

DETERMINATION, PAR DES METHODES AB INITIO ET DFT, DES SITES ET ENERGIES DE PROTONATION D'UNE SERIE DE MOLECULES D'IMIDAZOPYRIDINYL-CHALCONES SUBSTITUEES

Affi Sopi Thomas

Ziao Nahossé

Bamba Kafoumba

Laboratoire de Thermodynamique et de Physico-Chimie du Milieu, UFR SFA, Université Nangui Abrogoua, Abidjan République de Côte-d'Ivoire

Abstract

Imidazopyridinyl-chalcones (IPC) and their derivatives possess a wide range of biological properties. In this work, we are interested in seven of these compounds. Each of them is formed of an IPC nuclei that comprises three heteroatoms and an aryl substituent. Our work aims to determine the major site of protonation on the IPC nuclei, by studying the process of the protonation reaction on each heteroatom. Therefore, quantum mechanical calculations have been used at both HF/6-311+G(d,p) and B3LYP/6-311+G(d,p) levels to determine proton affinity (PA) and gas phase basicity (GB) for each of the seven IPC and each of heteroatom. The choice of Hartree-Fock and DFT/B3LYP methods leads to less heavy calculations as well as we obtain good results for compounds as IPC. These methods, combined with split-valence basis set, which takes into account diffuse functions on heavy atoms, are very important, as we aim to study intermolecular interactions. It follows up, after all calculations, that the sp^2 nitrogen atom was admitted to be the major site of protonation in gas phase middle. Furthermore, it has been pointed out that the proton affinity strength depends on the aryl substituent group. In addition, the electro attractor aryl group was assumed to toughen the proton affinity of the IPC nuclei.

Keywords: Imidazopyridinyl-chalcones, quantum chemistry, protonation, proton affinity, gas phase basicity

Résumé

Les imidazopyridinyl-chalcones (IPC) et leurs dérivés possèdent de

très nombreuses propriétés biologiques. Ce travail s'intéresse à sept de ces molécules. Chacune de ces molécules est formée à partir d'un noyau IPC comprenant trois hétéroatomes, et d'un substituant aryle. L'étude s'intéresse, en particulier, aux réactions de protonation sur chacun des trois hétéroatomes du noyau IPC, afin d'en déterminer le site préférentiel. En mettant en œuvre les méthodes de la chimie quantique, aux niveaux HF/6-311+G(d,p) et B3LYP/6-311+G(d,p), nous avons déterminé, pour chacune des sept molécules et pour chacun des trois hétéroatomes, l'affinité protonique (PA) et la basicité en phase gazeuse (GB). Le choix des méthodes Hartree-Fock (HF) et Fonctionnelle de la densité (DFT/B3LYP) permet d'obtenir des résultats de deux méthodes relativement moins lourdes mais réputées efficaces. Quant au choix des bases split-valence et triple-dzéta, elles sont suffisamment étendues et la prise en compte des fonctions diffuses et de polarisation est importante dès lors qu'il s'agit d'interactions intermoléculaires. Au total, les résultats des calculs ont permis d'identifier l'azote sp^2 comme le site préférentiel de protonation en phase gazeuse. De plus, il a été établi qu'un substituant aryle électro-attracteur renforce le pouvoir de protonation des hétéroatomes du noyau IPC.

Mots-clés : Imidazopyridinyl-chalcones, chimie quantique, protonation, affinité protonique, basicité en phase gazeuse

