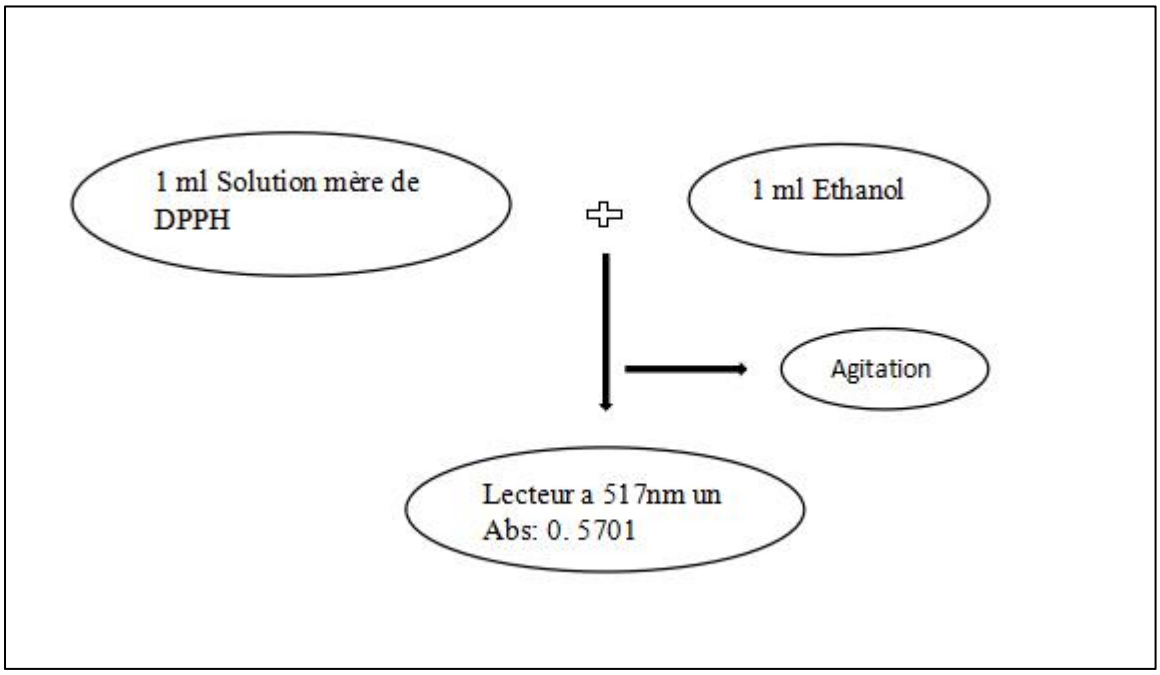
VII/1. Préparation de la solution mère de DPPH :

Le DPPH a été solubilisé dans le solvant à raison de 4mg\ 100 ml, sous agitation magnétique pendant une demi-heure. L'inhibition du radical libre de DPPH en pourcentage (I %) est calculée avec la relation suivante :

Le taux d'inhibition du DPPH % = $(A_c - A_e / A_c)$. 100

Avec : A_c : Absorbance du contrôle.

A_e : Absorbance de l'échantillon.



VII/2. Préparation de la solution mère de BHT :

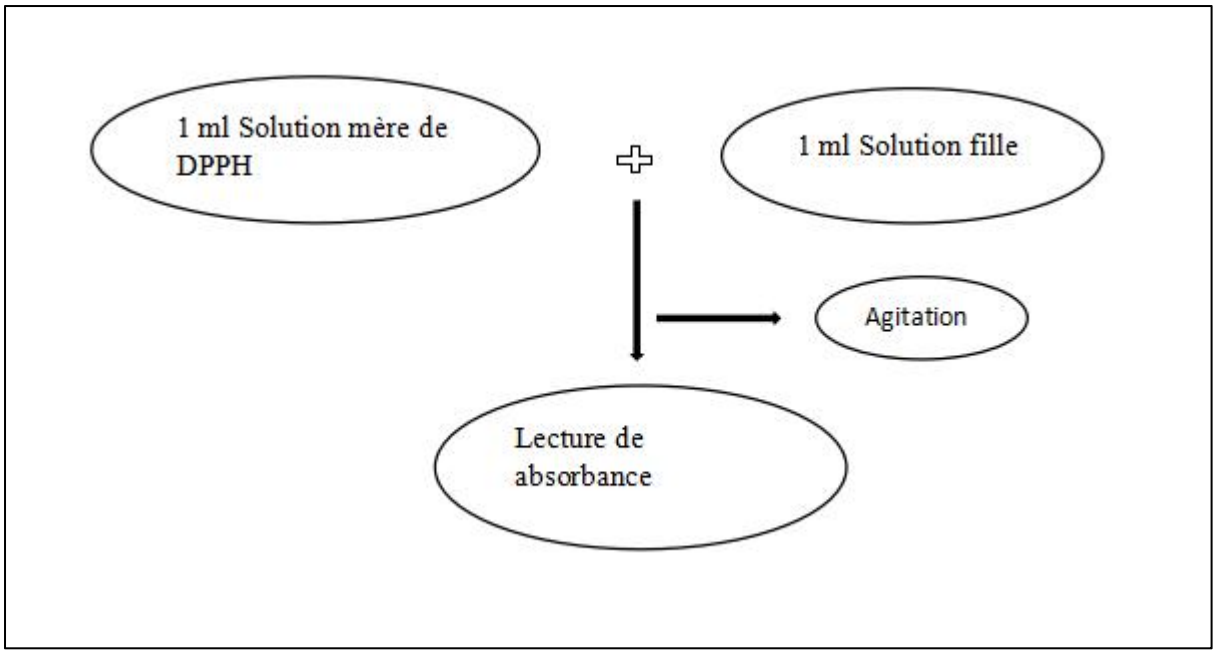
On prendre 5,5 mg de BHT dans 5mL de éthanol

VII/3. Préparation de la solution fille de BHT :

- Prendre un volume de la solution mère (selon le tableau VII.1) puis compléter jusqu'à 1ml avec l'éthanol.
- Ajouter 1ml de la solution de DPPH à la solution fille préparé
- Agiter à l'obscurité
- Mesurer l'absorbance

Solution BHT prélevé (mL)	0.05	0.1	0.12	0.2	0.4	0.6	0.8	1
Absorbance	0.11	0.104	0.097	0.089	0.084	0.076	0.074	0.069

Tableau VII.1 : les prélèvements de solution BHT et leurs absorbances



VII/4. Préparation des solutions des produits :

-On prépare trois solutions pour chaque produit de 5 mg dans 3 mL de l'éthanol

- on fait des dilutions pour les trois produits selon le tableau 2 puis compléter jusqu'à 1ml avec l'éthanol.

-on ajoute pour chaque dilution 1 mL de solution DPPH

[C]	0.005	0.1	0.2	0.4	0.8	1
(*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle **1**	0.380	0.369	0.356	0.343	0.324	0.219
(*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione **2**	0.450	0.440	0.433	0.423	0.383	0.321
(*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione **3**	0.489	0.471	0.438	0.409	0.378	0.352

Tableau VII.2 : les absorbances de chaque produit.

VIII/Partie QSAR

La méthodologie adoptée pour la prédiction de l'activité antimicrobienne utilisant la technique SVR-ALO peut être schématisée selon l'organigramme ci-dessus :

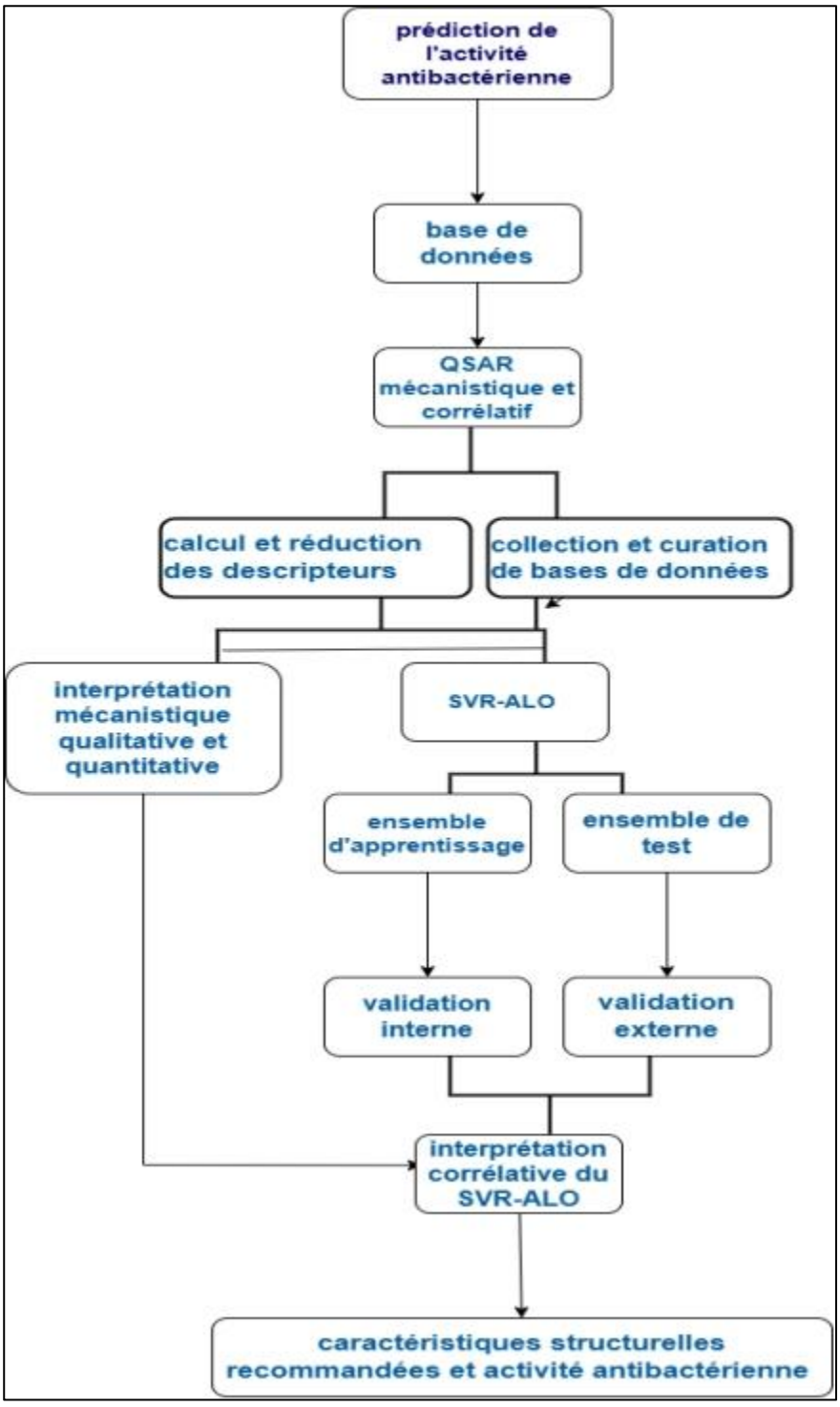


Figure VIII.1 : organigramme de la modélisation

VIII/1.Collecte de la base de données :

Les données ont été collectées à partir des bases de données PubChem et ChEMBL, en se basant sur l'activité antimicrobienne des composés ciblant la bactérie Staphylococcus aureus. Une recherche structurée a été menée dans ces deux bases afin d'identifier toutes les

molécules présentant une similarité structurale avec le benzimidazole, un noyau hétérocyclique bien connu pour son potentiel biologique.

Les structures moléculaires obtenues ont été visualisées et prétraitées à l'aide du logiciel ChemDraw. Par souci de rigueur scientifique, les doublons ont été supprimés, ne conservant que les composés uniques disposant de valeurs expérimentales connues de Concentration Inhibitrice Minimale (CIM), exprimées en µg/mL.

Dans le but de faciliter l'analyse quantitative et la modélisation ultérieure, les valeurs de CIM ont été transformées en échelle logarithmique selon la formule suivante :

$$pMIC=9-\log_{10}(MIC)$$

Cette transformation permet de linéariser les données et d'en améliorer l'interprétation statistique.

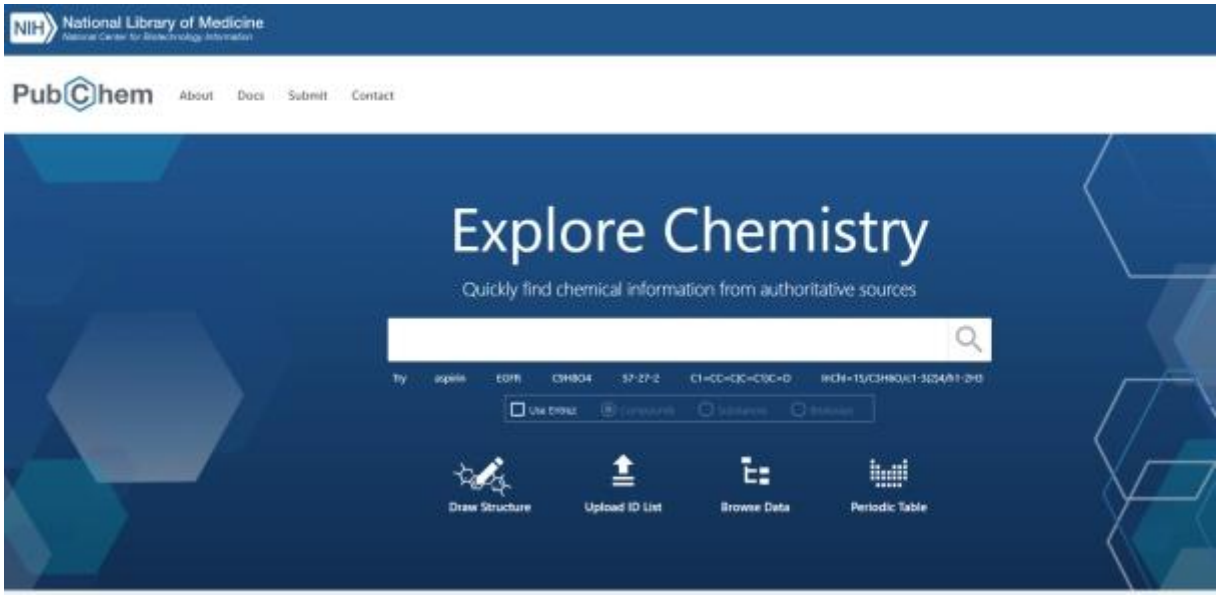


Figure VIII. 2 : PUBCHEM. [61]

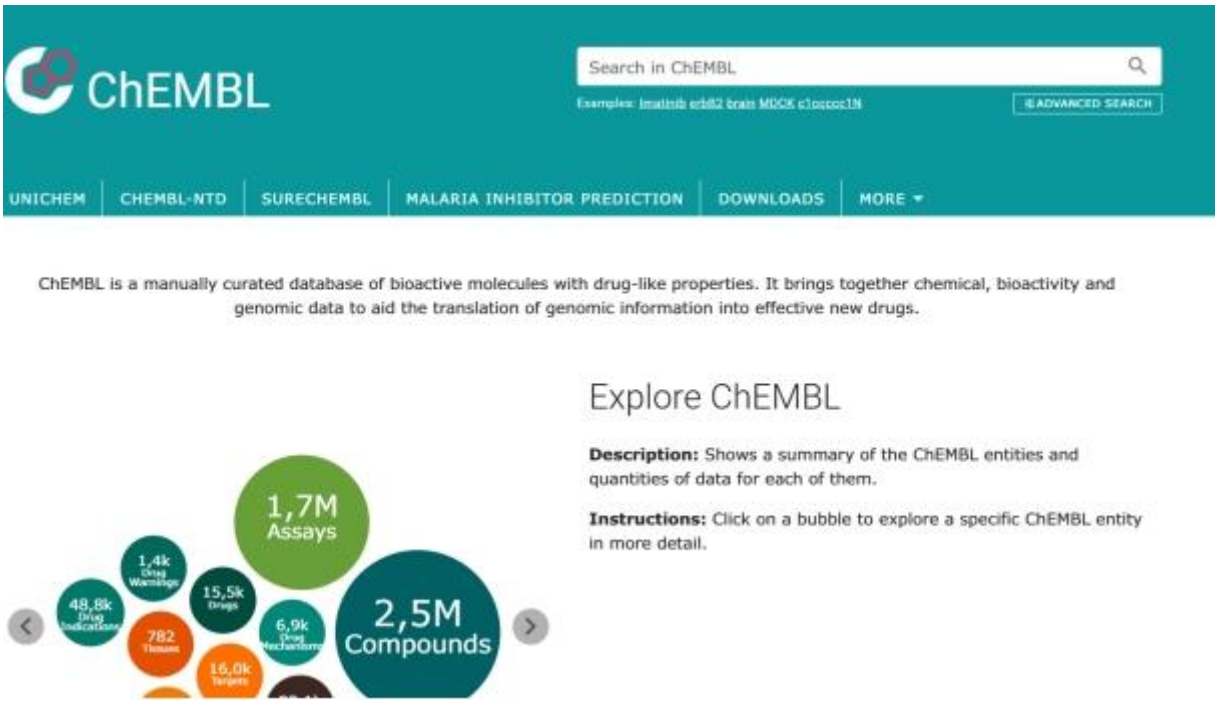
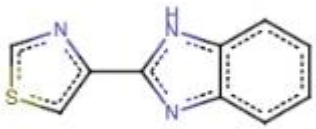
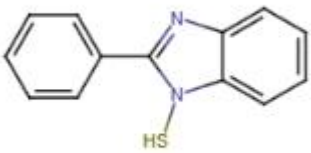


Figure VIII.3 : CHEMBL. [62]

Molecules	structure	Smiles	Activité biologique	MIC(µg/mL)
1		[nH]1c2ccccc2nc1c3cscn3	Antibactérienne	0,25
2		C1=CC=C(C=C1)C2=NC3=CC=CC=C3N2S	Antibactérienne	16

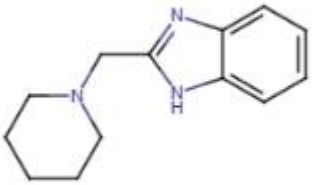
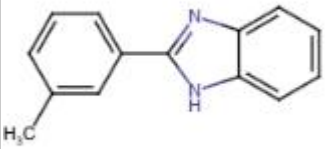
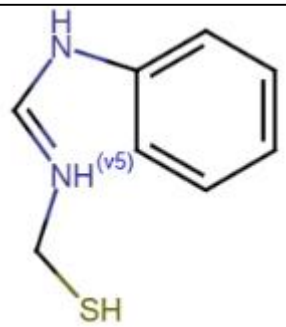
3		C1=CC=C(C=C1C)C2=NC3=CC=CC=C3N2	Antibactérienne	12.5
4		C1CCCN(C1)CC2=NC3=CC=CC=C3N2	Antibactérienne	6.25
5		C1=CC=C2C(=C1)NC=N2CS	Antibactérienne	3.12

Tableau VIII.1 : Collection de bases de données.

