

N° d'ordre :

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIÈRE : CHIMIE
SPÉCIALITÉ : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

MEMOIRE DE MASTER ACADEMIQUE

THÈME

**Synthèse de chalcones et de leurs dérivés hybrides
pyrazolyl-pyridines: activité antioxydante, valorisation par
UV-visible et fluorescence.**

Présenté par :

KACI Simbad

Mémoire soutenu publiquement, le 24/06/2025 devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
Mme AMAR Anissa	Professeur	UMMTO	Présidente
Mme HIKEM-OUKACHA Djamila	Professeur	UMMTO	Examinatrice
Mme HALIT Sabrina	MCB	UMMTO	Encadreur
Mme MAKHLOUFI-CHEBLI Malika	Professeur	UMMTO	Co-encadreur

Promotion : 2024-2025

Remerciements :

Ce mémoire n'aurait pu voir le jour sans la participation de nombreuses personnes, tout au long de mon cursus universitaire j'ai eu la chance d'être énormément soutenu.

A mon encadreur, Madame **HALIT Sabrina**, Maitre de Conférence classe B à l'Université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou, durant tout le temps qu'a pris la réalisation de ce mémoire vous étiez présente à chaque instant, vous m'avez offert un aperçu du monde de la recherche scientifique, merci beaucoup pour votre disponibilité et implication, votre aide, vos conseils avisés et votre soutien ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail. Merci d'avoir pris le temps de corriger ce mémoire avec autant de rigueur, j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A mon co-encadreur, Madame **CHEBLI épouse MAKHLOUFI Malika**, professeur à l'Université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou. Au cours de ces quelques mois passés à réaliser ce travail, vous étiez présente à tout moment, votre rigueur et expérience de travail m'a permis de me surpasser et d'avoir un esprit critique vis-à-vis de mon travail et à toujours chercher la meilleure manière de le réaliser. Merci pour votre patience dans la correction de ce mémoire et merci infiniment pour toutes ces années d'enseignements passionnées, durant lesquelles vous avez su éveiller en moi un très grand intérêt pour la chimie organique. Votre sens du devoir et vos valeurs m'ont marqué, et indiquer la marche à suivre pour atteindre mes objectifs.

Je tiens à remercier vivement Madame **AMAR Anissa**, professeur à l'Université de Tizi-Ouzou, qui nous fait le grand honneur de présider le jury de soutenance.

Je tiens également à remercier Madame **OUKACHA épouse HIKEM Djamila**, professeur à l'Université de Tizi-Ouzou, d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements vont aussi à :

A tous les ingénieurs du laboratoire de chimie organique, cinétique, électrochimie et analytique et du laboratoire de chimie pharmaceutique pour leur présence et bienveillance à tout moment durant mon travail au laboratoire, elles ont fait en sorte que je ne manque de rien sans elles la réalisation de ce mémoire n'aurait pas été possible.

DEDICACES

A mes très chers parents merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, vous vous êtes assuré que je ne manque de rien et fait tout votre possible pour réussir tous ce que j'entreprends pour en arriver là. Aucun mot ou paragraphes ne saurait exprimer ma profonde gratitude et mon amour pour vous, je continuerai à travailler pour que vous soyez fier de moi d'avantage.

A mes très chers frères MENAD, JUBA et FERHAT depuis mon enfance vous étiez toujours présent à mes côtés, ma réussite est également la vôtre merci infiniment pour tous.

A mes très chers petits neveux que j'aime tant je vous souhaite une vie remplie de bonheur et de réussites.

A la mémoire de mes grands-parents reposer en paix 🌿

Et a tous mes amis avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

SIMBAD

SOMMAIRE

Introduction générale	1
CHAPITRE I: Etude bibliographique	
I. Chalcones.....	3
I.1. Introduction	3
I.2. Origine.....	3
I.3. Méthodes de synthèses des chalcones	3
I.4. Intérêt biologique	4
I.4.1. Activité anticancéreuse	4
I.4.2. Activité anti-inflammatoire.....	5
I.4.3. Activité antioxydante	5
I.4.4. Activité antimalarique.....	6
II. Isoniazide	6
II.1. Introduction.....	6
II.2. Synthèse de l'isoniazide.....	7
II.2.1. A partir de la 4-cyanopyridine.....	7
II.2.2. A partir de l'acide isonicotinique	7
II.2.3. A partir de l'acide citrique.....	8
II.3. Activité biologique de l'isoniazide	8
III. Pyrazoles/ Pyrazolines	9
III.1. Introduction	9
III.2. Méthodes de synthèse des pyrazoles et pyrazolines	9
III.2.1. Synthèse à partir de 1,3-dicarbonylés.....	9
III.2.2. Synthèse à partir de chalcones.....	9
III.2.3. Réactions multi composantes	10
III.2.4. Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire	10
III.3. Activité biologique des pyrazoles et pyrazolines	11
III.3.1. Activité anti-inflammatoire	11
III.3.2. Activité antibactérienne.....	11
III.3.3. Activité anticancéreuse	12
IV. Fluorescence	13
IV.1. Introduction	13
IV.2. Principe de la fluorescence.....	13
IV.3. Chronologie d'une émission de fluorescence.....	14
IV.3.1. Absorption dans l'UV-Visible	14

IV.3.2. Conversion interne	15
IV.3.3. Emission.....	15
IV.4. Caractéristiques des fluorophores	15
IV.4.1. Absorption.....	15
IV.4.2. Coefficient d'extinction molaire	16
IV.4.3. Rendement quantique de fluorescence.....	16
IV.4.4. Brilliance.....	16
IV.4.5. Déplacement de stokes.....	17
IV.5. Facteurs influençant la fluorescence	17
IV.5.1. Influence du solvant.....	17
IV.5.2. Influence de la température.....	18
IV.5.3. Influence du pH.....	18
IV.5.4. Influence de la concentration.....	18
IV.5.5. Effet de la structure moléculaire sur la fluorescence	18
V. Structures de quelques fluorophores organiques	19
V.1. Les quinolines.....	20
V.2. Les Sondes nitrobenzoxadiazoles (NBD).....	20
V.3. Les coumarines	20
V.4. La fluorescéine.....	21
V.5. Les Rhodamines	21
VI. Application de la fluorescence.....	21