Introduction

Les chalcones (1,3-diarylprop-2-èn-1-ones) et leurs dérivés peuvent être naturels ou synthétiques[1]. Ils présentent presque toujours une activité élevée contre les germes responsables de nombreuses maladies généralement rencontrées dans les pays en voie de développement. On peut citer des activités antipaludiques[2], anticancéreuses[3], antiprotozoaires[4], antifilariennes[5], antifongiques[6], antimicrobiennes[7], anticonvulsives[8], antioxydantes[9] et bien d'autres propriétés. Quant aux dérivés imidazopyridines, en plus de posséder la plupart des propriétés des chalcones, ils manifestent des activités anti-tumorales[10] et antivirales[11]. Les noyaux imidazopyridinyl-chalcones (IPC) sont donc très importants pour la recherche scientifique. C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, plusieurs équipes de recherches s'intéressent à la synthèse des molécules à base de noyaux chalcones ou imidazopyridine et leurs nombreux dérivés[3]. Ce travail, en particulier, s'intéresse à sept molécules d'imidazo[1,2-a]pyridinyl-chalcones substitués obtenues à partir du noyau IPC et en faisant varier le substituant Ar (figure 1). Ces molécules, synthétisées par Ouattara et al.[12], ont montré, entre autre, une activité nématocide prometteuse pour plusieurs d'entre elles. D'autre part, leurs structures offrent de fortes possibilités de changement structural, synonyme de haut degré de diversité

moléculaire. Toute chose qui demeure très utile pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques moins toxiques et puissants. Parmi les différentes propriétés d'une molécule biologique, sa capacité à se protoner est susceptible d'affecter son devenir dans le milieu, à la fois en ce qui concerne son transport, son séjour, sa réactivité dans le milieu environnant jusqu'à la molécule cible et en ce qui concerne sa reconnaissance par le récepteur.

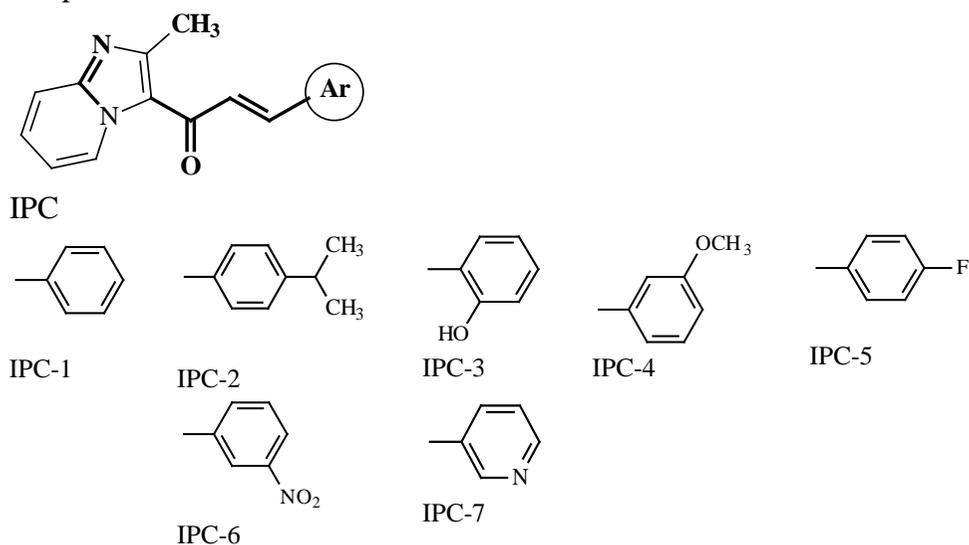


Figure 1 : Structure des imidazo[1,2-a]pyridinyl-chalcones étudiées.

Les réactions de protonation jouent un rôle important dans les interactions moléculaires en milieu biologique. Les molécules bioactives sont habituellement des dérivés polyfonctionnels. Par conséquent, les sites de protonation ou de déprotonation dépendent fortement, non seulement des propriétés acido-basiques des groupes fonctionnels individuellement, mais aussi de leur environnement. Cependant, tous les travaux de recherches, jusqu'à présent, se sont limités à la synthèse et à la recherche d'activité de ces molécules. En mettant en œuvre les méthodes de la chimie quantique, ce travail s'attachera à déterminer les sites préférentiels et énergies de protonation du noyau IPC de sept molécules. L'objectif de ce travail est de déterminer, pour chacune des molécules, les sites privilégiés d'interactions moléculaires par protonation ainsi que l'influence du substituant aryle.