VIII/2.Génération et réduction des descripteurs :

L'analyse mécanistique vise à comprendre l'influence structurale des descripteurs moléculaires sélectionnés sur l'activité biologique. À l'aide du logiciel ALVADesc, plus de 5000 descripteurs ont été générés pour chaque composé, incluant des paramètres topologiques, géométriques, électroniques et pharmacophoriques. Afin de réduire la dimensionnalité des données et se concentrer sur les variables les plus pertinentes, la méthode de régression linéaire multiple pas à pas (Stepwise MLR) a été appliquée. Cette procédure a permis de sélectionner uniquement cinq descripteurs représentatifs, utilisés par la suite pour la modélisation QSAR.



Figure VIII.4 : Stepwise MLR. [63]

VIII/3.Méthode de régression :

L'ensemble de données a été réparti de manière optimale en deux sous-ensembles : 80 % des composés ont été utilisés pour l'apprentissage du modèle, tandis que les 20 % restants ont été réservés pour son évaluation (test). Les modèles QSAR ont été développés à l'aide de différentes approches de modélisation, notamment la régression par vecteurs de support (SVR) et l'algorithme ALO (Ant Lion Optimizer). L'ensemble des traitements et des simulations a été réalisé à l'aide du langage Python sur la plateforme Google Colab.

VIII/3.1.SVR (algorithme de régression) :

La régression par vecteurs de support (SVR) est une méthode d'apprentissage supervisé dérivée des SVM, utilisée pour prédire des valeurs continues comme l'activité biologique. Elle repose sur des paramètres essentiels :

- C : contrôle la pénalisation des erreurs,
- ε\epsilon : définit une zone sans pénalité autour de la fonction de prédiction,
- γ\gamma : lié à la fonction noyau (RBF), détermine l'influence des points d'entraînement.
  SVR a été utilisée ici pour établir un modèle QSAR précis basé sur les descripteurs moléculaires.

VIII/3.2.ALO (algorithme métaheuristique d'optimisation) :

L’optimisation des paramètres dans notre modèle repose sur l’algorithme ALO (Ant Lion Optimizer), qui assure un équilibre efficace entre exploration (la recherche globale de nouvelles solutions) et exploitation (le raffinement local autour des meilleures solutions).

Au début du processus, l’ALO privilégie l’exploration en sondant largement l’espace des paramètres (C, gamma, epsilon), ce qui permet d’éviter les minima locaux. Puis, à mesure que de bonnes solutions émergent, l’algorithme intensifie l’exploitation, en affinant la recherche dans les zones prometteuses.

Cette stratégie adaptative permet une convergence rapide vers une configuration optimale, garantissant la robustesse et la précision du modèle.

L’approche SVR–ALO a été choisie pour sa capacité à modéliser des relations non linéaires et à optimiser automatiquement les paramètres du modèle, améliorant ainsi la précision et la robustesse des prédictions.

VII/4.Critére de validation :

VIII/4.1.validation interne :

La validation interne du modèle QSAR développé à l’aide de SVR–ALO (avec optimisation des paramètres C, γ et ε) a été réalisée par validation croisée de type Leave-One-Out (LOO) et Leave-Many-Out (LMO). Ce procédé consiste à retirer un ou plusieurs composés de l’ensemble d’apprentissage, à construire un modèle avec les molécules restantes, puis à prédire les valeurs des composés exclus. Cette opération est répétée jusqu’à ce que chaque molécule ait été prédite une fois. La qualité de la validation est mesurée principalement par le coefficient R^2.
Bien que cette validation soit devenue une étape standard en modélisation QSAR, elle reste insuffisante à elle seule pour évaluer le pouvoir prédictif du modèle.

VIII/4.2.Validation externe :

La validation externe évalue la capacité prédictive du modèle SVR–ALO, optimisé selon les paramètres C, γ, et ε, sur un ensemble test indépendant représentant 20 % des données totales. Cette validation repose non seulement sur le R^2 , mais aussi sur d’autres métriques plus exigeantes telles que le Q2 , qui permettent une évaluation plus fiable de la robustesse du modèle. Cette étape est cruciale pour confirmer la généralisable du modèle au-delà de l’ensemble d’apprentissage.

Matrice	Nom	Formule	références
R^2	Coefficient de détermination	$1-\frac{\sum(Y_{obs}-Y_{calc})^2}{\sum(Y_{obs}-\bar{Y}_{obs})^2}$	[64]
R_0^2	Coefficient de détermination sans intercepte	$1-\frac{\sum(Y_{obs}-k.Y_{calc})^2}{\sum(Y_{obs}-\bar{Y}_{obs})^2}, where: k=\frac{\sum(Y_{obs}.Y_{calc})}{\sum(Y_{calc})^2}$	[64]
Q^2	Validation croisée Leave-One-Out (LOO)	$1-\frac{\sum(Y_{obs(train)}-Y_{calc(train)})^2}{\sum(Y_{obs(train)}-\bar{Y}_{training})^2}$	[64]
$\bar{r}_m^2$	Moyenne des r_m^2	$\frac{r_m^2+r_m'^2}{2}, where: r_m^2=r^2\times\left(1-\sqrt{\left(r^2-r_0^2\right)}\right); r_m'^2=r^2\times\left(1$	[64]
Δr_m^2	Delta r_m^2	$\left\lvert r_m^2-r_m'^2\right\rvert$	[64]
RMSE	Erreur quadratique moyenne	$\sqrt{\frac{\sum(Y_{obs})-Y_{calc})^2}{n}}$	[64]
SD	Écart-type	$\frac{\sum(Y_{obs}-Y_{calc})}{n}$	[64]
MAE	Erreur absolue moyenne	$\frac{\sum(Y_{obs(train)}-Y_{calc(train)})}{n}$	[64]

Tableau VIII.2 : les formules des critères de validation.

VIII/5.Domaine d'applicabilité :

Le doaine d'applicabilité (AD) d'un modèle QSAR délimite la zone dans laquelle les prédictions sont jugées fiables. Il est évalué à l'aide du William plot, qui trace les résidus standardisés en fonction des valeurs de leverage. Une molécule est considérée dans le domaine si son leverage est inférieur au seuil critique $h^*= (p+1)^3 /n$ et si son résidu standardisé est compris entre –3 et +3. Les composés en dehors de ces bornes sont considérés comme influents ou atypiques, et leurs prédictions doivent être interprétées avec prudence.

RESULTATS ET DISCUSSION

III.1/Extraction (Procédé vert) :

I/1.Rendement d'extraction d'HE de plante étudiée :

Le rendement en huile essentielle des parties aériennes est 2,52% pour l'HE d'Ammodaucus leucotrichus.

Pour Ammodaucus leucotrichus le rendement en huile essentielle trouvé est plus important que ceux rapportés par **[43]** (1,3 %), mais moins importants que ceux trouvés par **[40] (**2,82%)

Les variations de rendement, peuvent être expliquées par les conditions géographiques, climatiques, saisonnières, la période du cycle végétatif, la nature de l'organe végétal ainsi que les méthodes et les conditions d'extraction.

I/2.Caractérisations organoleptiques en huile essentielle :

Selon Afnor (2000) les huiles essentielles sont habituellement liquides à température ambiante et volatiles. Elles sont plus ou moins colorées.

A l'issue des distillations, l'huile essentielle obtenue d'Ammodaucus leucotrichus a les caractérisations suivantes :

	HE Ammodaucus leucotrichus
Couleur	Bleu
Odeur	Désagréable et prononcée
Aspect	Liquide huileux

Tableau I.1 : Caractérisations organoleptiques d'HE d'A. leucotrichus

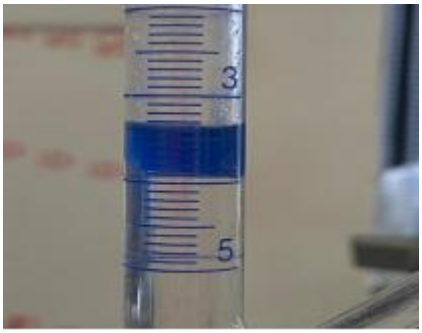


Figure I.1 : la couleur de HE' d'Ammodaucus leucotrichus (bleu)

I/2.1.Les caractérisations physiques :

Les propriétés physicochimiques constituent un moyen de vérification et de contrôle de la qualité de l'huile essentielle, Ces essais sont déterminés selon un protocole précis édicté par l'association française de normalisation (A.F.N.O.R). **[9]**

- **La densité :** La densité est parmi les caractéristiques physiques généralement utilisées dans la classification des huiles essentielles.

Huile essentiel	M_0 (g)	M_1 (g)	M_2 (g)	d_{20}
Ammodaucus leucotrichus	11,649	16,605	16,324	0,94

Tableau I.2 : la densité des HEs d'Ammodaucus leucotrichus

HE	Ammodaucus leucotrichus	
	HE testé	Réf [9]
d_{20}	0,94	0,90

Tableau I.3 : comparaison de densité des HEs

La densité de notre huile essentielle est inférieure à celle d'eau **[52]**,et elle est plus importante que celle rapporté par **[48]** (0,90), **[18]** (0,80).

- **Indice de réfraction :** Un indice de réfraction dépend de la composition chimique qui augmente en fonction des longueurs des chaines d'acides, de leurs degrés d'instauration et de la température. Il varie essentiellement avec la teneur en monoterpènes et en dérivés oxygénés. **[52]**

HE	Ammodaucus leucotrichus
IR	1,499°

Tableau I.4 : Indice de réfraction des HEs d'Ammodaucus leucotrichus

HE	Ammodaucus leucotrichus	
	EH testé	[48]
η_{20}^{d}	1,499°	1,501°

Tableau I.5 : comparaison des Indice de réfraction d'Ammodaucus leucotrichus.

Un indice de réfraction dépend de la composition chimique qui augmente en fonction des longueurs des chaines d'acides, de leurs degrés d'instauration et de la température. Il varie essentiellement avec la teneur en monoterpènes et en dérivés oxygénés. Une forte teneur en monoterpènes donnera un indice élevé.

Les résultats d' I.Réf trouvé de A. leucotrichus (1,429) est moin important qui ceux trouvés par **[48]** (11,501) et **[18]** (1,430)

- **Teste de miscibilité dans l'éthanol :** La miscibilité à l'éthanol est un moyen rapide pour l'évaluation de la qualité d'une huile essentielle.

L' HE d'A. Leucotrichus est miscible dans l'éthanol

I/1.2.Les Caractérisation chimique :

- **L'indice d'acide :** Après la neutralisation de mélange de (éthanol +HE) par la solution d'hydroxyde de potassium jusqu'à virage au rose violet on noter le Véq :

HE	Véq (ml)	I_A
Ammodaucus leucotrichus	0,5	5,61

Tableau I.6 : indice d'acide d'HE d'A Leucotrichus

La valeur faible de l'indice d'acide d'HE étudiée est probablement due à la faible teneur en acides libres, qui ne sont pas altérées lors de l'extraction de l'huile et de sa conservation.

L'acidité d'une huile essentielle est un critère de qualité. Un indice d'acide faible indique que les huiles essentielles sont stables. L'oxydation de l'huile provoque l'augmentation de l'indice d'acidité **[54]**

- **Indice de saponification :** Après la neutralisation de mélange de (KOH +HE) chaud par la solution d'acide chlorhydrique de potassium jusqu'à virage au rose violet on noter le Véq.

HE	Véq (ml)	I_S
Ammodaucus leucotrichus	16,6	942,48

Tableau I.7 : Indice de saponification des HEs d'Ammodaucus leucotrichus

- **Indice d'ester :**

HE	I_E
Ammodaucus leucotrichus	1183,71

Tableau I.8 : indice d'ester des HEs d'Ammodaucus leucotrichus

Il a été observé que l'HE d'Ammodaucus leucotrichus possède un indice de saponification (942,48) et d'ester (1183,71) élevés, comme le montre les tableaux :

Les valeurs d'indices d'ester indiquent que l'huile contient d'importantes quantités d'acide libres, et il est admis que lorsque l'indice d'ester est élevé mieux est la qualité de l'huile **(Hilan et al. 2006).**

I/3.Modification chimique d'HE(Hémisynthése) :

- **spectroscopies Infra-rouge :**

Sur le spectre IR d'A.leucotrichus on observe l'apparition d'une bande à 2920 cm^{-1} qui correspond à différents modes de vibration symétrique et antisymétriques des groupes CH_2 et CH_3, on observe un autre pic à 2717 cm^{-1} attribué à la vibration d'élongation d'un C-H_{Ar} aldéhyde, à 1612 cm^{-1} observe un pic de forte intensité due à la fonction carbonyle C=O d'aldéhyde. Ainsi que C-C 0 1157 cm^{-1} d'intensité moyenne.

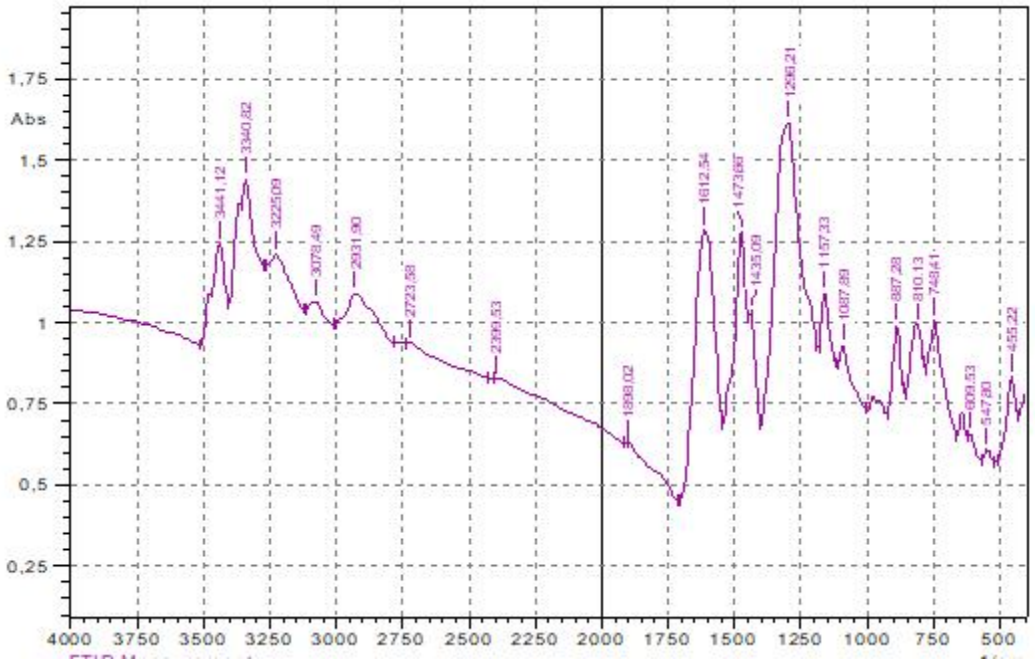
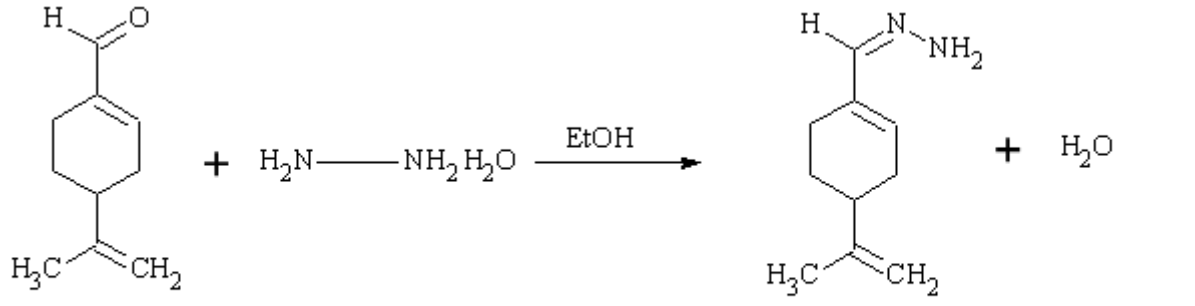


Figure I.2 : spectre IR d'HE d'Ammodaucus leucotrichus

La réaction d'une mole d'HE d'Ammodaucus leucotrichus avec 2 moles de l'urée d'une part et la méme quantité de l'hydrazine monohydrate a été réalisé dans l'objectif d'avoir une condensation et modification de composé majoritaire contenue dans l'HE. Nous avons obtenu un produit huileux à faible quantité qu'on n'a pas pu l'isoler pour le caractérise par condensation avec l'urée. L'action de l'hydrazine monohydrate sur l'HE permet la conversion des aldéhydes constituants cet huile (le périlaladéhyde) en leurs hydrazones correspondant, selon la figure I.3.



périlaldéhyde

Hydrazine

(1Z)-{[4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl] methylidene} hydrazine

Nous avons obtenu un produit solide de couleur bleu verte avec un rendement de 30%. La figure I.3 représente le spectre ATR de l'hydrazone d'*A.leucotrichus,* ce dernier est caractérisé par l'apparition de deux bandes situées entre 3100 et 3500 cm^{-1} d'intensité fine correspond à la vibration d'élongation du groupe NH_2, et la disparition de la bande caractéristique du groupement carbonyle preuve de la réduction de l'aldéhyde.