CHAPITRE II: Partie expérimentale

I. Réactifs et solvants utilisés.....	23
II. Appareillages et techniques d'analyses.....	23
II.1. Point de fusion	23
II.2. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	23
II.3. Spectroscopie infrarouge	24
II.4. Spectroscopie UV-visible	24
II.5. Spectroscopie de fluorescence	24
III. Manipulations	24
III.1. Synthèse des chalcones à partir de la 4-Acétypyridine	24
III.2. Synthèse des pyrazolines à partir des chalcones	25
IV. Etude de l'activité antioxydante des chalcones et des pyrazolines.....	26
IV.1. Principe.....	26
IV.2. Mode opératoire	27

IV.3. Détermination de la CI50	27
--------------------------------------	----

CHAPITRE III: Résultats et discussions

I. Introduction	28
II. Synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine	28
II.1. Mécanisme réactionnel de la réaction.....	29
III. Caractérisations des chalcones 3a-g.....	30
III.1. Résultats de l'analyse par CCM et mesure du point de fusion.....	30
III.2. Résultats de l'analyse par spectroscopie IR	31
IV. Valorisation des chalcones 3a-g par spectroscopie UV-visible et fluorescence.....	32
IV.1. Spectre d'absorption UV-Visible	32
IV.1.1. Effet du solvant sur le spectre d'absorption.....	33
IV.1.2. Effet du substituant sur le spectre d'absorption	34
IV.2. Analyse par spectrofluorimétrie de fluorescence	35
IV.2.1. Spectre d'émission de fluorescence	35
IV.2.2. Effet du solvant sur le spectre d'émission de fluorescence.....	36
IV.2.3. Influence du substituant sur le spectre d'émission.....	37
IV.2.4. Calcul du rendement quantique de fluorescence.....	37
V. Activité antioxydante	39
V.1. Résultats du pourcentage d'inhibition	39
V.2. Détermination de la CI50%	40
IV. Prédiction de la toxicité des composés 3a-g.....	41
I. Introduction	43
II. Synthèse des pyrazolines à partir des chalcones 3a-g.....	43
II.1. Mécanisme réactionnel de synthèse des pyrazolines 5a-g.....	44
III. Résultats de l'analyse par CCM et mesures des points de fusion.....	46
IV. Résultats de l'analyse par spectroscopie IR des pyrazolines 5a-g.....	46
V. Résultats UV-visible	47
VI. Résultats activité antioxydante des pyrazolines	48
VI.1. Détermination de la CI50%.....	50
VII. Conclusion.....	50
Conclusion générale.....	51

Annexe

Résumé

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 Structure de la chalcone	3
Figure I.2 Chalcone avec activité anticancéreuse	5
Figure I.3 Chalcone avec activité anti-inflammatoire.....	5
Figure I.4 (2E,2'E)-1,1'-(2,4-dihydroxy-6-méthoxy-1,3-phénylène)bis(3-(4-hydroxyphényl)prop-2-èn-1-one).....	5
Figure I.5 Chalcones antimalariques.	6
Figure I.6 Structure de l'isoniazide	7
Figure I.7 Structure de la pyrazole, pyrazoline et de l'antipyrine	9
Figure I.8 Dérivés de pyrazoles avec activité anti-inflammatoire	11
Figure I.9 Exemples de pyrazolines avec activité anti-inflammatoire.....	11
Figure I.10 Dérivés de pyrazoles avec activité antibactérienne.....	12
Figure I.11 Dérivé de pyrazoles avec activité anticancéreuse	12
Figure I.12 (Z)-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-4-(5-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-2(5H)-one.....	12
Figure I.13 Diagramme d'énergie	14
Figure I.14 Diagramme de Jablonski	14
Figure I.15 Effet du solvant	15
Figure I.16 Déplacement de stokes.....	17
Figure I.17 Exemple d'émission de fluorescence du 6-bromoacétyl-2-diméthylaminonaphtalène.	18
Figure I.18 Molécules aromatique fluorescentes	19
Figure I.19 Structure de la quinine	20
Figure I.20 Nitrobenzoxadiazoles	20
Figure I.21 7-hydroxycoumarine (umbélliférone).	20
Figure I.22 Fluorescéine.	21
Figure I.23 Rhodamine 110 et 101.....	21

Chapitre III

Figure III.1a Spectre IR du composé 3a	31
Figure III.1b Spectre IR du composé 3b	annexe
Figure III.1c Spectre IR du composé 3c	annexe
Figure III.1d Spectre IR du composé 3d	annexe