Méthodologie de calculs

Calcul des descripteurs énergétiques de protonation

La protonation est un processus au cours duquel une base de Lewis B fixe un proton pour donner une molécule protonée BH^+ selon l'équation $B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$. La connaissance des variations des contributions

énergétiques à l'énergie interne à 0K et à 298,15K entre les produits et les réactifs contribue à la caractérisation énergétique d'une réaction chimique. Pour un paramètre énergétique X donné, sa variation est déterminée suivant la relation (1):

$$\Delta X = \sum X(\text{produits}) - \sum X(\text{réactifs}) \quad (1)$$

L'optimisation géométrique et le calcul des fréquences des molécules libres permettent de déterminer la variation de l'énergie interne à 0K (ΔE_{0K}) et à 298,15K (ΔE_{298K}) relativement à la réaction étudiée. La variation de l'énergie interne à 298,15K, ΔE_{298K} , constitue une somme des différentes contributions électroniques, de translation, de rotation, de vibration et de l'énergie interne à 0K selon la relation (2):

$$\Delta E_{298K} = \Delta E_{\text{él}} + \Delta E_{\text{trans}} + \Delta E_{\text{rot}} + \Delta E_{\text{vib,therm}} + \Delta E_{0K} \quad (2)$$

E_{0K} communément appelée ZPVE (Zero Point Vibrational Energy) traduit l'énergie vibrationnelle au point zéro induite par les 3N-6 (respectivement 3N-5) modes normaux de vibration de fréquence ν_i des N noyaux d'une molécule non-linéaire (respectivement d'une molécule linéaire) à 0K. Elle est définie par la relation (3) :

ZPVE

$$= \frac{1}{2} R \sum_{i=1}^{3N-6} \left(\frac{h\nu_i}{k} \right) \quad (3)$$

k la constante de Boltzmann ; h la constante de Planck ; R la constante des gaz parfaits). La contribution $E_{\text{vib,therm}}$ est un terme énergétique supplémentaire correspondant à la population des niveaux énergétiques de vibration suite à un changement de température de 0K à T(K). Ce terme est défini par la relation (4) :

$$E_{\text{vib,therm}} = R \sum_{i=1}^{3N-6} \frac{h\nu_i/k}{e^{(h\nu_i/T(K))} - 1} \quad (4)$$

Quant aux contributions de rotation et de translation, elles sont tirées de l'approximation des gaz parfaits par la relation (5) :

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{trans}} &= \Delta E_{\text{rot}} \\ &= -\frac{3}{2} RT \end{aligned} \quad (5)$$

La variation de l'énergie interne ΔE_{298K} est alors donnée par la relation (6) :

$$\Delta E_{298K} = \Delta E_{\text{él}} + \Delta ZPVE + \Delta E_{\text{vib,therm}} - 3RT \quad (6)$$

De cette relation, est déduite l'enthalpie de réaction à 298,15K. Elle correspond à la variation de l'énergie interne corrigée du terme $\Delta(PV)$, soit ΔnRT (Δn étant la variation du nombre de moles gazeuses au cours de la réaction), et se calcule selon la relation (7) :

$$\Delta H_{298K} = \Delta E_{298K} + \Delta nRT \quad (7)$$

Les contributions entropiques de translation S_{trans} , de rotation S_{rot} et de vibration S_{vib} d'une espèce donnée à 298K sont regroupées dans le terme entropique total S_{298K} et l'énergie de Gibbs, à 298,15K, liée à la réaction est simplement obtenue par la relation (8) :