On observe la présence de pic caractéristique du noyau aromatique C=C à 3000 cm^{-1}.

Un pic situé à 1641 cm^{-1} d'intensité moyenne attribué à la vibration d'élongation des liaisons C=N. Un pic de forte intensité d'absorption des liaisons C = C aromatique, à 1434 cm^{-1}.

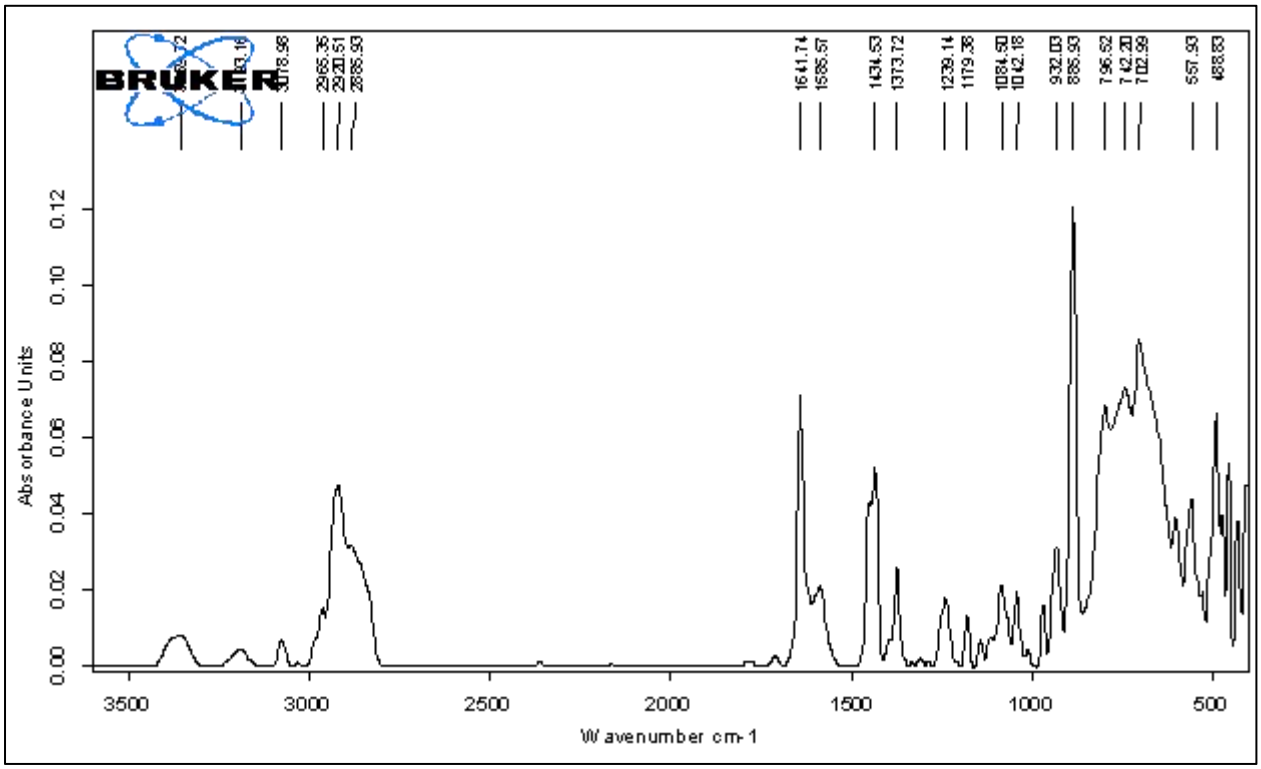


Figure I.3 : Spectre IR de l'hydrazone de condensation avec l'hydrazine monohydrate d'A.leucotrichus

II/Synthése des hydrazones :

II/1.A partir de 2-aminibenzimidazoles :

II/1.1.Synthése de de(E) et (Z)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle :

L'addition nucléophile de 2-aminobenzimidazole à l'acétylène dicarboxylate de diméthyle offre un accès favorable aux hydrazones correspondantes (Schéma II.1).

Bien que la triple liaison C≡C représente une densité électronique globale supérieure à une double liaison C=C est moins réactive à l'égard des réactifs électrophiles. La triple liaison est notablement plus courte que la double liaison et donc les deux liaisons π sont plus fortes et les électrons π sont en définitif moins disponibles. En revanche une addition nucléophile est accessible. Du fait de la polarité du groupement carbonyle, la densité électronique des électrons π dans la triple liaison est appauvrie.

La charge partielle positive de l'atome de carbone du groupement carbonyle C=O se transmettra sur l'atome voisin ce qui entrainera la délocalisation des électrons π dans tout le système insaturé.

L'addition nucléophile de 2-aminobenzimidazole à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène se déroule à température ambiante dans l'alcool correspondant.

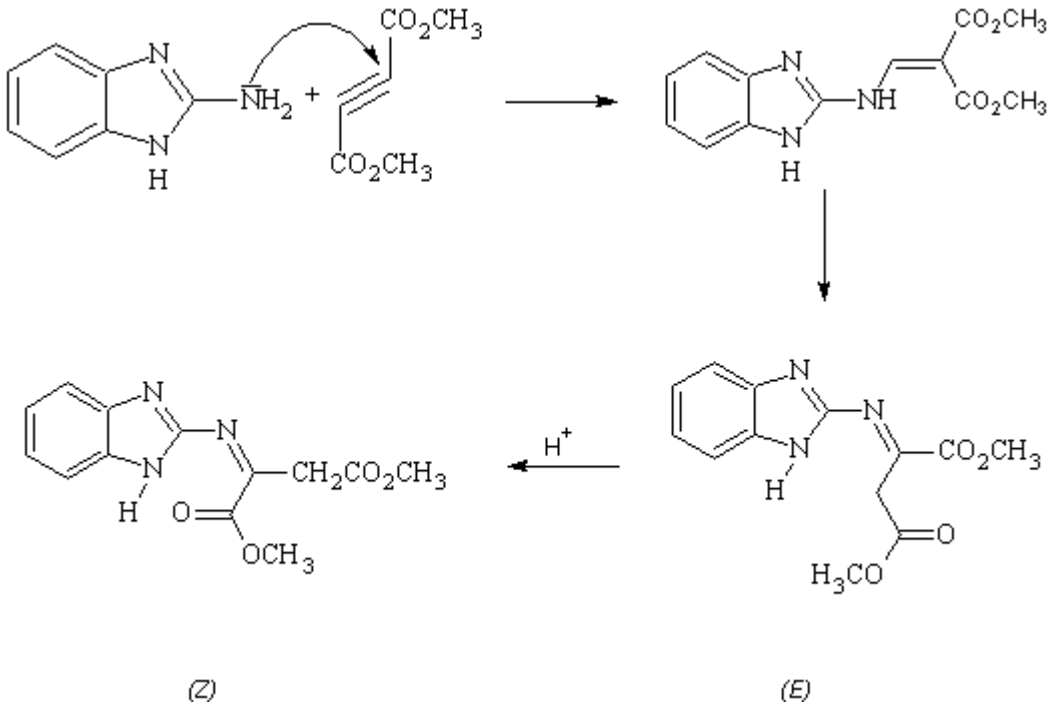


Schéma II.1 : Mécanisme réactionnel de Synthèse de(E) et (Z)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Le 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)butanedioate de diméthyle., à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et de la forme (Z). A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères(E). En traitant les isomères (E) dans l'alcool correspondant, ou mieux encore dans l'éther, en acide ils se transforment facilement en isomères (Z) thermodynamiquement plus stables. On peut obtenir l'isomère (Z)

directement en traitant le mélange réactionnel de départ par une petite quantité d'acide concentrée.

Le spectre IR montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les groupements esters à 1744 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3364 cm^{-1} celui des groupements (Figures II.1).

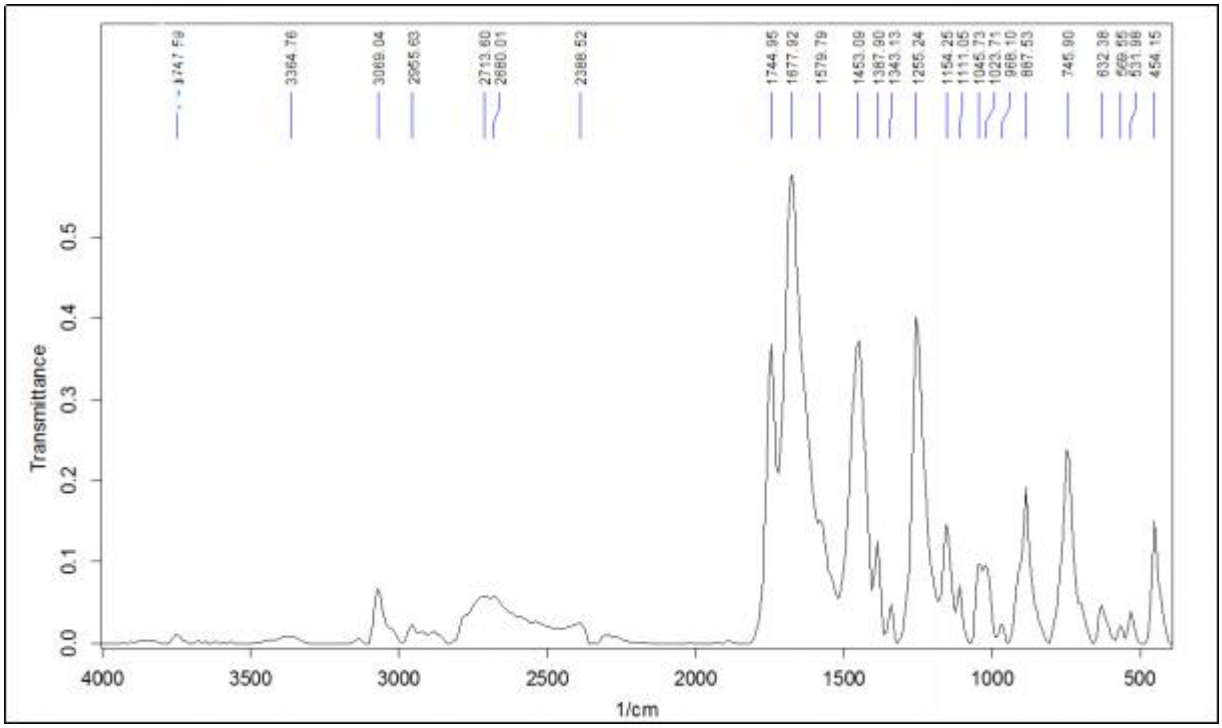


Figure II.1 : Spectre IR de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle

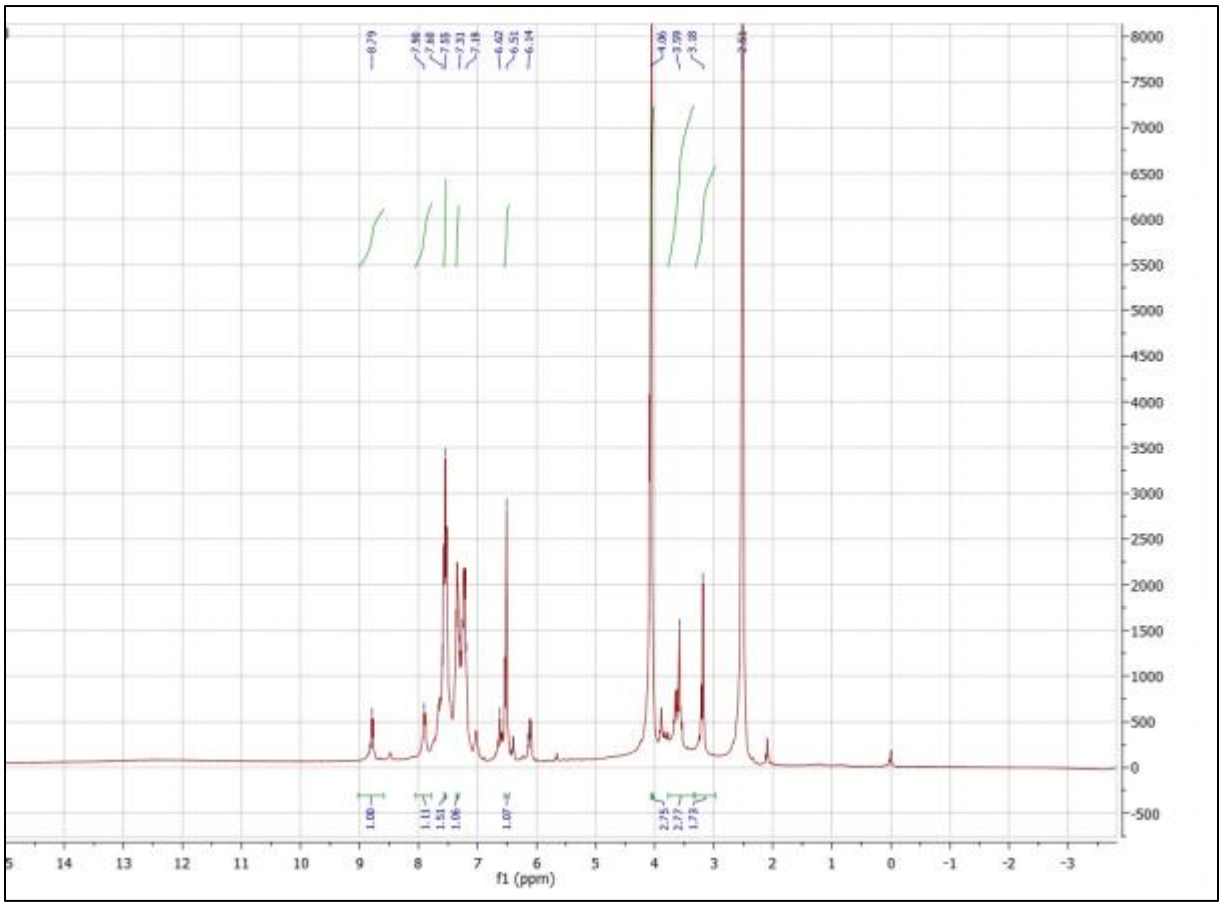


Figure II.2 : spectre ^{1}H-RMN de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle

Le spectre ^{1}H-RMN montre des pics caractéristiques de groupements méthoxy (deux singulet) à 3.18 et 4.04 ppm, celui d'éthyléne 3.58ppm (un singulet); à 6.11 et 6.82ppm deux doublet des H aromatiques; à 7.28 et 7.55 ppm deux triplet des H aromatiques et un singulet du groupement NH à 8.78ppm.(Figure II.2)

Le spectre ^{13}C RMN confirme la structure de'hydrazone synthétisés avec 13 pics caractéristiques :29.66 et 49.67(OH_3) ; 54.72 (CH_2); 110,113,121,124 ,127 et 140(H_{arom});137(N-C) ;154.54(N=C) ;159.13 et 162.29(CO_2) .(Figure II.3)

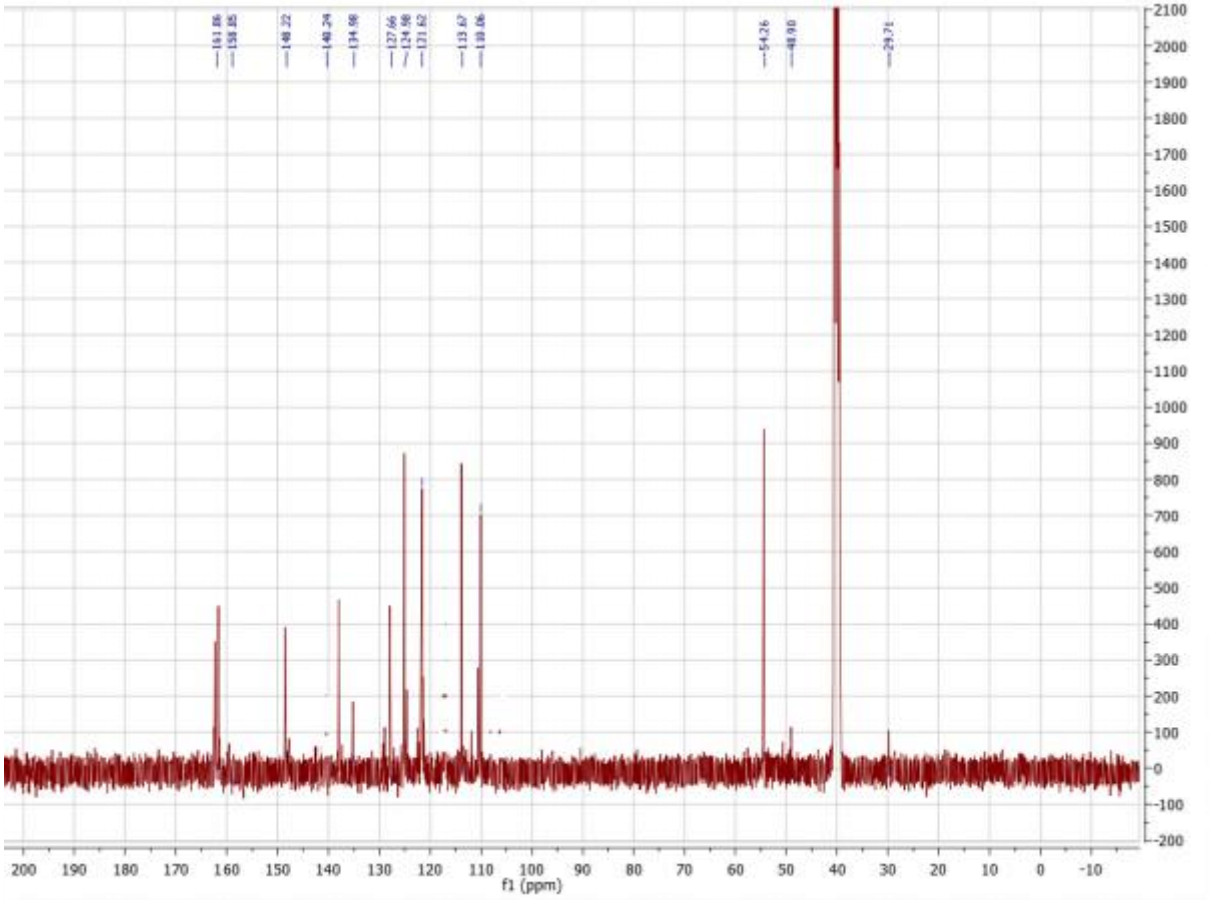


Figure II.3 : Spectre ^{13}C-RMN de (2*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle

II/1.2.Réaction de condensation :

L'hydrazone (E)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)butanedioate de diméthyle **1** a été condensé avec l'hydrazine monohydrate et avec l'urée en excés afin d'avoir de nouveaux dérivés (4*E*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)tetrahydropyridazine-3,6-dione et (5*E*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione respectivement selon le mécanisme réactionel représenté sur le schéma II.2 .