Figure III.1e Spectre IR du composé 3e .	annexe
Figure III.1f Spectre IR du composé 3f .	annexe
Figure III.1g Spectre IR du composé 3g .	annexe
Figure III.2 Spectre d'absorption du composé 3c dans le DMSO.	32
Figure III.3a Spectre d'absorption du composé 3a dans différents solvants.	33
Figure III.3b Spectre d'absorption du composé 3b dans différents solvants.	annexe
Figure III.3c Spectre d'absorption du composé 3c dans différents solvants.	annexe
Figure III.3d Spectre d'absorption du composé 3d dans différents solvants.	annexe
Figure III.3e Spectre d'absorption du composé 3e dans différents solvants.	annexe
Figure III.3f Spectre d'absorption du composé 3g dans différents solvants.	annexe
Figure III.4a Spectres d'absorptions des composés 3a-g dans le méthanol.	34
Figure III.4b Spectre d'absorption des composés 3a-g dans le DMSO.	annexe
Figure III.4c Spectre d'absorption des composés 3a-g dans le chloroforme.	annexe
Figure III.4d Spectre d'absorption des composés 3a-g dans l'acétonitrile.	annexe
Figure III.4e Spectre d'absorption des composés 3a-g dans l'acétate d'éthyle.	annexe
Figure III.4f Spectre d'absorption des composés 3a-g dans le THF.	annexe
Figure III.5 Transfert de charges dans les chalcones 3a-g .	34
Figure III.6 Spectre d'émission du composé 3d dans le DMSO.	36
Figure III.7a Spectre d'absorption des composés 3b et 3d dans différents solvants.	36
Figure III.7b Spectre d'émission du composé 3a dans différents solvants.	annexe
Figure III.7c Spectre d'émission du composé 3c dans différents solvants.	annexe
Figure III.7d Spectre d'émission du composé 3e dans différents solvants.	annexe
Figure III.7e Spectre d'émission du composé 3g dans différents solvants.	annexe
Figure III.8a Spectres d'émissions des composés 3a-g dans le chloroforme et l'ACN.	37
Figure III.8b Spectre d'émission des composés 3a-g dans le DMSO.	annexe
Figure III.8c Spectre d'émission des composés 3a-g dans l'acétate d'éthyle.	annexe
Figure III.8d Spectre d'émission des composés 3a-g dans le THF.	annexe
Figure III.8e Spectre d'émission des composés 3a-g dans le MeOH.	annexe
Figure III.9a Pourcentage d'inhibition des composés 3a et 3c en fonction de la concentration.	40
Figure III.9b Pourcentage d'inhibition du composé 3b .	annexe
Figure III.9c Pourcentage d'inhibition du composé 3d .	annexe
Figure III.9d Pourcentage d'inhibition du composé 3e .	annexe
Figure III.9e Pourcentage d'inhibition du composé 3f .	annexe
Figure III.9f Pourcentage d'inhibition du composé 3g .	annexe

Figure III.9g Pourcentage d'inhibition de l'acide ascorbique.	annexe
Figure III.10 Valeurs de CI50%.....	41
Figure III.11 Structure du 5-ALA.....	42
Figure III.12 Structure du Disperse Yellow 3.....	42
Figure III.13 Sites de réactions sur la chalcone.....	44
Figure III.14 Distribution des charges sure la chalcone et l'isoniazide.	44
Figure III.15a Spectre IR du composé 5d sans KBr.....	46
Figure III.15b Spectre IR du composé 5a	annexe
Figure III.15c Spectre IR du composé 5b	annexe
Figure III.15d Spectre IR du composé 5c	annexe
Figure III.15e Spectre IR du composé 5e	annexe
Figure III.15f Spectre IR du composé 5f	annexe
Figure III.15g Spectre IR du composé 5g	annexe
Figure III.16a Spectre d'absorption dans l'UV-visible du composé 5c	47
Figure III.16b Spectre d'absorption du composé 5a dans le DMSO.	annexe
Figure III.16c Spectre d'absorption du composé 5b le DMSO.....	annexe
Figure III.16d Spectre d'absorption du composé 5e dans le DMSO.	annexe
Figure III.16e Spectre d'absorption du composé 5f dans le DMSO.	annexe
Figure III.16f Spectre d'absorption du composé 5g dans le DMSO.	annexe
Figure III.17 Spectre d'absorption de 3d et 5d	48
Figure III.18a Pourcentages d'inhibition de 5d en fonction de la concentration.....	49
Figure III.18b pourcentage d'inhibition du composé 5a	annexe
Figure III.18c pourcentage d'inhibition du composé 5b	annexe
Figure III.18d pourcentage d'inhibition du composé 5e	annexe
Figure III.18e pourcentage d'inhibition du composé 5f	annexe
Figure III.18f pourcentage d'inhibition du composé 5g	annexe
Figure III.19 Pourcentage d'inhibition de 5c en fonction de la concentration.....	49
Figure III.20 Valeurs de CI50%.....	50

Liste des Schémas

Chapitre I

Schéma I.1 Voies de synthèse des chalcones	4
Schéma I.2 Synthèse de l'isoniazide à partir de la cyanopyridine	7
Schéma I.3 Synthèse de l'isoniazide à partir de l'acide isonicotinique	7
Schéma I.4 Synthèse de l'isoniazide à partir de l'acide citrique.....	8
Schéma I.5 Synthèse de pyrazole à partir de 1,3-dicarbonylés.....	9
Schéma I.6 Synthèse pyrazoline à partir des chalcones.....	10
Schéma I.7 Synthèse de pyrazoles par une réaction multi composantes	10
Schéma I.8 Synthèse de pyrazole par cycloaddition sur 1,3-dipolaire	10

Chapitre II

Schéma II.1 Schéma général de synthèse des chalcones 3a-g à partir de la 4-acétylpyridine. ...	25
Schéma II.2 Schéma général de synthèse des pyrazolines 5a-g à partir de chalcones.	25
Schéma II.3 Mécanisme générale de réduction du DPPH	26

Chapitre III

Schéma III.1 Schéma générale de la synthèse des chalcones 3a-g	29
Schéma III.2 Mécanisme réactionnel de synthèse des composés 3a-g	29
Schéma III.3 Mécanisme générale de synthèse des pyrazolines 5a-g	43
Schéma III.4 Mécanisme réactionnel de synthèse des pyrazolines 5a-g	45

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau II.1 Temps de réaction des synthèses de pyrazoles.....	25
---	----

Chapitre II

Tableau III.1 Propriétés physico-chimiques des chalcones 3a-g	30
Tableau III.2 Valeurs des charges sur les carbones des carbonyles des aldéhydes 2a-g	31
Tableau III.3 Résultats spectroscopie IR des composés 3a-g	31
Tableau III.4 Résultats UV-Visible des composés 3a-g dans le DMSO et dans le chloroforme.	32
Tableau III.5 Résumé des propriétés des solvants utilisés.	33
Tableau III.6 Propriétés spectroscopiques des composés 3a-g	35
Tableau III.7 Rendements quantique et Brillance des composés 3a-g dans différents solvants.	38
Tableau III.8 Pourcentages d'inhibition du DPPH de l'acide ascorbique et des composés 3a-g .	40
Tableau III.9 Valeurs de la CI50%.	41
Tableau III.10 Valeurs de la DL50 des composés 3a-g et de la fluorescéine.....	41
Tableau III.11 Propriétés physico-chimiques des composés 5a-g	46
Tableau III.12 Résultats spectroscopie IR des composés 5a-g	47
Tableau III.13 Résultats UV-visible des composés 5a-g	48
Tableau III.14 Pourcentage d'inhibition des composés 5a-g	49
Tableau III.15 Pourcentage d'inhibition des composés 5a-g	50