$$\Delta G_{298K} = \Delta H_{298K} - T\Delta S_{298K} \quad (8)$$

L'énergie électronique du proton isolé est nulle ; elle n'intervient donc pas dans le calcul de la variation de l'énergie électronique. L'affinité protonique (PA) en phase gazeuse, définie comme l'opposée de la variation d'enthalpie dans le sens direct de la réaction de protonation et la basicité en phase gazeuse (GB), l'opposée de la variation d'enthalpie libre dans le sens direct de la protonation, sont déterminées. Pour le proton, seulement l'énergie translationnelle est différente de zéro ($E(H^+)_{298K} = 3/2RT = 0,889 \text{ kcal/mol.K}$ à 298,15 K). Les basicités en phase gazeuse diffèrent des affinités protoniques par le terme entropique correspondant $T\Delta S_{298K}$. Pour le proton, seule l'entropie de translation n'est pas nulle ($S(H^+) = 26,027 \text{ cal/mol.K}$). Tous les calculs ont été réalisés avec le programme Gaussian 03[13] et aux niveaux de théories HF/6-311+G(d,p) et B3LYP/6-311+G(d,p).

Géométries initiales de protonation

Dans le noyau d'imidazopyridinyl-chalcone (IPC), il existe trois hétéroatomes, tous considérés comme sites potentiels de protonation. Il s'agit des deux azotes $N_{\text{sp}2}$ et $N_{\text{sp}3}$ du noyau imidazopyridine et l'oxygène $O_{\text{sp}2}$ de la fonction cétone. Les formes protonées ont été initialisées de telle sorte que les angles de valence entre l'hydrogène, l'hétéroatome considéré et atomes adjacents soient égaux. Ainsi pour les atomes d'azotes $N_{\text{sp}2}$ et $N_{\text{sp}3}$ les angles de valence moyens sont respectivement de $127,4^\circ$ et $108,8^\circ$. En ce qui concerne l'oxygène carbonyle $O_{\text{sp}2}$, l'angle de valence est de 180° , angle qui ne privilégie pas expressément la direction d'un doublet libre en particulier. En fonction de l'environnement de l'oxygène, l'optimisation devra conduire à la direction la plus indiquée (figure 2).

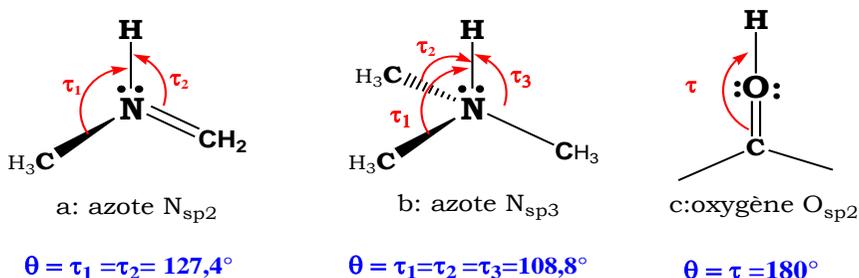


Figure 2 : Schémas d'initialisations géométriques des molécules d'imidazo[1,2-a]pyridinyl-chalcones protonées sur les atomes d'azote $N_{\text{sp}2}$ et d'oxygène carbonyle $O_{\text{sp}2}$

Résultats et discussions

Affinité protonique et basicité en phase gazeuse

Les valeurs de l'affinité protonique PA (avec $PA = -\Delta_r H^\circ$) et celles de la basicité en phase gazeuse GB (avec $GB = -\Delta_r G^\circ$) sont rapportées dans les tableaux I et II.

Tableau I : Descripteurs énergétiques des réactions de protonation des différents hétéroatomes. Grandeurs (en kcal/mol) calculées au niveau HF/6-311+G(d,p).

	N_{sp2}		N_{sp3}		O_{sp2}	
	PA	GB	PA	GB	PA	GB
IPC-1	229,14	221,34	167,60	159,58	218,64	210,08
IPC-2	232,32	226,28	171,79	165,85	222,30	215,61
IPC-3	232,09	224,30	171,15	163,61	221,39	212,98
IPC-4	234,16	226,71	173,67	166,54	225,17	217,25
IPC-5	230,73	222,73	169,89	162,12	219,65	211,13
IPC-6	228,62	220,65	167,15	159,46	215,97	207,46
IPC-7	229,97	222,16	169,05	161,48	218,75	210,44

Tableau II : Descripteurs énergétiques des réactions de protonation des différents hétéroatomes. Grandeurs (en kcal/mol) calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).