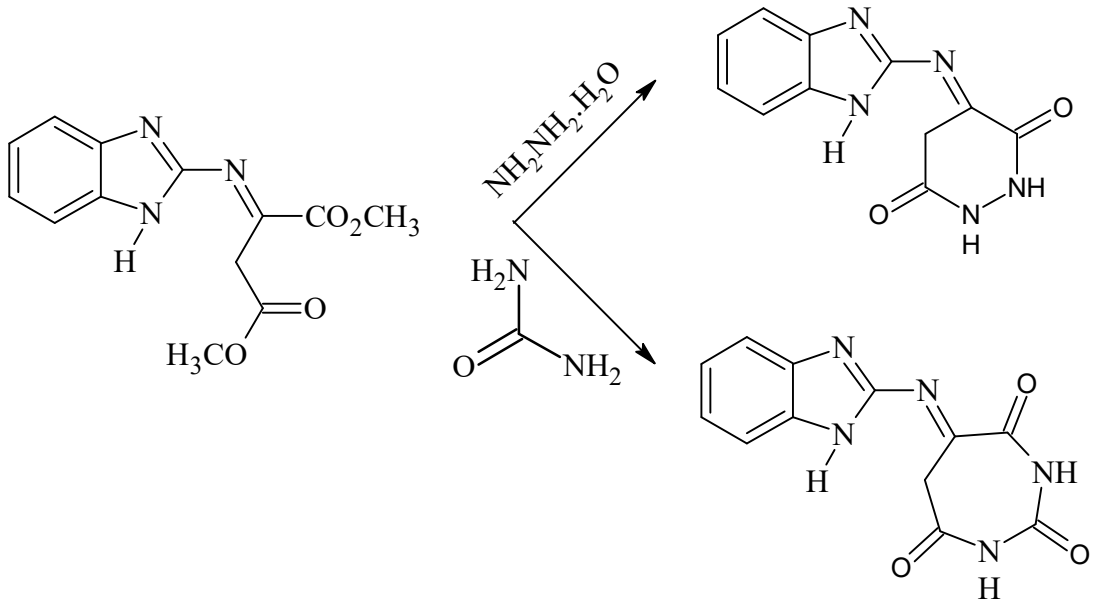


Schéma II.2 : Mécanisme réactionnel de condensation de l'isomère (E)- 2-(1*H*-benzimidazol -2-ylimino) butanedioate de diméthyle par l'hydrazine monohydrate et l'urée

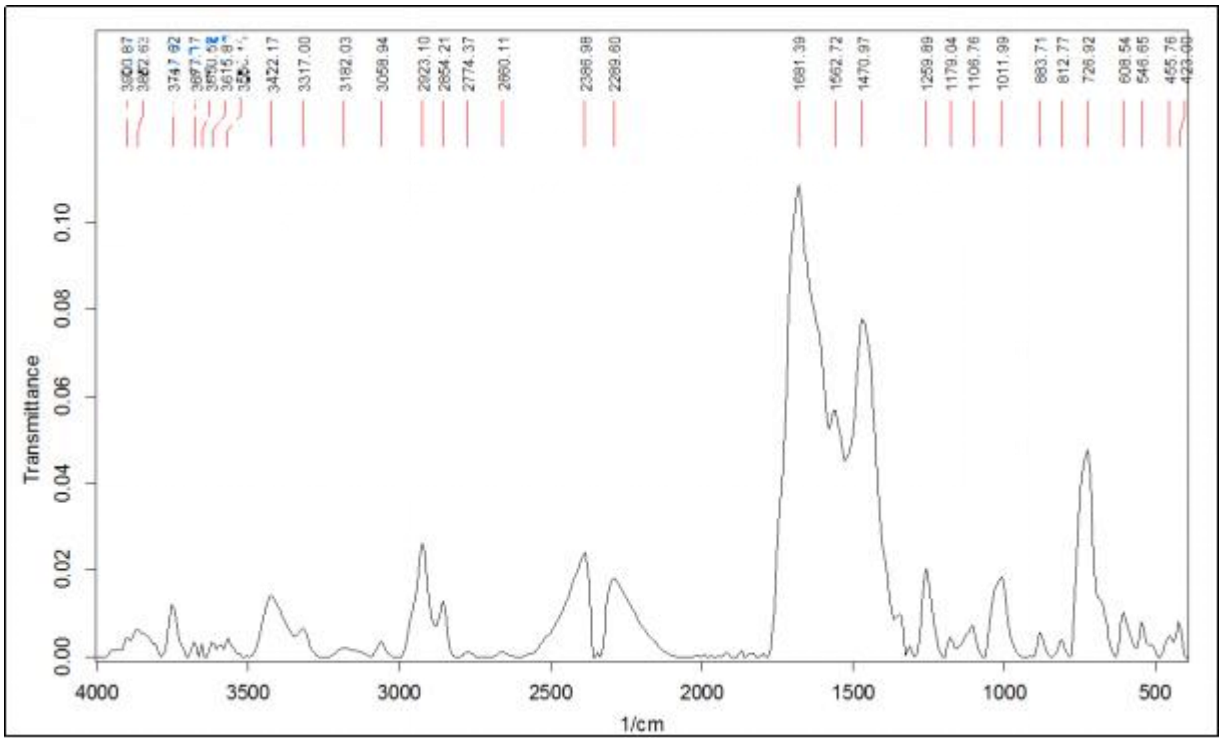


Figure II.4 : Spectre IR de de condensation de l'isomère (E)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle par l'hydrazine.

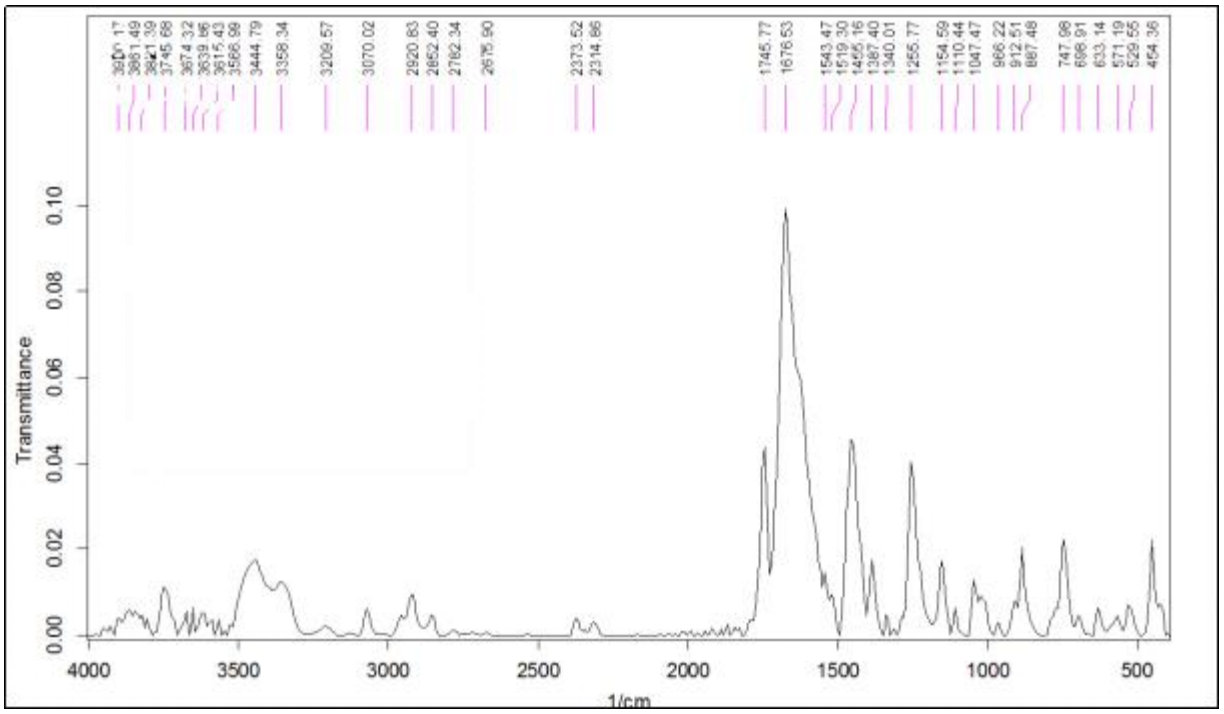


Figure II.5 : Spectre IR de de condensation de l'isomère (E)- 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle par l'urée.

II/2.A partir des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine :

II.2.1. Synthèse de (*E*)- et (*Z*) -2,4-dinitrophényl hydrazonooxalo acétate de diméthyle :

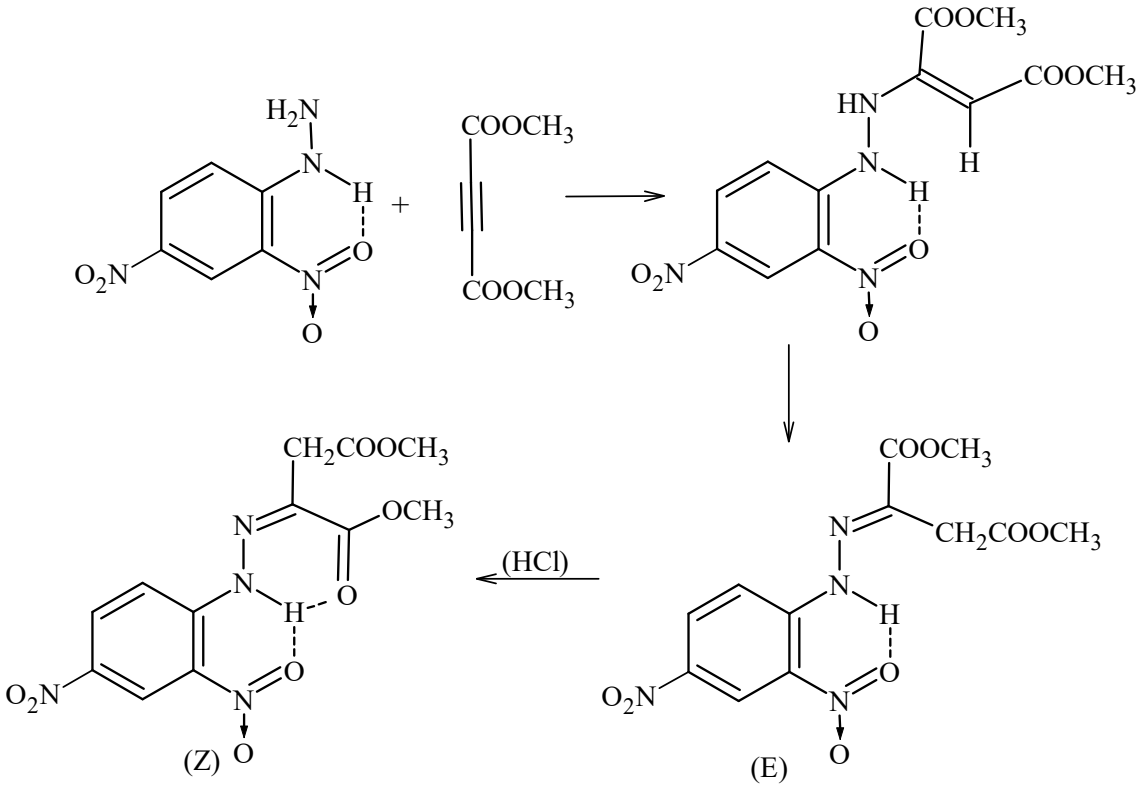


Schéma II.3 : Mécanisme réactionnel de Synthèse de(*E*) et (*Z*)-2,4dinitrophénylhydrazono-oxaloacétate de diméthyles.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Le 2,4-dinitrophéhyl hydrazonooxalo acétates de diéthyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (*E*) et de la forme (*Z*). A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères (*E*). En traitant les isomères (*E*) dans l'alcool correspondant, ou mieux encore dans l'éther, en présence d'acide chlorhydrique concentré ils se transforment facilement en isomères (*Z*) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (*Z*) ne se transforment pas à la forme (*E*). Tous les essais (chauffage pendant plusieurs heures, catalyse basique …), sont restés sans succès.

On peut obtenir l'isomère (*Z*) directement en traitant le mélange réactionnel de départ par une petite quantité d'acide chlorhydrique concentrée.

Le spectre IR montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les groupements esters à 1723 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3204 et 3248 cm^{-1}, celui des groupements NO_2 à 1495 et 1518 cm^{-1}**(Figures II.6 et II.7).**