Liste des abréviations

NaOH : hydroxyde de sodium (la soude)	M : molaire
EtOH : Ethanol	μL : micro litre
MeOH : Méthanol	Rdt : Rendements
AcEt : Acetate d'éthyle	P_f° : Point de fusion
CHCl_3 : Chloroforme	R_f : Rapport frontal
ACN : Acétonitrile	ϵ : Coefficient d'extinction molaire
DMSO : Diméthylesulfoxyde	B : Brillance
CH_3COOH : Acide acétique	DL50 : Dose létale 50
Pd : Palladium	Py : Pyridine
MO : Micro-onde	Ar : Aromatique
Lico A : Licochalcone A	AA : Acide ascorbique
CI50% : Concentration inhibitrice 50	RMN : Résonance magnétique nucléaire
ORAC : oxygene radical absorbance capacity	
INH : Isonicotinylhydrazine	
E.Coli : Escherichia coli	
S.Aureus : Staphylococcus aureus	
λ : Longueur d'onde	
A / Abs : Absorbance	
$\bar{\nu}$: Nombre d'onde	
UV-vis : Ultra-violet-visible	
CCM : Chromatographie sur couche mince	
IR : Infra rouge	
T° : Température	
DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle	

Introduction générale

Introduction générale

La découverte et le développement de nouvelles entités chimiques à potentiel thérapeutique représentent un enjeu majeur de la recherche pharmaceutique moderne. Dans ce contexte, les molécules hybrides, qui associent au sein d'une même structure des motifs pharmacophores distincts, suscitent un intérêt croissant en raison de leur capacité à combiner ou à potentialiser diverses activités biologiques.

Parmi les structures moléculaires d'intérêt, les chalcones occupent une place privilégiée. Ces composés, définis par la présence de deux noyaux aromatiques reliés par une chaîne α,β -insaturée cétone, font l'objet de nombreuses études en raison de leurs propriétés pharmacologiques variées, incluant des activités anti malarique, anti-inflammatoire, antimicrobienne et anticancéreuse [1]. Au-delà de leur intérêt thérapeutique, les chalcones et leurs dérivés attirent également l'attention dans le domaine des matériaux fonctionnels, grâce à leurs propriétés optiques remarquables. Leur système π -conjugué, riche en électrons, les rend particulièrement adaptés aux études spectroscopiques, telles que l'absorption UV-visible et la fluorescence moléculaire [2]. La valorisation spectroscopique des dérivés de la chalcone par des techniques telles que l'UV-visible et la fluorescence permet non seulement de mieux comprendre leur comportement photophysique, mais aussi d'envisager des applications dans des domaines variés, tels que la détection analytique, la bio-imagerie ou encore le développement de matériaux luminescents [3].

Parallèlement, les pyrazoles et les pyridines, deux hétérocycles azotés fréquemment rencontrés dans des composés bioactifs, suscitent un vif intérêt en chimie médicinale en raison de leurs activités pharmacologiques significatives, notamment anti-inflammatoires, antivirales, antifongiques et antitumorales [4, 5, 6]

Dans ce contexte, le présent travail de recherche poursuit un double objectif. D'une part, il s'agit de synthétiser et caractériser des dérivés de la chalcone, puis d'évaluer leurs propriétés optiques (absorption et émission), en étudiant notamment l'influence des substituants et des conditions expérimentales. D'autre part, il vise à concevoir des molécules hybrides intégrant les noyaux chalcone, pyrazole et pyridine, afin de développer de nouveaux agents thérapeutiques. Tous les composés obtenus seront soumis à des tests biologiques in vitro, en particulier pour évaluer leur activité antioxydante.

Les résultats obtenus dans ce travail sont présentés en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique portant sur les composés hétérocycliques, notamment les chalcones, les pyrazoles et l'isoniazide, en mettant en

Introduction générale

lumière leurs méthodes de synthèse et leurs activités biologiques. Une étude bibliographique sur la technique de fluorescence y est également présentée.

- Le deuxième chapitre porte sur la partie expérimentale, incluant les protocoles de synthèse des chalcones et des pyrazoles, les techniques de caractérisation structurale, ainsi que l'étude biologique réalisée.
- Le troisième chapitre traite de la discussion des résultats obtenus lors des synthèses, des analyses spectroscopiques, et de l'évaluation de l'activité antioxydante des composés.

Ce mémoire se conclut par une synthèse générale des résultats et par quelques perspectives.

Introduction générale

Références bibliographiques

- [1] P. Singh, A. Anand, et V. Kumar, Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 85, 2014, 758-777, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.033.
- [2] M. Pannipara, A. M. Asiri, K. A. Alamry, M. N. Arshad, et S. A. El-Daly, Spectroscopic investigation, effect of solvent polarity and fluorescence quenching of a new D- π -A type chalcone derivative, *J. Fluoresc.*, vol. 24, 2014, 1629-1638
- [3] H. Karaca et S. Kazancı, The metal sensing applications of chalcones: The synthesis, characterization and theoretical calculations, *J. Mol. Struct.*, vol. 1248, 2022, 131454, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131454.
- [4] D. Sahu *et al.*, Advances in synthesis, medicinal properties and biomedical applications of pyridine derivatives: A comprehensive review, *Eur. J. Med. Chem. Rep.*, vol. 12, 2024, 100210, doi: 10.1016/j.ejmcr.2024.100210.
- [5] M. Marinescu et C.-V. Popa, Pyridine Compounds with Antimicrobial and Antiviral Activities, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, n° 10, 2022, 5659, doi: 10.3390/ijms23105659.
- [6] J. M. Alex et R. Kumar, 4,5-Dihydro-1 *H* -pyrazole: an indispensable scaffold, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 29, n° 3, juin 2014, 427-442, doi: 10.3109/14756366.2013.795956.