	N_{sp2}		N_{sp3}		O_{sp2}	
	PA	GB	PA	GB	PA	GB
IPC-1	227,7	220,06	166,23	158,83	219,03	211,09
IPC-2	228,53	221,33	167,80	160,62	221,30	213,57
IPC-3	227,35	219,28	166,55	159,16	219,33	210,81
IPC-4	229,77	222,08	169,29	161,83	223,53	215,21
IPC-5	225,91	218,41	165,04	158,00	217,50	209,50
IPC-6	223,11	214,74	161,40	153,51	212,93	204,17
IPC-7	231,99	224,59	170,92	163,91	223,17	215,25

La spontanéité de chacune des réactions de protonation de chacun des sites basiques est indiquée par la valeur positive de GB quand la valeur positive de PA révèle de l'exothermicité de chacune des réactions de protonation, dans les conditions de l'étude. Une représentation graphique des basicités en phase gazeuse (GB) donnerait des courbes de mêmes allures que celles de la figure 3, ces dernières correspondant à la variation de l'affinité protonique.

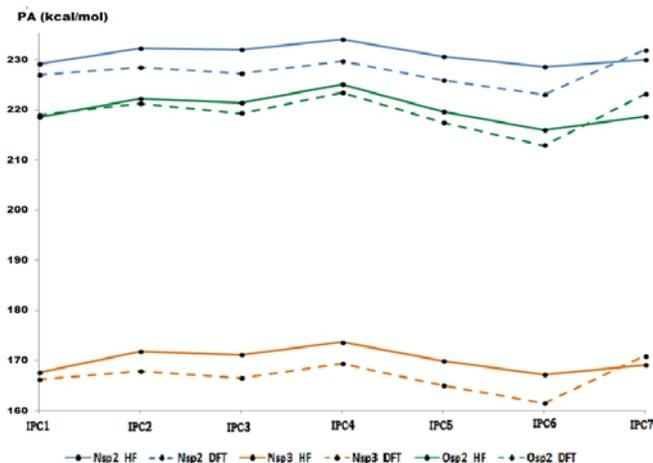


Figure 3 : Evolution de la variation de l'affinité protonique selon les molécules et la nature de l'hétéroatome.

L'affinité protonique varie, non seulement selon la nature du site protoné mais également à l'intérieur de la série de molécules mettant en jeu le même site basique. Les résultats obtenus sont concordants pour les deux niveaux de théorie. L'illustration est donnée par la similitude des courbes d'évolution des grandeurs (figure 2). Les plus faibles valeurs d'affinité protonique ainsi que de la basicité en phase gazeuse ont été enregistrées lors de la protonation de l'azote N_{sp3} (tableaux I et II). On en déduit que les formes N_{sp3} -protonées sont les moins stables et que, dans le vide, l'azote N_{sp3} est le site le moins basique. On peut aisément calculer, sous forme de pourcentages, les probabilités de protonation de chacun des sites basiques. Il suffit pour cela, comme nous l'avons fait dans une étude antérieure [14], de constater que les réactions de protonation des différents hétéroatomes sont des réactions compétitives. Ainsi, si $\mathcal{X}_{N_{sp2}}(\%)$ et $\mathcal{X}_O(\%)$ définissent les pourcentages respectifs de protonation de l'azote sp^2 et de l'oxygène, on obtient les résultats consignés dans le tableau III.