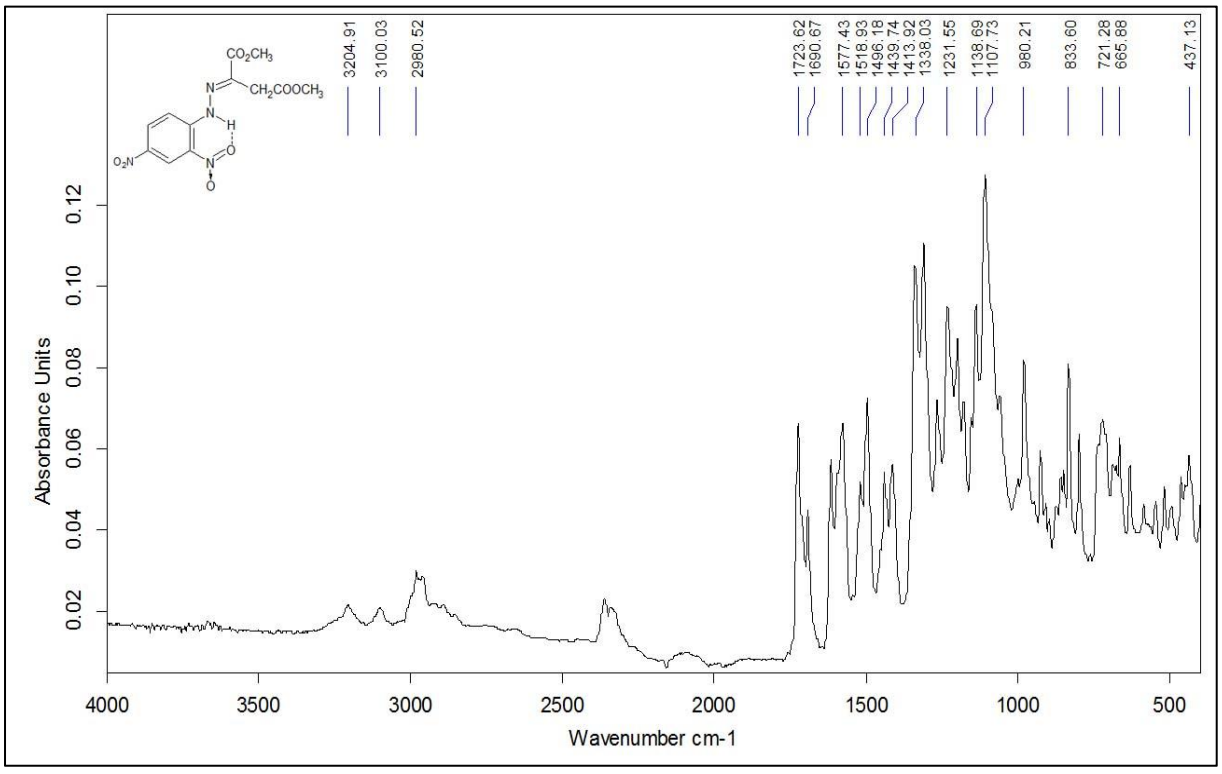


Figure II.6 : Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle

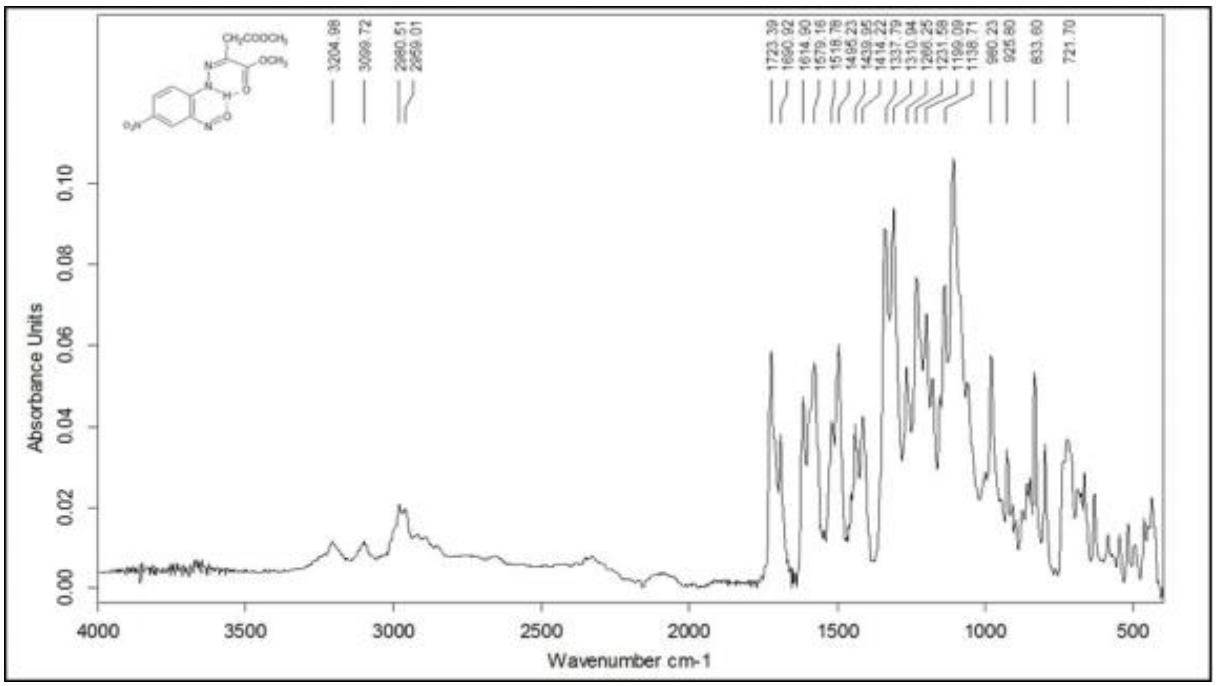


Figure II.7 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

II/2.2.Synthèse de (*E*)- et (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :

De la même façon décrite précédemment ses composés sont préparés d'après un mécanisme d'addition nucléophile mais en utilisant cette fois ci l'ester méthyle de l'acide oxaloacétique.

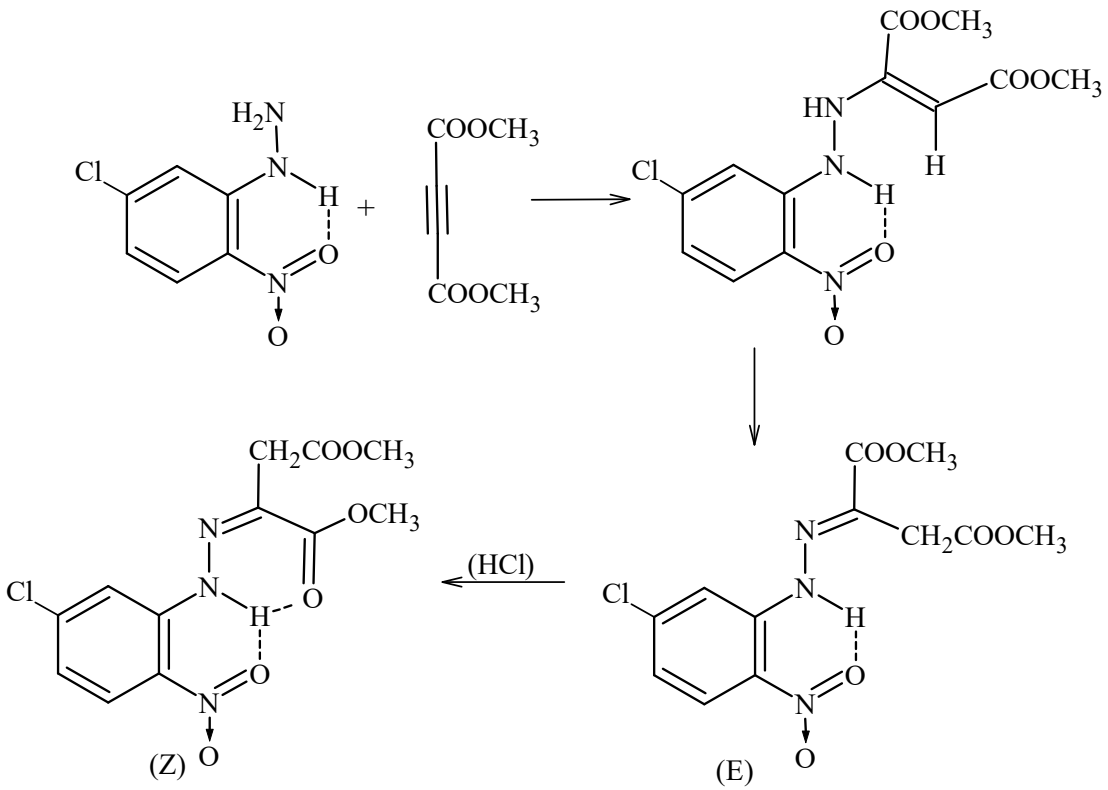


Schéma II.4 : Synthèse de (*E*) et (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diméthyles.

Ces hydrazones (*E*) et (*Z*) se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ^{1}H-RMN. Celui-ci apparait entre 11,34 et 11,36 ppm pour les isomères (*E*). Par contre le signal NH pour les isomères (*Z*) apparait entre 13,96 et 13,97 ppm **(Figures II.8 et Figure II.9)**. Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton NH.

Tous les spectres ^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$, montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,72 et 3,90 ppm (deux singulets), pour les groupements éthoxy ceux-ci se trouvent entre 1,25 et 1,37 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,17 et 4,38 ppm (deux quadruplets). Les groupements méthylènes apparaissent entre 3,61 et 3,80 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour *H*-3 : 8,17-8,20 ppm (un doublet), *H*-4 : 6,98-7,02 ppm (un triplé), *H*-5 : 7,56-7,60 ppm (un triplé) et *H*-6 : 7,95-8,00 ppm (un doublet) **(Figures II.8 et Figure II.9).**

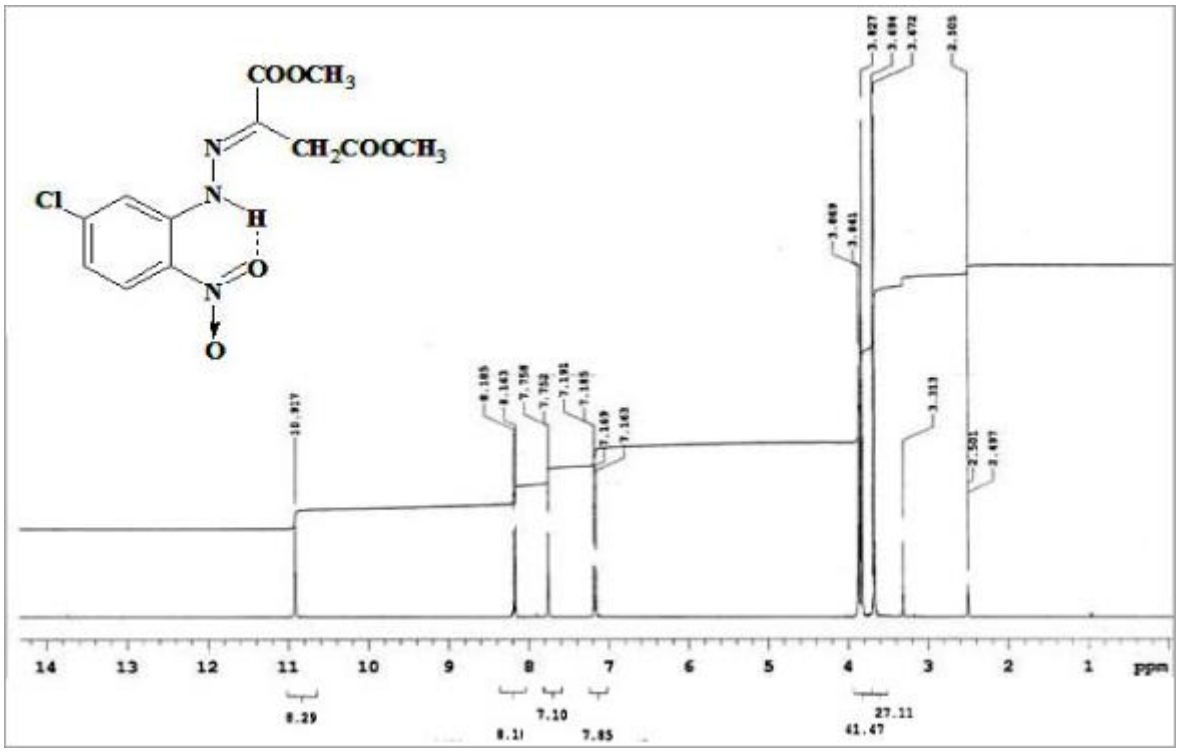


Figure II.8 : Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle**.**

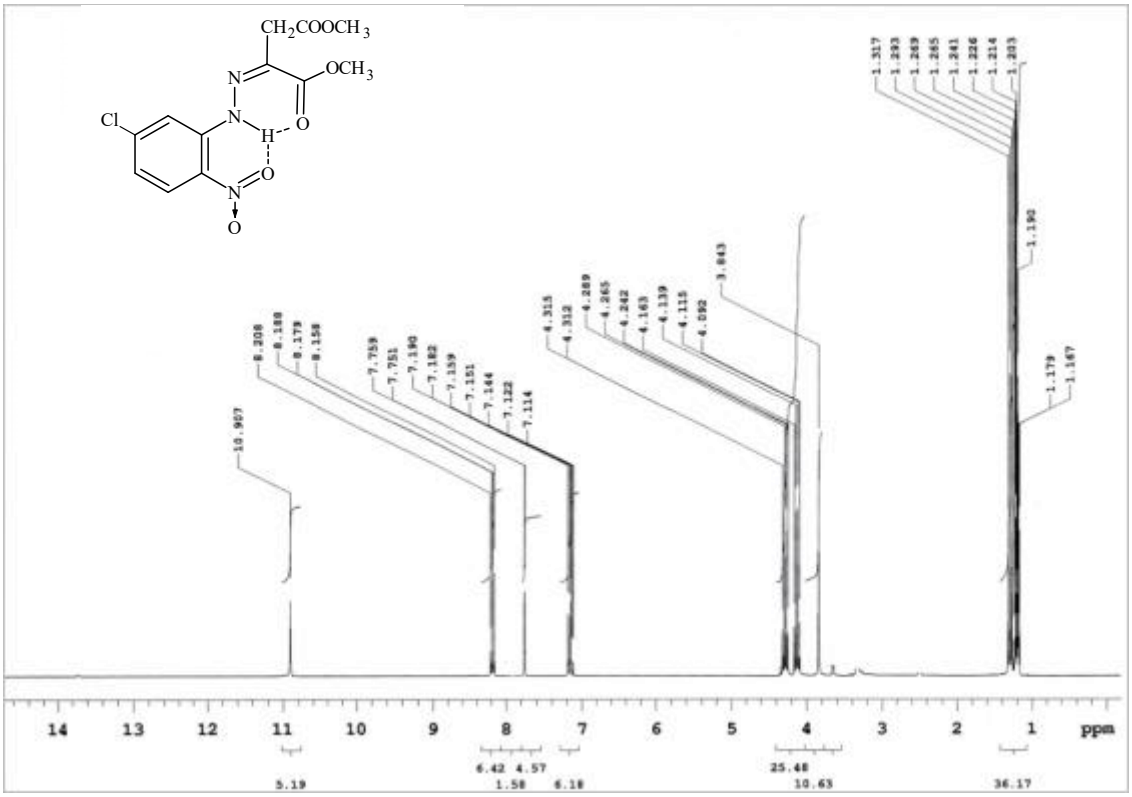


Figure II.9 : Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.

Les spectres ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montrent 12 pics pour l'ester méthylique. Ceux-ci sont situés, entre 32,59 et 62,10 ppm (CH_2), 53,02 et 53,70 ppm (OCH_3), entre 115,62 et 136,74 ppm (C $_{arome}$) ; entre 140,57 et 143,19 ppm (N=C), entre 161,93 et 171,06 ppm (CO_2) **(FigureII.10).**

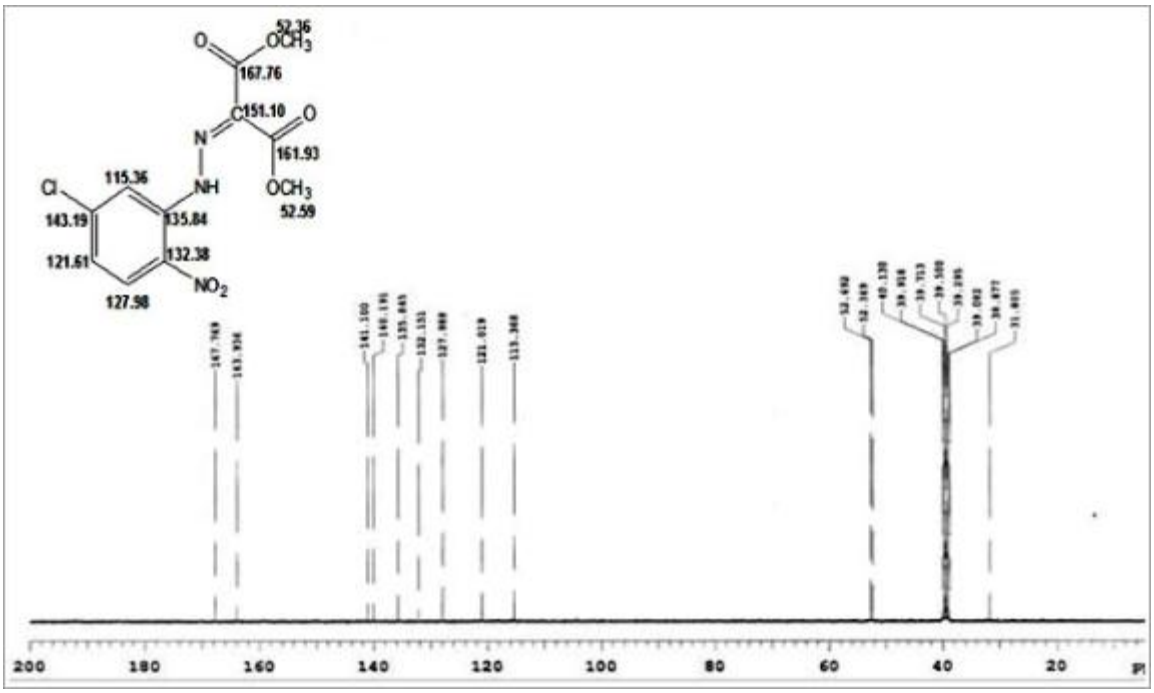


Figure II.10 : Spectre ^{13}C-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.

Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1710 et 1720 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3279 et 3317 cm^{-1} **(Figures II.11).**

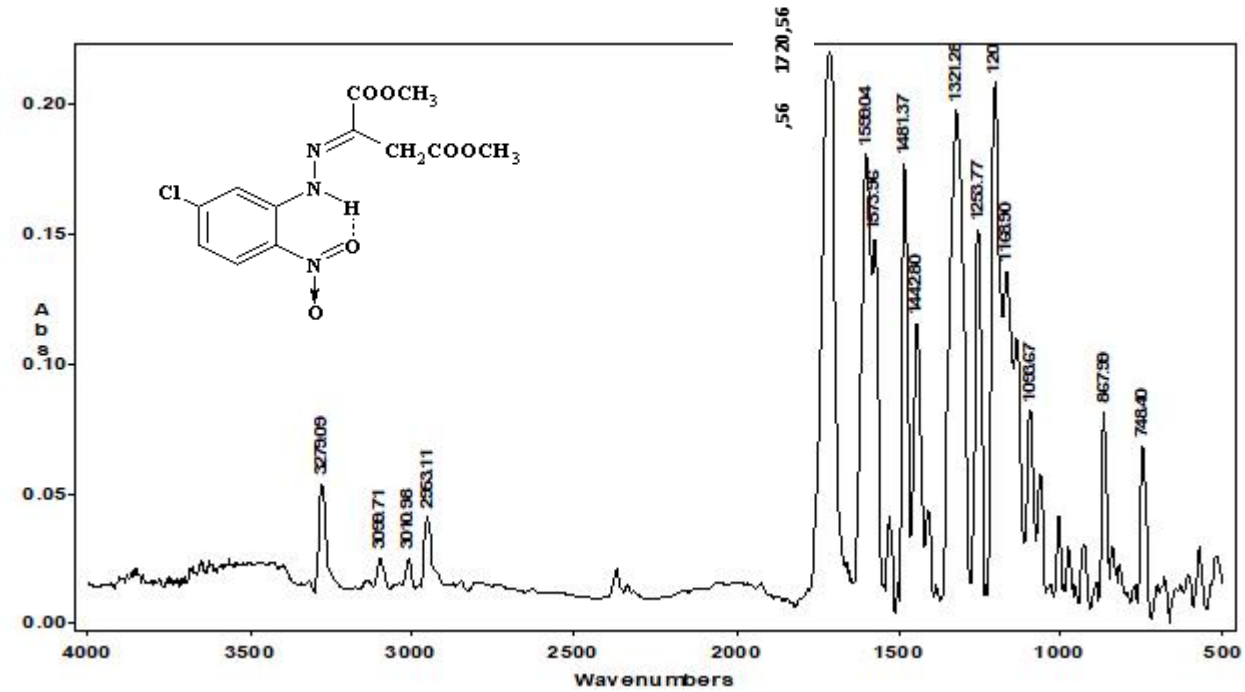


Figure II .11: Spectre IR de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazono oxaloacétate diméthyle.