Chapitre I

Etude bibliographique

I. Chalcones

I.1. Introduction

Les chalcones, composés de la famille des carbonyles α - β -insaturés sont des flavonoïdes naturels ou synthétiques avec un large éventails de propriétés biologiques [1] (figure I.1). Ces molécules peuvent exister sous deux formes géométriques (Z) ou (E) selon la disposition des substituants par rapport à la double liaison. Elles sont abondantes dans diverses plantes comestibles, dans les fruits, légumes, épices et dans le thé [2].

En raison de leurs applications dans le domaine pharmaceutique et biologique, la synthèse des chalcones a suscité un grand intérêt pour la recherche de nouvelles molécules à intérêt biologique.

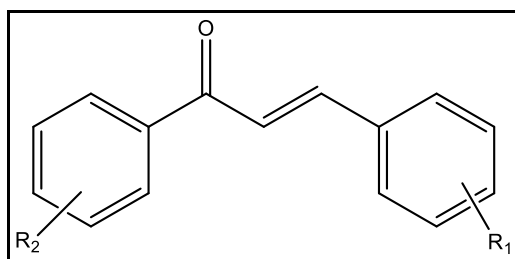


Figure I.1 Structure de la chalcone

I.2. Origine

Les chalcones appelées également benzylidèneacétophénone sont des constituants importants de sources naturelles. Elles ont été isolées pour la première fois à partir de la réglisse chinoise [3]. Elles ont été signalées comme possédant des activités biologiques et pharmacologiques variés. Des dérivés de chalcones ont montrés une activité inhibitrice à 90% contre le mycobacterium tuberculosis (la bactérie responsable de la tuberculose) [3].

I.3. Méthodes de synthèses des chalcones

Plusieurs méthodes ont été élaborées pour la synthèse des chalcones, elles sont résumées dans le schéma I.1.

Réaction (1) : Condensation de Claisen-Schmidt [4]

Réaction (2) : couplage de Heck [5]

Réaction (3) : Couplage de Suzuki-Miyaura [6]

Réaction (4) : Couplage de Sonogashira [7]

Réaction (5) : Réaction de Wittig Horner [8]

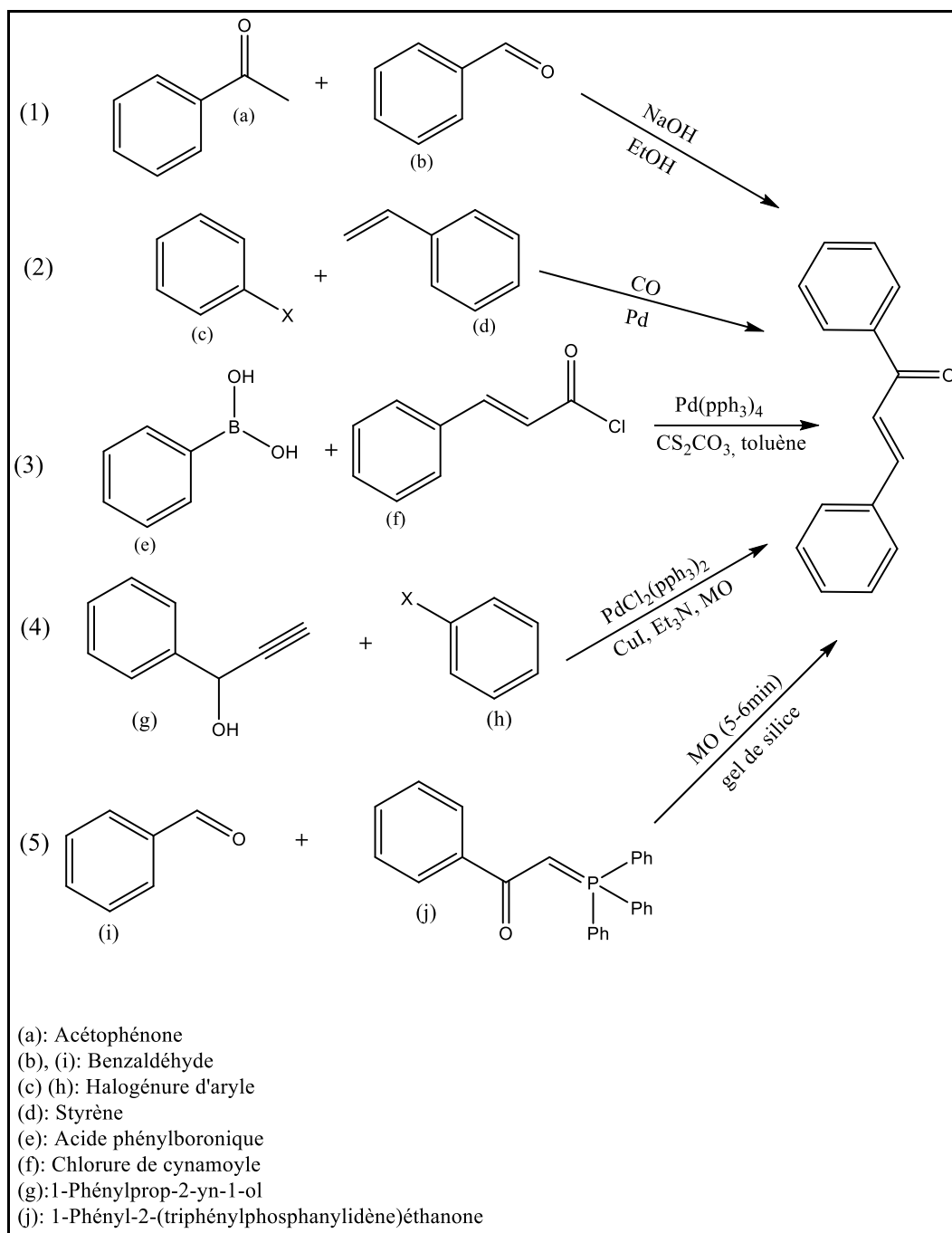


Schéma I.1 Voies de synthèse des chalcones

I.4. Intérêt biologique

Les chalcones et leurs dérivés représentent un large éventail de produits naturels ou synthétiques possédants des activités pharmacologiques intéressantes.