Tableau III : Probabilités de protonation de l'azote sp^2 et de l'oxygène calculés aux niveaux de théories HF/6-311+G(d,p) et B3LYP/6-311+G(d,p)

	HF/6-311+G(d,p)		B3LYP/6-311+G(d,p)	
	$\mathcal{X}_{N_{sp2}}(\%)$	$\mathcal{X}_O(\%)$	$\mathcal{X}_{N_{sp2}}(\%)$	$\mathcal{X}_O(\%)$
IPC-1	37,45	35,55	37,30	35,78
IPC-2	37,23	35,48	37,17	35,86
IPC-3	37,33	35,44	37,21	35,78
IPC-4	37,14	35,58	37,07	35,92
IPC-5	37,37	35,43	37,28	35,76
IPC-6	37,55	35,31	37,51	35,67
IPC-7	37,39	35,42	37,20	35,65

Le pourcentage de protonation de l'azote sp^3 se déduit de ceux de l'azote sp^2 et de l'oxygène par la relation suivante : $\mathcal{X}_{N_{sp^3}}(\%) = 100 - [\mathcal{X}_{N_{sp^2}}(\%) + \mathcal{X}_O(\%)]$

Pour le niveau de calcul HF/6-311+G(d,p), les pourcentages moyens respectifs de protonation de l'azote sp^2 et de l'oxygène sont de 37,35 % et 35,44 % et valent respectivement 37,25 % et 35,77 % pour le niveau B3LYP/6-311+G(d,p). On n'en déduit que les pourcentages moyens respectifs de protonation sur l'azote sp^3 à ces deux niveaux de calculs sont de 27,21 % et 26,98 %. La différence entre ces pourcentages n'est pas énorme, mais il existe toujours une prépondérance de l'azote sp^2 . En termes d'énergies, les écarts moyens d'affinités protoniques respectifs entre l'azote N_{sp^3} et les atomes N_{sp^2} et O_{sp^2} équivalent à 61 kcal/mol et 53 kcal/mol puis 61 kcal/mol et 50 kcal/mol, respectivement aux niveaux HF/6-311+G(d,p) et B3LYP/6-311+G(d,p). De même, ces mêmes écarts sont pratiquement obtenus pour la basicité en phase gazeuse. Quant aux écarts énergétiques moyens entre les sites N_{sp^2} et O_{sp^2} , ils ne sont que de 8 kcal/mol par la méthode HF et 11 kcal/mol par la méthode B3LYP. Au vu de ces valeurs, on peut suggérer que la basicité de l'azote N_{sp^3} peut être négligée comparativement à celles de N_{sp^2} et O_{sp^2} et, en fin de compte, déduire, pour les sept IPC étudiées dans le vide, l'ordre de préférence du site basique selon la séquence suivante, par ordre de basicité décroissante : $N_{sp^2} > O_{carbonyl} \gg N_{sp^3}$. L'azote hybridé sp^2 est donc, à priori, le site préférentiel de protonation pour tous les composés étudiés. Cependant, les énergies de protonation des sites N_{sp^2} et O_{sp^2} ne diffèrent pas significativement les unes des autres au sein d'une même molécule. Cela pourrait suggérer des points communs de stabilité des formes protonées. Rappelons que dans une étude précédente [14] portant exclusivement sur les sites de fixation de liaison hydrogène, l'azote sp^2 a également été identifié comme le site majoritaire de complexation. Les calculs indiquent donc que dans les IPC, l'azote sp^2 est le centre principal de réactivité intermoléculaire.