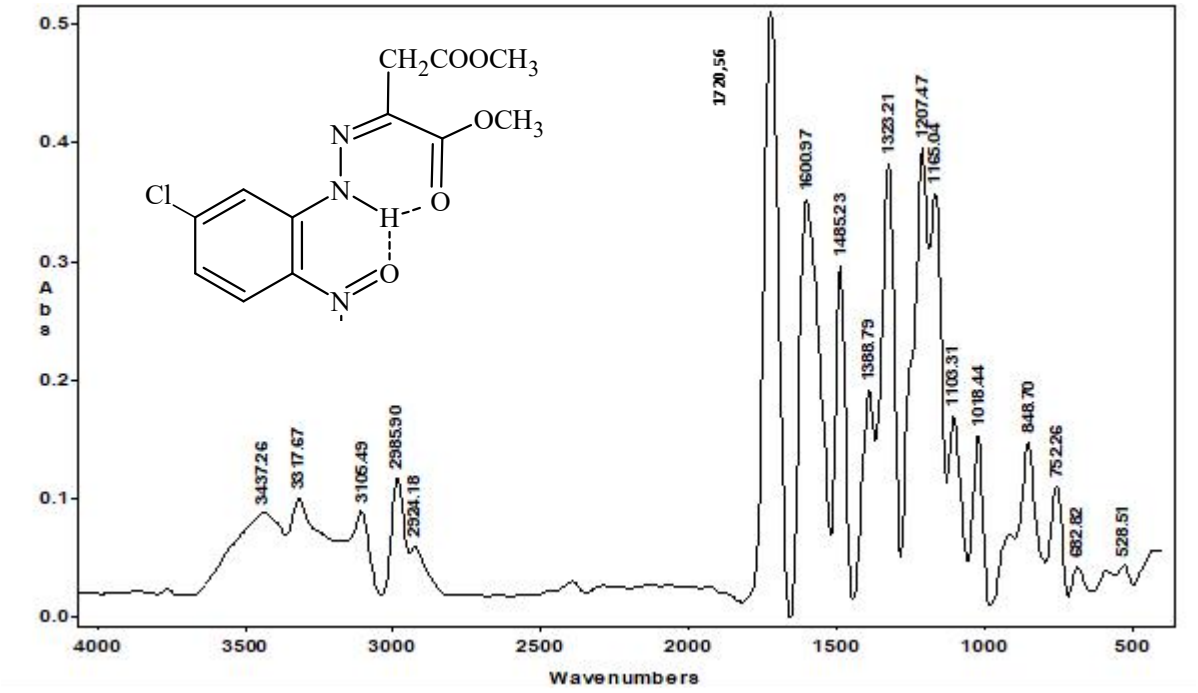


Figure II.12 : Spectre IR de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diméthyle.

Le spectre de masse confirme la structure d'hydrazone synthétisé avec un pic moléculaire de 328. (Figure II.13)

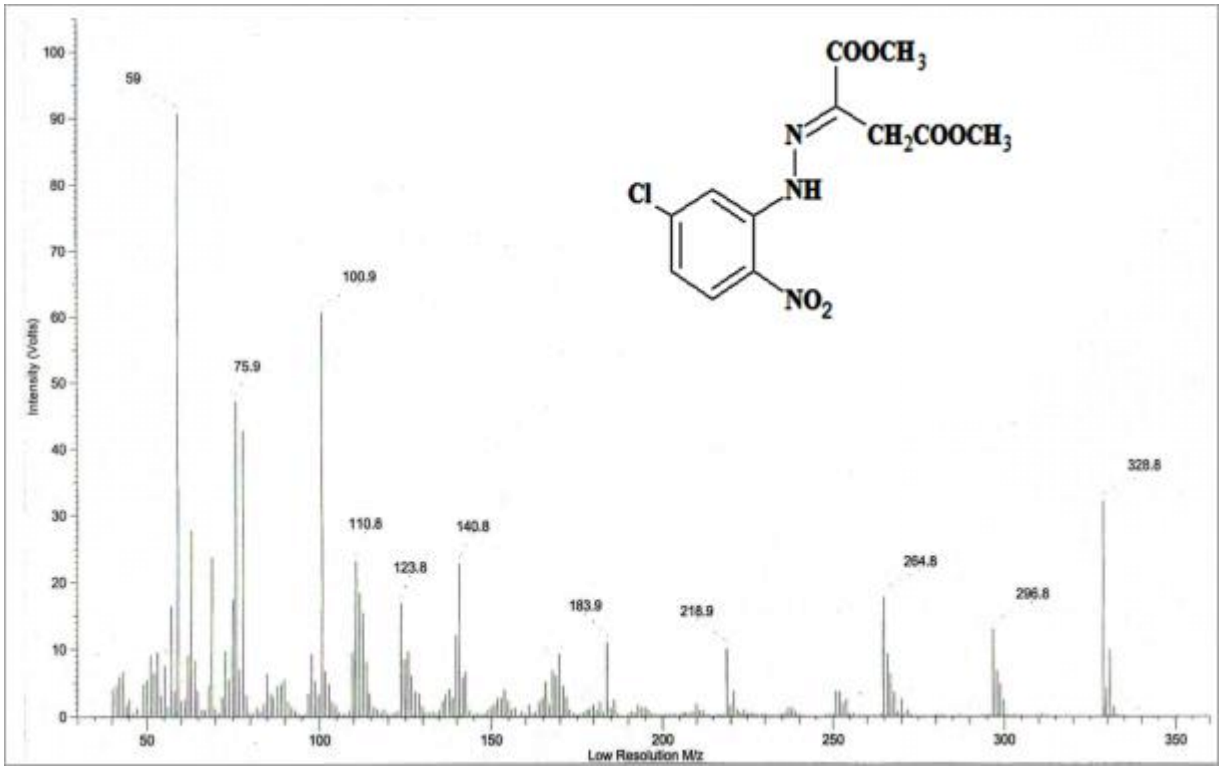


Figure II.13 : Spectre de masse de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.

III/Evaluation de l'activité antibactérienne :

III/1.Les résultats de l'activité antibactérienne :

Sont présenté sur le tableau suivant

		Bactéries			
		staphylocoque aureus ATCC 25323	**Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853**	**escherichia faecalis ATCC 29211**	**escherichia coli ATCC 8739**
Composé **2**	C_1=50mg/ml	-	11	-	-
	C_2=100mg/ml	-	10	-	-
Composé **3**	C_1=50mg/ml	15	16	16	14
	C_2=100mg/ml	15	11	16	11

Tableau III.1 : les zones d'inhibitions en mm des composés 2 et 3 synthétisés à des concentrations de 50 et 100 mg/ml.

D'après les résultats obtenus, on peut dire que le Composé **2** ne montre une activité que contre Pseudomonas aeruginosa. Le Composé **3** montre une inhibition remarquable contre les quatre souches bactériennes testées.

IV/Activité antioxydante :

L'évaluation de l'activité antioxydante des composés synthétiser à révéler que l'hydrazone**1** représente une meilleure activité par rapport aux autres composés avec une valeur de IC50=0,73mg/ml. Les deux produits de de condensation avec l'hydrazine et l'urée ont montrés une valeur de concentrations de 1,66 et 0,93 mg/ml respectivement. Ses valeurs restent toujours plus élevées par rapport au antioxydant de référence (BHT) qui à montrer une valeur de concentration IC50=8.69x10^{-5} mg/ml.

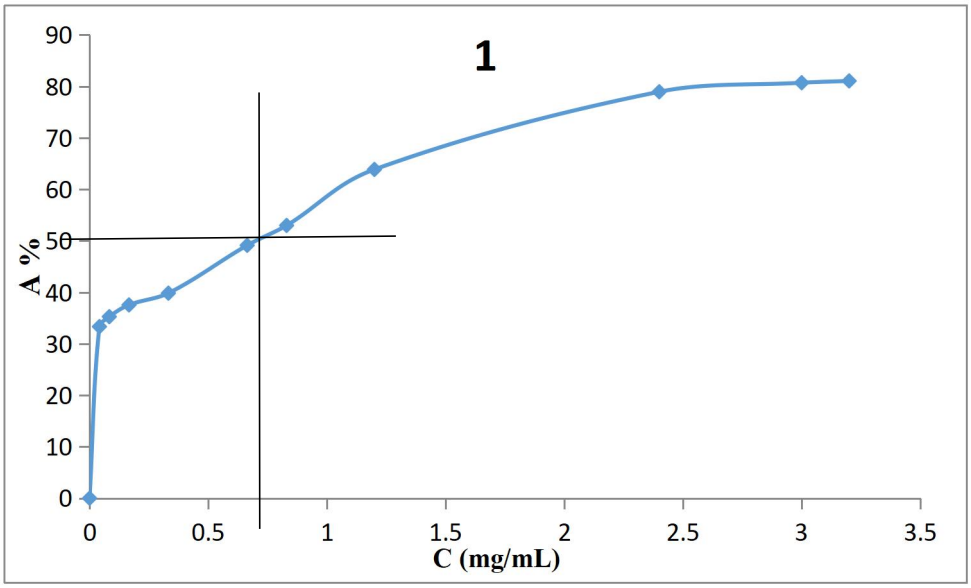


Figure IV.1 : L'activité antioxydant de (*Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) butanedioate de diméthyle .

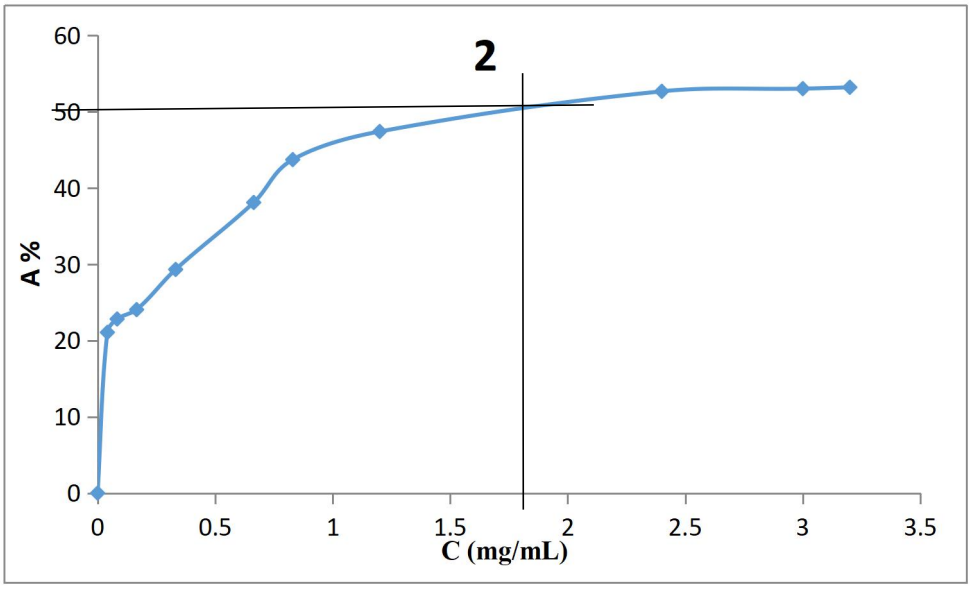


Figure IV.2 : L'activité antioxydant de (*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione .

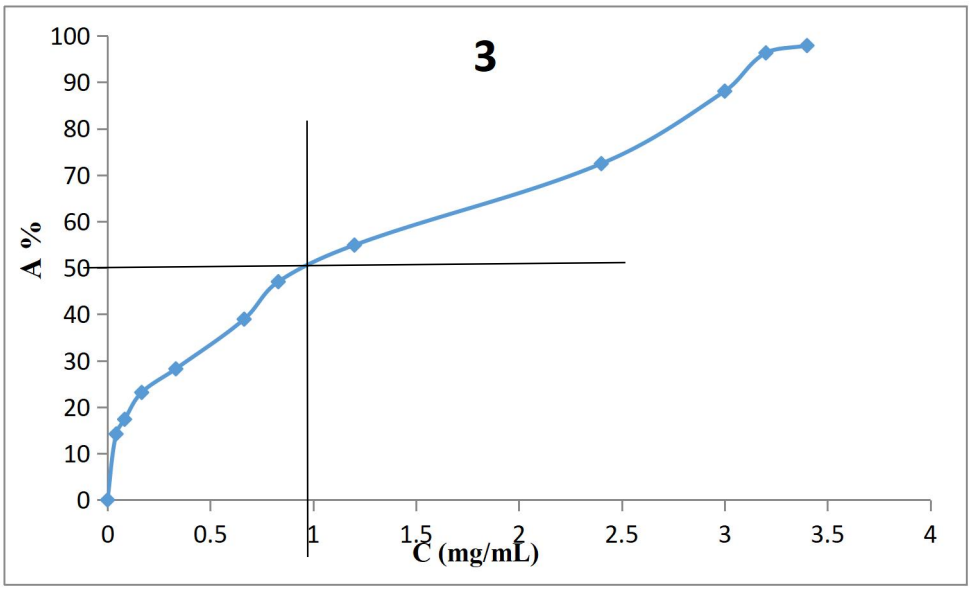


Figure IV.3 : L'activité antioxydant de (*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione .

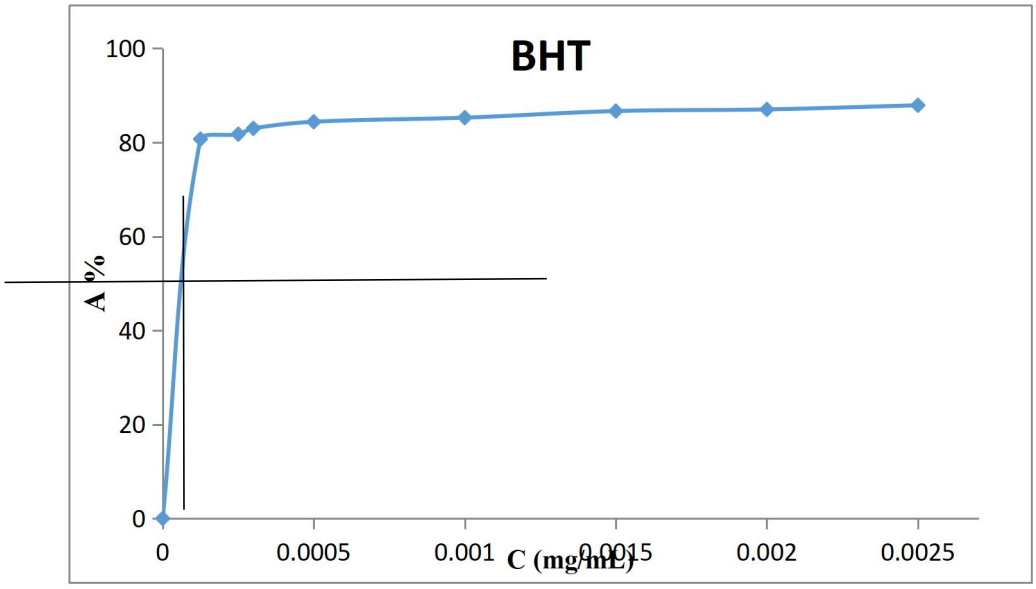


Figure IV.4 : L'activité antioxydant de BHT (la courbe d'étalonnage)

V/ Modélisation QSAR :

V/1.Évaluation de l'activité antimicrobienne des hétérocycles synthétisés en utilisant un modèle QSAR :

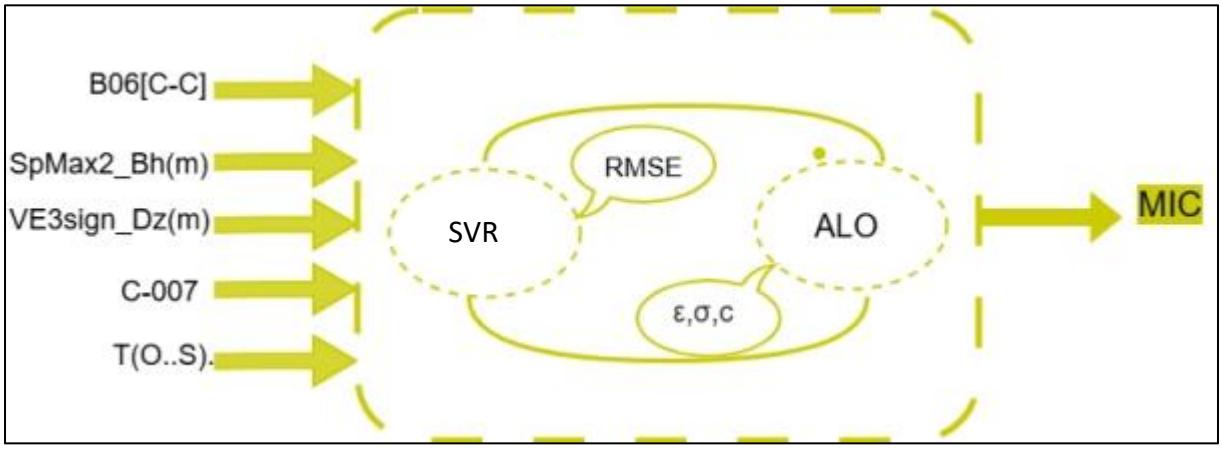


Schéma V.1 : Diagramme de modèle SVR-ALO

V/1.1.Selection de descripteurs :

La méthode **Stepwise** a permis de sélectionner les **cinq descripteurs les plus pertinents**, essentiels à la construction du modèle QSAR : B06[C-C], SpMax2_Bh(m), VE3sign_Dz(m), C-007, T(O..S).