I.4.1. Activité anticancéreuse

Plusieurs études ont démontré que les chalcones peuvent être considérés comme des inhibiteurs de la prolifération cellulaire. Elles agissent sur diverses cibles telles que l'aromatase et la cathepsine-K qui est principalement connue pour son rôle de remodelage et/ou de

dégradation osseuse [9]. Une étude immunohistochimique a montré que le composé de structure **1** intervient dans le traitement de certains cancers du sein où il contribue à la propagation métastatique [10].

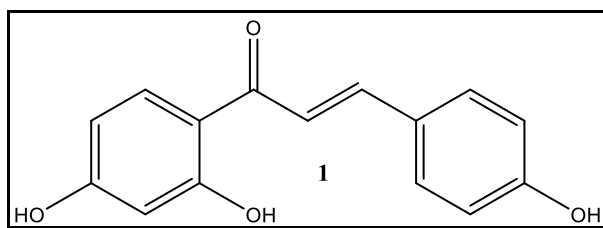


Figure I.2 Chalcone avec activité anticancéreuse

I.4.2. Activité anti-inflammatoire

Hsin-Kaw Hsieh [11] et coll ont réalisé la synthèse d'une série de chalcones à partir des dérivés d'acétophénone dans le but de rechercher de nouvelles molécules possédant des activités thérapeutiques. Ces derniers ont montré que certains dérivés analogues à **2** montrent une activité anti-inflammatoire intéressante (Figure I.3).

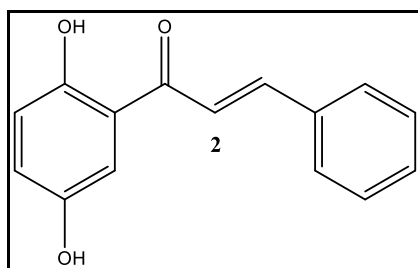


Figure I.3 Chalcone avec activité anti-inflammatoire

I.4.3. Activité antioxydante

Susane et al [12], ont synthétisé le composé (2*E*,2'*E*)-1,1'-(2,4-dihydroxy-6-méthoxy-1,3-phénylène)bis(3-(4-hydroxyphényl)prop-2-èn-1-one) **3** (figure I.4) qui a montré une activité cytotoxique contre les cellules HeLa avec une valeur de CI50 de $7,3 \pm 0,4 \mu\text{M}$. L'effet antioxydant a été déterminé dans l'ORAC et a montré une très forte activité pour ce composé.

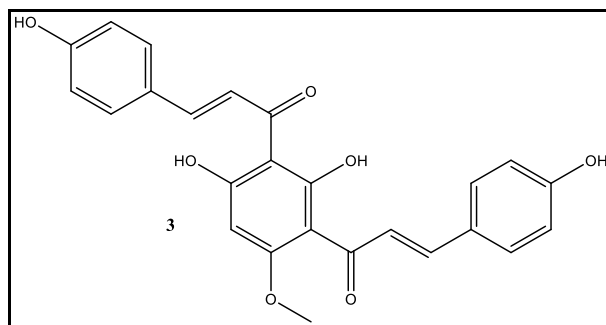


Figure I.4 (2*E*,2'*E*)-1,1'-(2,4-dihydroxy-6-méthoxy-1,3-phénylène)bis(3-(4-hydroxyphényl)prop-2-èn-1-one)

I.4.4. Activité antimalarique

La licochalcone A un produit naturel isolé à partir des racines de réglisse chinoise, possède une forte activité antimalarique *in vitro* et *in vivo* [13]. Depuis cette révélation un très grand nombre de dérivés de chalcones ont été synthétisés afin d'intensifier l'activité pharmacologique. Les études sur le mécanismes d'action de ces dérivés ont permis d'identifier le systèmes α,β -insaturé comme étant un élément clé de l'inhibition de la protéase à cystéine, enzyme responsable de la dégradation de la globine en peptides plus petits dans la vacuole du parasite intra-érythrocytaire [14].

Les composés portant une groupe $-\text{OCH}_3$ en position 2 et 4 sur le cycle (b) du composé 4 ont montré une bonne activité alors que les mêmes groupes sur les positions 3 et 5 sont moins puissant.

Le composé 1-(4-benzimidazol-1-yl-phényl)-3-(2,4-diméthoxyphényl) propèn-1-one 5 a présenté une meilleure activité comparativement à la lico A naturel avec une CI50 respectivement de 1,1 mg / mL et 1,43 mg/ mL [15] (figure I.5).

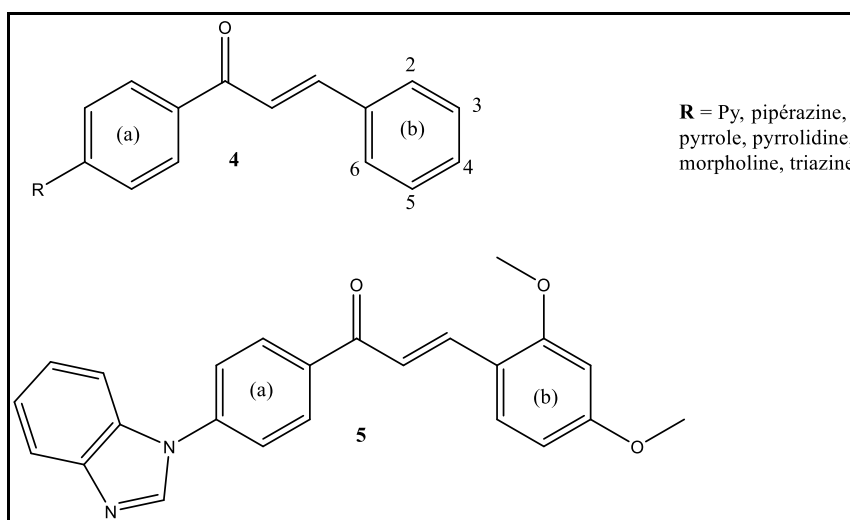


Figure I.5 Chalcones antimalariques.