Influence des groupes aryles

L'examen des tableaux I et II permet de mettre en évidence l'influence des groupements aryles substitués sur les pouvoirs de protonation de l'azote sp^2 et de l'oxygène carbonyle dans les IPC. Pour ce faire, on définit la différence d'enthalpie libre de protonation de chaque composé noté IPC - i par rapport à celle du composé IPC-1, dont le groupement aryle n'a pas de substituant, pris comme référence. En considérant les deux hétéroatomes N_{sp^2} et O_{sp^2} , on obtient les deux grandeurs $\Delta_1(GB)$ et $\Delta_2(GB)$ définies selon les relations ci-après :

$$\Delta_1(GB) = GB(N_{sp^2}^+)_{IPC-i} - GB(N_{sp^2}^+)_{IPC-1}$$

$$\Delta_1(\text{GB}) = \text{GB} (O_{sp^2}^+)_{\text{IPC}-i} - \text{GB} (O_{sp^2}^+)_{\text{IPC}-1}$$

Les calculs effectués aux deux niveaux HF/6-311+G(d,p) et B3LYP/6-311+G(d,p) ayant les mêmes interprétations, le présent calcul s'est limité au dernier niveau cité. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV. Les valeurs négatives traduisent des réactivités moléculaires inférieures à celle de la molécule IPC-1, c'est-à-dire une diminution de la basicité du site considéré. Les valeurs positives, quant à elles, conduisent à l'interprétation inverse.

Tableau IV : Différences de variations de basicité en phase gazeuse pour chaque composé, obtenues en référence au composé IPC-1. Calcul effectué pour les sites N_{sp^2} et O_{sp^2} au niveau B3LYP/6-311+G(d,p). Grandeurs en kcal/mol.

	$\Delta_1(\text{GB})$	$\Delta_2(\text{GB})$
IPC-1	0	0
IPC-2	1,27	2,48
IPC-3	-0,78	-0,28
IPC-4	2,02	4,12
IPC-5	-1,65	-1,59
IPC-6	-5,32	-6,92
IPC-7	4,53	4,16

Un ordre d'évolution commun aux variations $\Delta_1(\text{GB})$ et $\Delta_2(\text{GB})$, peut être schématisé comme ci-après (figure 4) :

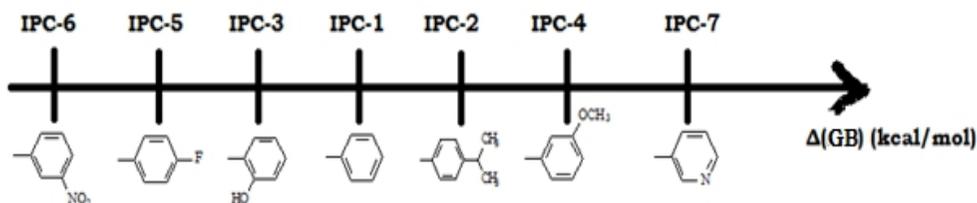


Figure 4 : Echelle de basicité en phase gazeuse (GB) des substituants aryles.

L'effet de chaque substituant du groupe aryle apparaît clairement sur cette échelle. Lequel effet semble être électronique. Par exemple, la molécule IPC-6 qui affiche la plus faible valeur de $\Delta(\text{GB})$ correspond au substituant NO_2 le plus électro-attracteur. Ce comportement particulier de la molécule IPC-6 apparaît clairement sur la figure 2 où cette molécule a la plus faible affinité électronique.

Conclusion

Chacune des sept molécules d'imidazopyridinyl-chalcone (IPC) étudiées dans ce travail, comporte trois hétéroatomes dans son noyau, tous constituant des sites potentiels de protonation. Le calcul, suivi de l'analyse des probabilités de protonation sur les différents hétéroatomes, de l'affinité

protonique (PA) et de la basicité en phase gazeuse (GB), paramètres obtenus pour les réactions de protonation sur chaque hétéroatome du noyau IPC, a fait ressortir clairement que l'azote sp^2 est le site préférentiel de protonation, suivi de près par l'oxygène sp^2 , et en dernière position, l'on peut citer l'azote sp^3 . Ce travail a également fait ressortir l'effet du substituant sur le groupement aryle, lui-même lié au noyau IPC. Ainsi, lorsque le substituant nitro NO_2 est en position méta sur le noyau benzénique, l'imidazopyridinyl-chalcone obtenue, est la moins réceptive vis-à-vis de la protonation. Le groupe nitro ayant un effet inductif fortement électro-attacteur, l'on pourrait affirmer que les groupements aryles électro-attracteurs défavorisent la fixation de proton sur les hétéroatomes du noyau IPC.