- SpMax2_Bh(m) : est la deuxième plus grande valeur propre de la matrice de Burden pondérée par la masse atomique.
  Ce descripteur topologique reflète la structure moléculaire en tenant compte de la masse des atomes, utile en QSAR/QSPR pour prédire des propriétés chimiques ou biologiques.
- C-007 (CH2X2) : est un fragment centré sur un carbone lié à deux hydrogènes et deux autres atomes (non-hydrogène).
  Il décrit une configuration locale utilisée en QSAR/QSPR pour étudier l'impact des groupes fonctionnels sur les propriétés moléculaires.
- **B06[C-C]** est un descripteur binaire indiquant si une molécule possède au moins une paire d'atomes de carbone séparés par exactement 6 liaisons topologiques.

1 : présence d'au moins une paire C–C à 6 liaisons.

- VE3sign_Dz(m) : est la somme logarithmique des coefficients du dernier vecteur propre de la matrice de Barysz, pondérée par la masse atomique.
  Ce descripteur capture des informations structurelles complexes pondérées par la masse, utile en QSAR/QSPR pour prédire des propriétés chimiques ou biologiques.
- T(O..S) : est la somme des distances topologiques entre tous les atomes d'oxygène et de soufre dans une molécule, reflétant leur proximité globale.
  Ce descripteur est utile en QSAR/QSPR pour étudier les interactions O–S et prédire des propriétés chimiques ou biologiques.

V/1.2.Interprétation mécanistique :

Les cinq descripteurs représentent différentes familles de descripteurs (2D, fragments, matrices pondérées), traduisant diverses caractéristiques structurales et topologiques des molécules. Leur diversité assure une couverture mécanistique équilibrée du phénomène étudié :

Descripteurs	Description	Familles	Références
B06[C-C]	Présence ou absence d'une liaison C–C à une distance topologique de 6	Paires d'atomes à distance topologique 2D	[65]
SpMax2_Bh(m)	Deuxième plus grande valeur propre de la matrice de Burden pondérée par la masse	Valeurs propres de Burden	[65]
VE3sign_Dz(m)	Somme des coefficients logarithmiques du dernier vecteur propre de la matrice de	Descripteurs basés sur matrices 2D	[65]

	Barysz pondérée par la masse.		
C-007	Fragment atomique de type CH_2X_2	Fragments centrés sur atomes	[65]
T(O..S)	Somme des distances topologiques entre les atomes Oxygène et Soufre	Paires d'atomes à distance topologique 2D	[65]

Tableau V.1 : les Descripteurs sélectionnés.

N°	B06[C-C]	SpMax2_Bh(m)	VE3sign_Dz(m)	C-007	T(O..S)
1	-2.6992	-0.5204	-0.3501	-0.2195	-0.2562
2	0.3705	0.2343	0.1804	-0.2195	-0.2562
3	0.3705	-0.0335	-1.3114	-0.2195	-0.2562
4	0.3705	0.1052	0.7046	-0.2195	-0.2562
5	0.3705	-0.3693	1.0158	-0.2195	-0.2562
6	0.3705	1.3254	-1.3018	-0.2195	-0.2562
7	0.3705	0.5776	-2.0586	-0.2195	-0.2562
8	-2.6992	-0.7715	-0.6291	-0.2195	-0.2562
9	0.3705	0.3364	0.4931	-0.2195	-0.2562
10	0.3705	2.0232	-0.1447	-0.2195	1.2296
11	-2.6992	-0.9133	0.5310	2.9636	-0.2562
12	0.3705	0.5538	0.4580	-0.2195	-0.2562
13	0.3705	-0.2422	0.3161	-0.2195	-0.2562
14	0.3705	0.5581	-2.8320	-0.2195	-0.2562
15	0.3705	0.3504	1.0026	-0.2195	-0.2562

Tableau V.2 : tableau de descripteurs de quelques molécules.

V/1.3.Interprétation statistique :

- corrélation :

Le diagramme de corrélation met en évidence des relations majoritairement faibles à modérées entre les descripteurs utilisés. La plupart des cases affichent des teintes claires, traduisant des coefficients de corrélation relativement bas. Cette faible redondance entre les variables signifie que chaque descripteur apporte une information distincte et complémentaire

au modèle. L'absence de zones fortement colorées confirme que le modèle ne souffre pas de multi colinéarité, ce qui renforce la robustesse de l'analyse.

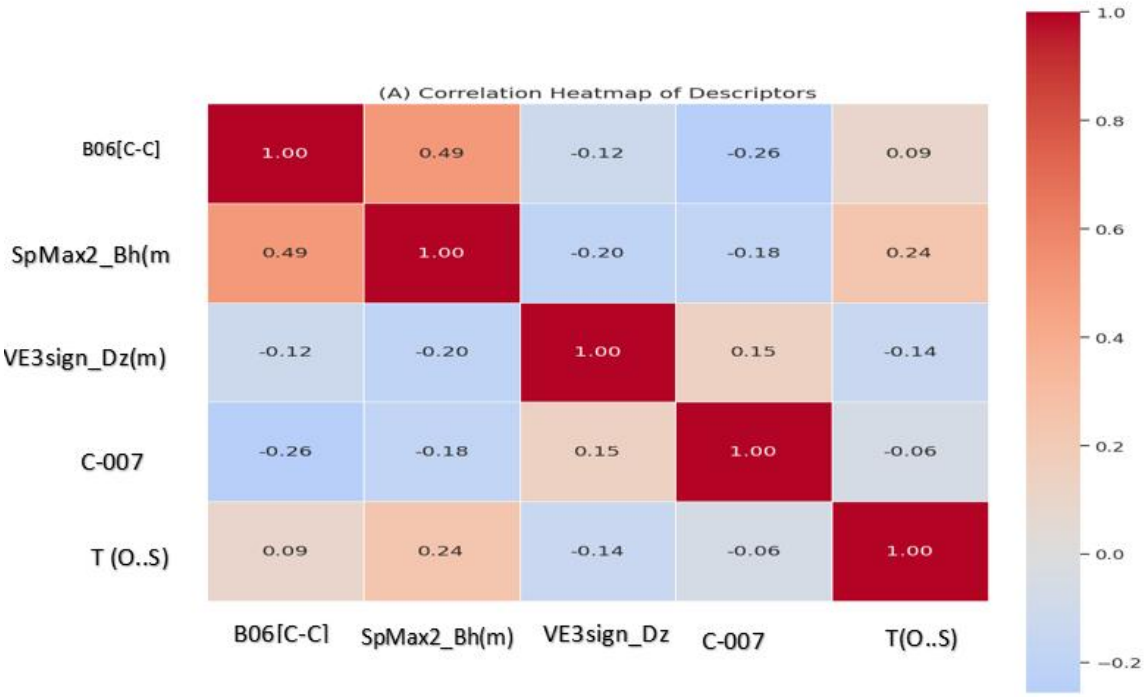


Figure V.1 : carte thermique de corrélation des descripteurs

- Importance relative :

L'analyse de l'importance relative met en évidence le poids de chaque descripteur dans la prédiction. Le descripteur C-007 (CH2X2) domine avec 41.06 %, suivi de VE3sign_Dz(m) avec 28.88 %, se démarquent nettement avec une importance relative cumulative de près de 70 %, ce qui en fait les contributeurs majeurs à la prédiction de l'activité.

À l'inverse, B06[C-C] et SpMax2_Bh(m) présentent des valeurs négatives (–19.89 % et – 10.11 %), traduisant un effet opposé mais significatif. En considérant les valeurs absolues, tous les descripteurs contribuent à la prédiction, même si T(O..S) reste marginal (0.06 %).

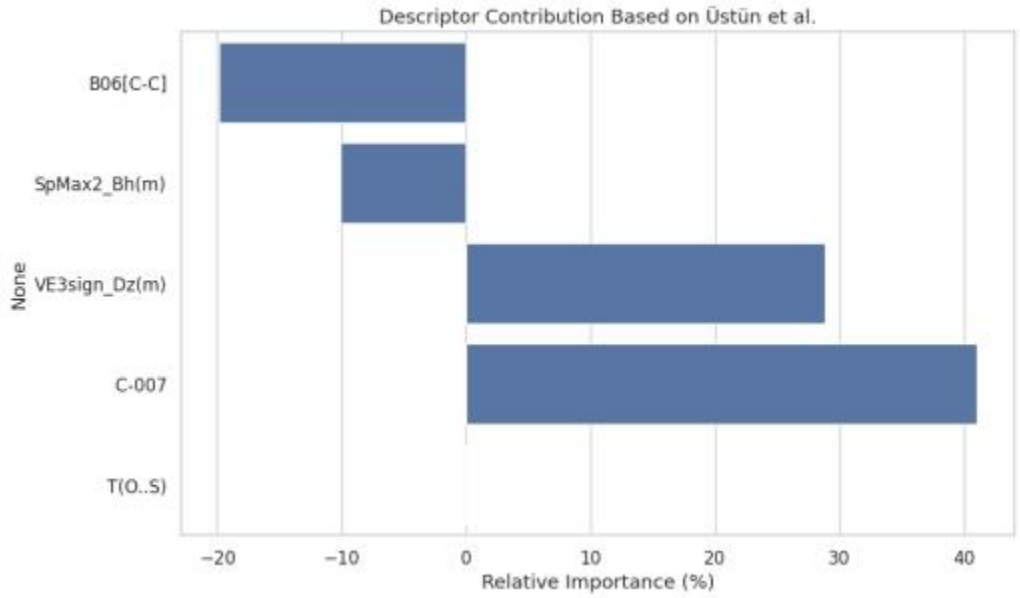


Figure V.2 : Diagramme d'importance relative.

Le modèle relie une propriété chimique ou biologique (non précisée) à des descripteurs moléculaires, révélant l'importance de certains motifs structuraux et propriétés électroniques. L'objectif est d'optimiser cette propriété via une compréhension fine des contributions moléculaires. Le modèle suggère que la propriété chimique ou biologique étudiée est fortement dépendante de l'équilibre entre des caractéristiques structurelles précises et des propriétés électroniques/topologiques. Il semble y avoir une exigence stricte pour la présence de certains motifs carbonés ou groupes fonctionnels (C-007), qui agissent comme des éléments clés ou des pharmacophores. Parallèlement, la distribution des électrons de valence et la forme de la molécule (VEssign_Dz(m)) sont également très importantes, probablement pour des interactions spécifiques avec une cible ou pour optimiser les propriétés physico-chimiques. En revanche, la complexité excessive du squelette carboné (B06[C-C]) et certaines caractéristiques de taille/masse/forme générale (SpMax2_Bh(m)) sont délétères, suggérant des contraintes stériques, un mauvais ajustement, ou une biodisponibilité réduite. Pour optimiser la propriété étudiée, il faudrait concevoir des molécules qui maximisent les contributions de C-007 et VEssign_Dz(m), tout en minimisant les caractéristiques représentées par B06[C-C] et SpMax2_Bh(m).

V/2. Développement Du Model ALO-SVR :

Le modèle QSAR a été développé en combinant la Régression par Vecteurs de Support (SVR) avec l'optimiseur ALO (Ant Lion Optimizer), un algorithme métaheuristique inspiré du comportement de chasse des fourmis-lions. Cette approche permet une optimisation efficace

et rapide des paramètres du SVR (C, gamma, epsilon), offrant des performances optimales dès la première exécution.

V/2.1Paramètres optimaux du modèle :

- C, gamma, epsilon (optimisés par ALO)

C	γ	ε
200	1	0.009

Tableau V.3 : Les paramètres obtenu par le modèle.

Les résultats obtenus montrent un très bon ajustement entre les valeurs expérimentales et prédites :

- Ensemble d'entraînement :
  - $R^2 = 0.9534$, RMSE = 0.1802, MAE = 0.0914
- Ensemble de test :
  - $R^2 = 0.9396$, RMSE = 0.2755, MAE = 0.1179

V/2.2.Validation global :

- $R0^2$: 0.9993223208178017
- $R0'^2$: 0.9993220631686726
- Q^2 : 0.9496815605371293
- $\bar{r}m^2$: 0.9499359191099644
- Δrm^2 : 0.00025435857283517826
- RMSE : 0.2036187178621701
- SD : 0.9077246235804747
- MAE : 0.09686792352141994

De plus, le coefficient $Q^2 = 0.8911$ et la corrélation de Pearson de 0.9743 confirment la capacité du modèle à bien généraliser sur des données non vues. Ces indicateurs témoignent de la fiabilité et de la solidité du modèle ALO-SVR pour prédire l'activité biologique des composés étudiés.

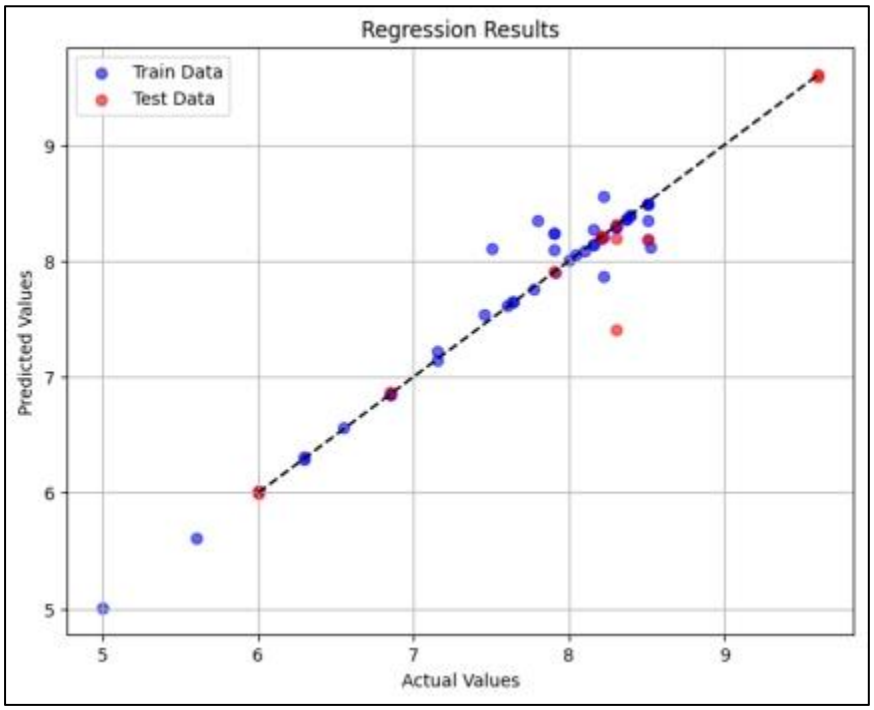


Figure V.3 : résultats de régression.

V/2.3.Critère de validation :

- Validation interne :

Les résultats obtenus pour l'ensemble d'apprentissage montrent une excellente qualité de l'ajustement avec $R^2 = 0.9534$, un RMSE = 0.1802 et un MAE = 0.0914, ce qui indique que le modèle est bien entraîné et stable. La validation croisée (Leave-One-Out) confirme la consistance interne du modèle.

- Validation externe :

Pour l'ensemble de test (non utilisé lors de l'entraînement), les performances sont également élevées avec $R^2 = 0.9396$, RMSE = 0.2755, MAE = 0.1179 et $Q^2 = 0.8911$. Le coefficient de corrélation de Pearson (0.9743) confirme une très bonne capacité prédictive sur de nouvelles molécules.

Ces résultats indiquent que le modèle ALO-SVR est statistiquement robuste, bien généralisé et exempt d'overfitting.

V/2.4.Domaine d'applicabilité :

- William plot :

Le William plot est utilisé pour évaluer le domaine d'applicabilité du modèle en identifiant les composés influents (avec un leverage élevé) et les valeurs aberrantes (outliers).

Dans notre cas, la majorité des composés se situent à l'intérieur du domaine défini par le seuil de leverage (h *), ce qui indique une bonne fiabilité des prédictions pour l'ensemble de données.

Dans notre étude, 93,8 % des composés se trouvent à l'intérieur du domaine défini par le seuil critique de leverage (h*), ce qui témoigne de la fiabilité globale du modèle.

Toutefois, quatre molécules ont été identifiées hors du domaine d'applicabilité :

- 3 points aberrants de structure (high leverage) 4.7% et un point aberrant de résidu 1.5%.

Ces écarts peuvent s'expliquer par des caractéristiques structurales spécifiques ou des propriétés distinctes par rapport au reste de l'ensemble.

Malgré cela, leur faible proportion confirme que le modèle présente un domaine d'applicabilité large et stable et pertinent pour les données étudiées.