II. Isoniazide

II.1. Introduction

La tuberculose est une maladie chronique infectieuse dû à une bactérie (*Mycobacterium tuberculosis*), elle est l'une des raisons de décès d'un grand nombre de personnes dans le monde, ce qui en fait une voie de recherche pour des traitements innovant très intéressante d'où l'étude des hydrazides. En raison de leur large spectre d'activité biologique l'étude des hydrazides s'est intensifié en particulier pour leur utilisation en tant que antibactérien depuis la découverte de l'isoniazide dans le traitement de la tuberculose [16].

L'isoniazide **6** également appelé isonicotinyldiazine (INH) ou hydrazide de l'acide isonicotinique de formule brute $C_6H_7N_3O$ de structure présentée dans la figure ci-dessous (figure I.6), est un dérivé de l'acide nicotinique synthétisé pour la première fois en 1912 par Meyer et Mally, mais son activité tuberculostatique fût découverte bien plus tard en 1951 par Grunberg et Schnitzer et confirmé par les travaux de Berstein et coll un an plus tard[17].

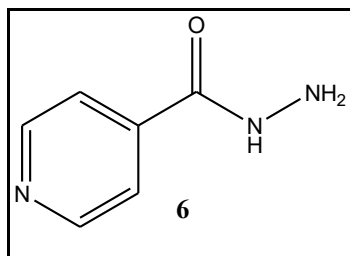


Figure I.6 Structure de l'isoniazide

II.2. Synthèse de l'isoniazide

Différentes méthodes de synthèses ont été élaborées, elles sont décrites ci-dessous :

II.2.1. A partir de la 4-cyanopyridine

La réaction par hydrolyse de la 4-cyanopyridine en milieu basique, puis l'amide formé réagit avec l'hydrazine pour obtenir l'isoniazide [18].

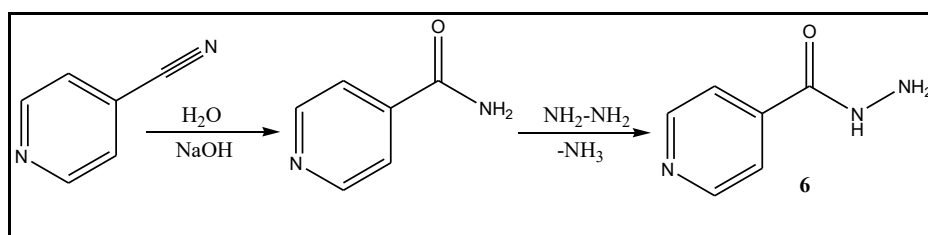


Schéma I.2 Synthèse de l'isoniazide à partir de la cyanopyridine

II.2.2. A partir de l'acide isonicotinique

Par l'estérification de l'acide isonicotinique avec l'éthanol, l'isonicotinate d'éthyle obtenue réagit avec l'hydrazine hydrate pour former l'isoniazide [19].

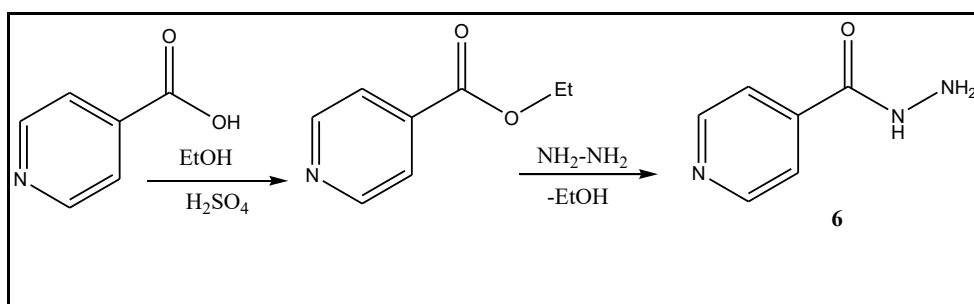


Schéma I.3 Synthèse de l'isoniazide à partir de l'acide isonicotinique

II.2.3. A partir de l'acide citrique

La synthèse se fait selon plusieurs étapes [20] (schéma I.4).