References:

Sachin Gadkari, Praffula Choudhari, Manish Bhatia, Sonali Khetmar and Swapnil Jadhav ; 3D QSAR : Pharmacophore identification studies on series of imidazopyridine analogs as nematocidal activity ; Pharmacophore (2012) Vol. 3 (4), 199-208.

LF Motta; AC Gaudio; Y Takahata. Quantitative Structure–Activity Relationships of a Series of

Chalcone Derivatives (1,3–Diphenyl–2–propen–1–one) as Anti-Plasmodium falciparum Agents (Anti Malaria Agents), Internet Electron J. Mol. Des., (2006) 5,555.

G. Achanta; A. Modzelewska; L. Feng; S. R. Khan; P. Huang. , A Boronic-Chalcone Derivative Exhibits Potent Anticancer Activity through Inhibition of the Proteasome , Mol. Pharm., (2006) 70, 426.

F Lunardi; M Guzela; AT Rodrigues; R Corre; I Eger-Mangrich; M Steindel; EC Grisard; J. Assreuy; J.B. Calixto; ARS Santos; Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones., Antimicrob. Agents Chemotherap., (2003) 47, 1449.

SK Awasthi; N Mishra; SK Dixit; A Singh; M Yadav; SS Yadav; S Rathaur., Antifilarial activity of 1,3-diarylpropen-1-one: effect on glutathione-S-transferase, a phase II detoxification enzyme, Am. J. Trop. Med. Hyg., (2009) 80, 764.

S Bag; S RIPC-ar; MS Degani., Synthesis and biological evaluation of α , β -unsaturated ketone as potential antifungal agents , Med. Chem. Res. , (2009) 18, 309.

N Yayli; O Ucuncu; A Yasar; M Kucuk; E Akyuz; SA Karaoglu., Synthesis and Biological Activities of N-Alkyl Derivatives of o-, m-, and p-Nitro (E)-4-Azachalcones and Stereoselective Photochemistry in Solution, with Theoretical Calculations , Tur J. Chem., (2006) 30, 505.

S Kaushik; N Kumar; S Drabu., Synthesis and anticonvulsant activities of phenoxychalcones., T. Ph. Res., (2010) 3, 257.

RF Vasilev; VD Kancheva; GF Fedorova; DI Batovska; AV Trofimov., Antioxidant activity of chalcones : The chemiluminescence determination of the reactivity and the quantum chemical calculation of the energies and structures of reagents and intermediates, *Kinetics and Catalysis*, (2010) 51, 507.

ML Go; X Wu; XL Liu., Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties, *Curr. Med. Chem.*, (2005) 12, 483.

SR Smith; CF Wilkinson., Inhibition of microsomal oxidation by some bis (imidazolyl) derivatives, *Biochem. Pharm.*, (1978) 27, 1383.

Drissa Sissouma ; Mahama Ouattara ; Mamidou W. Koné ; Hervé E. Menan ; Ané Adjou ; Lassina Ouattara; Synthesis and in vitro nematocidal activity of new chalcones vectorised by imidazopyridine , *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, (15 November, 2011) Vol. 5(18), pp. 2086-2093

M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

Thomas Sopi AFFI, Nahossé ZIAO, Mahama OUATTARA, Drissa SISSOUMA, Kicho YAPO ; Caractérisation Théorique des Sites D'interaction Par Liaison Hydrogène de 3-(4-Isopropylphenyl)-1-(2-Methylimidazopyridin-3-yl) Prop-2-en-1-One et de 3-(2-Methoxyphenyl)-1-(2-Methylimidazopyridin-3-yl) Prop-2-en-1-One, *European Journal of Scientific Research*, (June, 2014) Vol. 123 No 4, pp.340-347