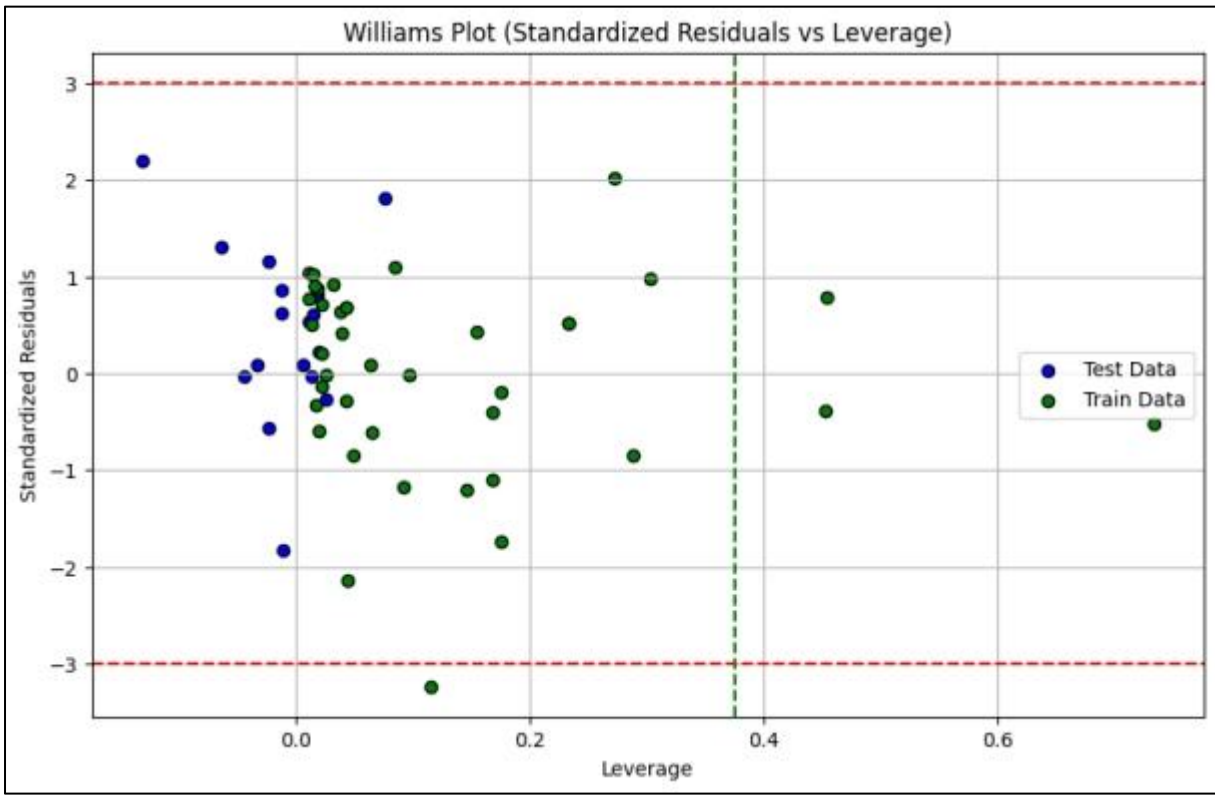


Figure V.4 : williams plot.

VI/Prédiction de l'activité antimicrobienne des nouvelles molécules :

Pour évaluer la capacité du modèle ALO-SVR à prédire l'activité de nouvelles structures, deux molécules de type benzimidazole ont été soumises au modèle développé. Les descripteurs correspondants ont été normalisés puis introduits dans le modèle pour obtenir leurs valeurs prédites de pMIC. Les résultats obtenus sont les suivants :

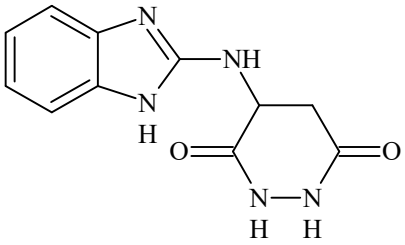
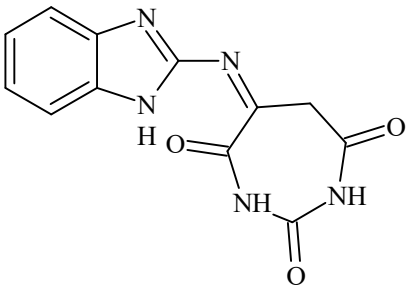
N°	Nom	Structure
2	(*Z*)-4-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione	
3	(*Z*)-5-(1*H*-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione	

Tableau VI .1 : Structure de deux molécules synthétisées

- Molécule 2 : pMIC = 7.657
- Molécule 3 : pMIC = 7.650

En appliquant la formule MIC = 10^ (9 - pMIC), on obtient :

- Molécule 2 : MIC= 21.99 µg/ml
- Molécule 3 : MIC =22.37µg/ml

Ces valeurs indiquent une activité antimicrobienne notable contre Staphylococcus aureus, suggérant que ces structures possèdent un bon potentiel en tant qu'agents thérapeutiques.

CONCLUSION GENERALE

En conclusion, ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre de l'étude des composés hétérocycliques azotés et de leur impact dans le domaine pharmaceutique théoriquement et pratiquement. Il met en évidence l'importance croissante des stratégies de synthèse et d'hémisynthèse, intégrant des approches innovantes et durables, pour la synthése de molécules bioactives. L'hydro-distillation du cumin velu (Ammodaucus leucotrichus) a permis d'obtenir une huile essentielle qui ; par modification chimique par l'hydrazine monohydrate ; a conduit à la formation d'un hydrazone.

Des nouvelles hydrazones ont été synthétisés par condensation de l'acétyléne dicarboxylate de diméthyle avec d'une part le 2-aminobenzimidazole, et d'autre part avec les dérivés chloré et nitré de 2-nitrophénylhydrazine.

Les premiers hydrazones ont été condensés avec l'hydrazine monohydrate et l'urée est ont donnée des produits d'après une première caractérisation par IR des nouveaux dérivés de (Z)-4-(1H-benzimidazol-2-ylimino) tetrahydropyridazine-3,6-dione et (*Z*)-5-(1H-benzimidazol-2-ylimino)-1,3-diazepane-2,4,7-trione .

Ses produits de cyclisations ont été soumis à des test antibactérien et antioxydant afin d'évaluer leurs pouvoir d'inhibition. Les tests réalisés ont montré des bons résultats surtout pour le produit condensé avec l'urée.

Tous les hydrazones synthétisés ont été caractérisés par les différentes méthodes d'analyses spectroscopiques qui ont confirmé les structures proposées.

La modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), associée à des techniques avancées d'intelligence artificielle, a permis de prédire l'activité biologique des composés. Le modèle développé a montré une performance remarquable, validée par un coefficient de détermination R^2 de 0.94 et une faible erreur quadratique moyenne (RMSE) de 0.2. Ces résultats ouvrent la voie à de futures applications dans la conception de médicaments, en particulier dans la lutte contre des infections, des maladies dégénératives, et potentiellement contre le cancer.

Ainsi, ce travail ouvre des perspectives prometteuses tant sur le plan théorique qu'expérimental, offrant des applications potentielles dans le développement de nouveaux médicaments et produits à fort impact biologique.

REFERENCES BIBIOGRAPHIQUE

[1] Dupont, J. (2019). *Les procédés chimiques de fabrication et leurs applications en pharmacie*. Éditions Chimiques, 45-67.

[2] Bernard, P. (2020). *Les procédés de l'hémisynthèse et leur évolution*. Revue de Chimie Moderne, 15(2), 88-101.

[3] Durand, A. (2018). *L'impact de l'hémisynthèse sur la chimie moderne et la santé*. Revue des Sciences Chimiques, 12(3), 145-160.

[4] Lemoine, J. (2017). *Synthèses et applications des taxanes dans la lutte contre le cancer*. Revue de Chimie Pharmaceutique, 22(4), 234-250.

[5]Boudjellal, A. (2016). *Flore du Maghreb: Plantes endémiques et médicinales*. Éditions du Sahara, 45-61. ISBN 978-1-234-56789.

[6]Haddad, A. (2019). *Compositions chimiques des huiles essentielles de plantes méditerranéennes*. Revue de Chimie Naturelle, 34(2), 120-135.

[7}Kaddour, M. (2018). *Propriétés bioactives et apports nutritionnels des plantes médicinales du Maghreb*. Éditions Médicinales, 102-115. ISBN 978-1-234-56789.

[8] Mehri, A. (2020). *Propriétés antioxydantes des extraits et huiles essentielles de plantes méditerranéennes*. Revue de Chimie et Pharmacologie, 45(3), 256-269.

[9] Chabane, M. (2021). *Propriétés antimicrobiennes des extraits de plantes du Maghreb: Applications en santé publique*. Journal des Sciences Médicales, 32(4), 400-415.

[10] Zerrouk, H. (2019). *Études anticancéreuses des extraits de plantes méditerranéennes et de leurs huiles essentielles*. Revue de Recherche en Oncologie, 28(2), 178-190.

[11] PubMed. (2021). *Efficacité des extraits de plantes contre les troubles gastro-intestinaux et diarrhéiques*.

[12] Belkacem, S. (2020). *Effets pharmacologiques des plantes du Maghreb: Propriétés anti-inflammatoires et antihypertensives*. Journal des Sciences Phytothérapeutiques, 44(1), 67-80.

[13] El-Baz, M. (2019). *Plantes médicinales et usages traditionnels au Maghreb: Application en santé publique*. Éditions Médicinales du Sahara, 120-135. ISBN 978-1-234-56789.

[14] Chaker, A. (2019). *Plantes médicinales et leurs précautions d'utilisation au Maghreb*. Journal des Sciences Naturelles, 41(3), 112-125.

[15] Martin, P. (2018). *Les processus biologiques du sol et leur impact sur l'agriculture durable*. Revue des Sciences Agronomiques, 45(2), 210-225.

[16] O.BOUDEN, Y.GUERRAICHE ; Université MILA ; Etude des activités biologiques d'une plante médicinale ; 2019/2020.

[17] T. Essodolom ; Recherche de molécules bioactives d'origine microbienne : caractérisation biochimique et moléculaire des souches de bactéries isolées du Soumbala, du Bikalga et de

certains yaourts consommés au Burkina Faso, productrices de bactériocines ; 2016 ; page 26.
[18] Truong-Meyer, X. (2023). *Modélisation en génie des procédés*. Article publié le 15 février 2023.
[19] Dupont, J. (2020). *Les bases du QSAR en chimie médicinale*. Revue de Chimie Médicale, 18(2), 55-72.
[20] Lemoine, J. (2018). *Modélisation des activités biochimiques et leur prédiction*. Revue des Sciences Biochimiques, 23(4), 234-247.
[21] Lemoine, J. (2019). *Les descripteurs moléculaires et leur application dans la modélisation QSAR*. Revue de Chimie Médicale, 12(3), 120-135.
[22] Lemoine, J. (2021). *Les descripteurs moléculaires et leur rôle dans la conception de médicaments*. Revue de Chimie Médicale, 22(2), 145-160.
[23] Dupont, J. (2020). *Les descripteurs moléculaires dans les modèles QSAR et QSPR*. Revue de Chimie Théorique, 25(3), 101-115.
[24] Lemoine, J. (2019). *Descripteurs moléculaires et leur rôle dans la modélisation QSAR/QSPR*. Revue de Chimie Théorique et Computationnelle, 18(2), 134-148.
[25] Durand, A. (2021). *Descripteurs thermodynamiques dans la modélisation chimique*. Revue de Chimie et Physique, 29(4), 201-214.
[26] Lemoine, J. (2020). *Les descripteurs constitutionnels et leur rôle dans la modélisation chimique*. Revue de Chimie Théorique, 22(3), 101-115.
[27] Lemoine, J. (2018). *Descripteurs topologiques et leur application dans la modélisation QSAR/QSPR*. Revue de Chimie Computationnelle, 21(2), 140-155.
[28] Lemoine, J. (2020). *Les descripteurs électroniques dans la modélisation chimique*. Revue de Chimie Théorique et Computationnelle, 25(1), 88-102.
[29] Lemoine, J. (2019). *Descripteurs géométriques et leur rôle dans la modélisation moléculaire*. Revue de Chimie Computationnelle, 24(3), 120-135.
[30] Lemoine, J. (2020). *Classification et utilisation des descripteurs moléculaires dans la modélisation chimique*. Revue de Chimie Théorique, 23(5), 99-112.
[31] Lemoine, J. (2021). *Méthodes statistiques et algorithmiques pour la sélection des descripteurs dans la modélisation QSAR*. Revue de Chimie Théorique, 25(3), 201-215.
[32] Lemoine, J. (2021). *Méthodes de sélection des descripteurs en modélisation QSAR : Approches objectives et subjectives*. Revue de Chimie Appliquée, 26(4), 150-162
[33] Lemoine, J. (2022). *Applications de l'intelligence artificielle dans la modélisation QSAR*. Revue de Chimie Médicale, 29(2), 85-98.
[34] Lemoine, J. (2022). *Apprentissage automatique et modélisation QSAR : Applications et défis*. Revue de Chimie Théorique, 30(1), 45-58.
[35] Lemoine, J. (2021). *Les machines à vecteurs de support (SVM) dans la modélisation QSAR*. Revue de Chimie Théorique, 26(3), 110-124.
[36] Lemoine, J. (2021). *Les types de classificateurs SVM et leurs applications en QSAR*. Revue de Chimie et Informatique, 27(2), 98-11.
[37] Lemoine, J. (2021). *Les SVM non linéaires et leur utilisation en modélisation QSAR*. Revue de Chimie et Informatique, 27(3), 134-147.
[38] Lemoine, J. (2021). *Régression à vecteurs de support linéaire et ses applications en QSAR*.

Revue de Chimie Théorique, 28(4), 102-115
[39] Lemoine, J. (2021). *Critères de validation des modèles QSAR : Évaluation et performance*. Revue de Chimie Théorique, 29(2), 130-145.
[40] Lemoine, J. (2021). *Avantages des modèles QSAR dans les domaines de la chimie, pharmacologie et toxicologie*. Revue de Chimie Médicale, 30(3), 115-128.
[41] Lemoine, J. (2021). *L'efficacité des modèles QSAR dans la découverte de médicaments*. Revue de Chimie Médicale, 32(1), 75-90.
[42] Lemoine, J. (2021). *Rentabilité et avantages de la modélisation QSAR dans le développement de médicaments*. Revue de Chimie et Pharmacologie, 33(2), 125-140.
[43] Lemoine, J. (2022). *Pouvoir prédictif des modèles QSAR dans le développement de nouveaux composés*. Revue de Chimie Théorique, 31(1), 90-104.
[44] Lemoine, J. (2022). *Criblage à haut débit et modélisation QSAR dans la découverte de nouveaux médicaments*. Revue de Chimie Pharmaceutique, 35(2), 150-165.
[45] Lemoine, J. (2021). *Réduction de l'expérimentation animale grâce à la modélisation QSAR dans l'évaluation de la sécurité chimique*. Revue de Chimie Médicale et Toxicologie, 30(3), 170-185.
[46] Lemoine, J. (2021). *Adaptabilité et flexibilité des modèles QSAR dans divers domaines d'application*. Revue de Chimie Théorique, 28(4), 140-155.
[47] Lemoine, J. (2021). *Modèles QSAR : Outil indispensable pour la découverte de médicaments et l'évaluation des risques chimiques*. Revue de Chimie Théorique, 30(3), 200-215.
[48] Lemoine, J. (2020). *Synthèse d'hétérocycles par condensation en chimie organique*. Revue de Chimie Organique, 22(4), 190-205.
[49] Lemoine, J. (2020). *La condensation de Paal-Knorr : Applications et mécanismes en chimie organique*. Revue de Chimie Organique, 24(2), 110-123.
[50] Dorokhov, A. (2022). Synthesis of functionalized heterocyclic structures by the radical addition of xanthates to electron-deficient alkenes [Thèse de doctorat, Université de Lyon]. HAL.
[51] Djedaini-Pilard, F. (2011). Nouvelles réactions multicomposants avec des isonitriles [Thèse de doctorat, École Polytechnique]. HAL-Pastel
[52] Lemoine, J. (2021). *Synthèse et applications des hétérocycles à cinq membres en chimie organique*. Revue de Chimie Organique, 26(1), 80-95.
[53] Université de M'Sila. (s.d.). *Chimie des hétérocycles* [Cours]. Université de M'Sila.
[54] Lemoine, J. (2021). *La synthèse d'hétérocycles à sept chaînons et ses applications en chimie organique*. Revue de Chimie Organique, 28(3), 140-155.
[55] Nguyen, T. (2020). Synthesis of Benzodiazepines Through Ring Opening/Ring Closure of Epoxides. Chemistry – A European Journal, 26(5), 1213–1221
[56] Robba, M. (2006). 1, 3, 5-triazepane-2,6-dione: Synthesis, structural study and solid phase parallel synthesis of a 1,3,5-triazepane-2,6-dione library [Thèse de doctorat, Université de Strasbourg].
[57] Khier, N. (s.d.). Synthèse et identification d'hétérocycles à cinq, six et sept chaînons par différentes voies [Mémoire de Master, USTHB].

[58] Hamdani, M. (2017). Synthèse biocatalytique d'hétérocycles azotés [Thèse, Université Laval]. Bibliothèque et Archives Canada.
[59] Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. (s.d.). Hétérocycles bioactifs.
[60] Zhao, Y. (2022). Synthèse de nouveaux hétérocycles azotés non aromatiques de type oxazolidine et morpholine [Thèse, Université de Nantes]
[61] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
[62] https://www.ebi.ac.uk/chembl/
[63] https://sites.google.com/site/dtclabsmlr/
[64] Prediction of the concentrations of PM1, PM2.5, PM4, and PM10 by using the hybrid dragonfly-SVM algorithm Abdellah Ibrir1
[65] https://www.alvascience.com/alvadesc-descriptors