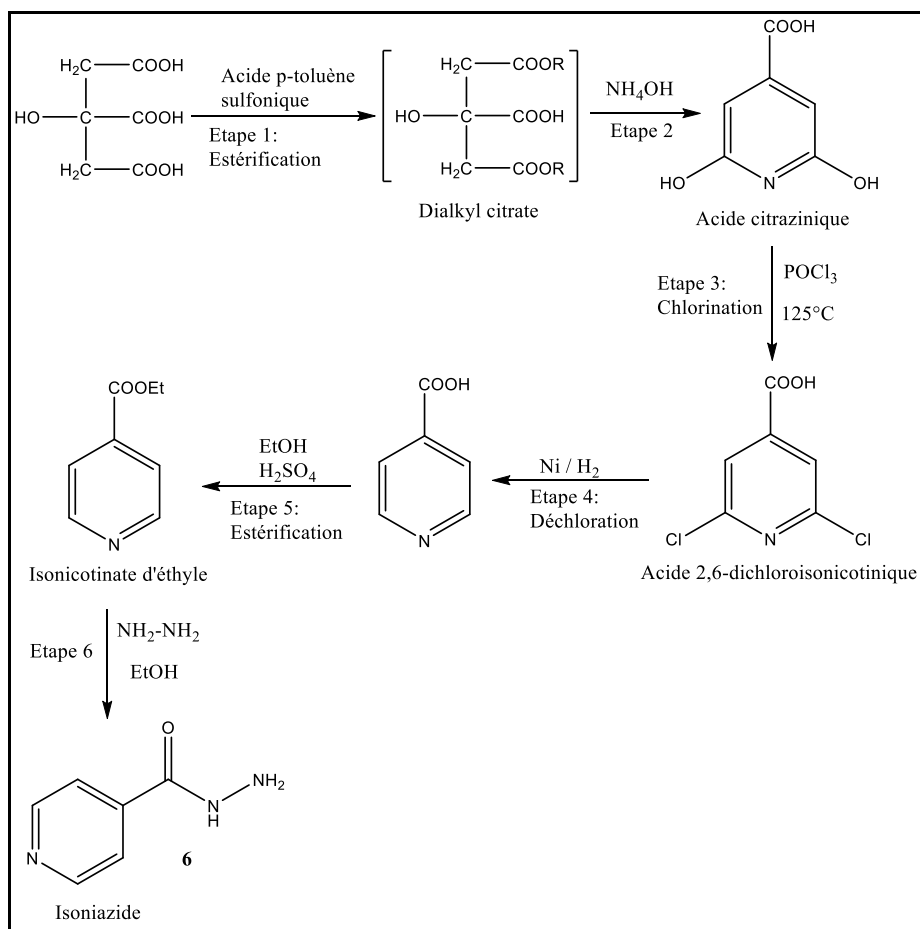


Schéma I.4 Synthèse de l'isoniazide à partir de l'acide citrique

II.3. Activité biologique de l'isoniazide

L'isoniazide **6** est un antituberculeux majeur de première ligne dans le traitement curatif et préventif de la tuberculose, il est bactériostatique à faible dose et bactéricide aux doses usuelles d'utilisation. Il est généralement administré en association avec d'autres médicaments tels que la rifampicine et le pyrazinamide.

Les médicaments de première ligne sont généralement bien tolérés mais peuvent parfois induire des effets indésirables, les effets observés sous isoniazide sont très variables et certains sont potentiellement graves. Les atteintes hépatiques et neurologiques sont les plus fréquentes, d'où la recherche de nouvelles molécules avec une activité équivalente voir mieux et avec une moindre toxicité afin de préserver les patients de potentiels problèmes après administration du traitement [21].

III. Pyrazoles/ Pyrazolines

III.1. Introduction

Les pyrazoles sont des composés importants d'hétérocycles composés de deux atomes d'azotes adjacents dans un système cyclique à cinq chaînons, les noyaux partiellement insaturés sont appelés pyrazolines. Elles ont été synthétisées pour la première fois en 1883 par le chimiste allemand Ludwig Knorr alors qu'il essayait de synthétiser des dérivés de la quinoléine ayant une activité antipyrétique, il a obtenu le composé 2,3-diméthyl-1-phényl-3-pyrazoline-5-one qui s'est révélé ayant une activité antipyrétique, analgésique et antirhumatismale et l'a nommé antipyrine. Cette découverte a stimulé l'intérêt des pyrazoles dans le domaine médicale [22].

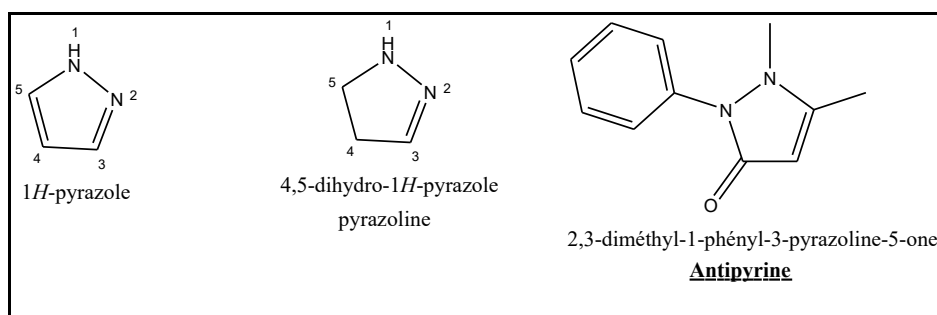


Figure I.7 Structure de la pyrazole, pyrazoline et de l'antipyrine

III.2. Méthodes de synthèse des pyrazoles et pyrazolines

III.2.1. Synthèse à partir de 1,3-dicarbonylés

Konwar et al [23] ont établi une procédure écologique pour la synthèse de pyrazole **7**. Le protocole expérimental consiste à faire réagir des dérivés de phénylhydrazine avec des 1,3-dicétone catalysée par le perchlorate de lithium en présence de l'éthylène glycol à température ambiante.

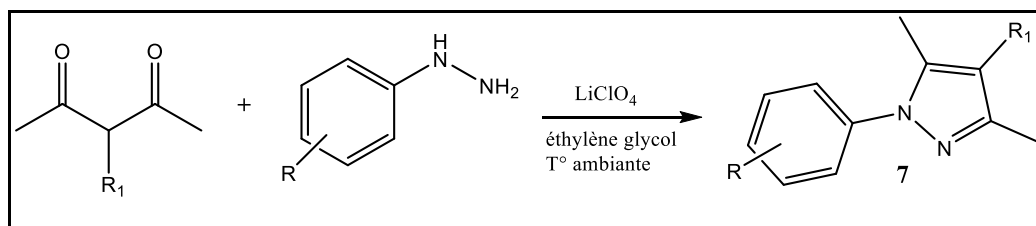


Schéma I.5 Synthèse de pyrazole à partir de 1,3-dicarbonylés

III.2.2. Synthèse à partir de chalcones

Huang et Katzenellenbogen [24] ont réussi à obtenir une série de 4-alkyl-1,3,5-triarylpyrazoles **9** de manière régiosélective via une réaction de condensation entre la phénylhydrazine et des chalcones qui aboutit à des pyrazolines **8** qu'ils ont ensuite oxydés pour arriver aux pyrazoles.

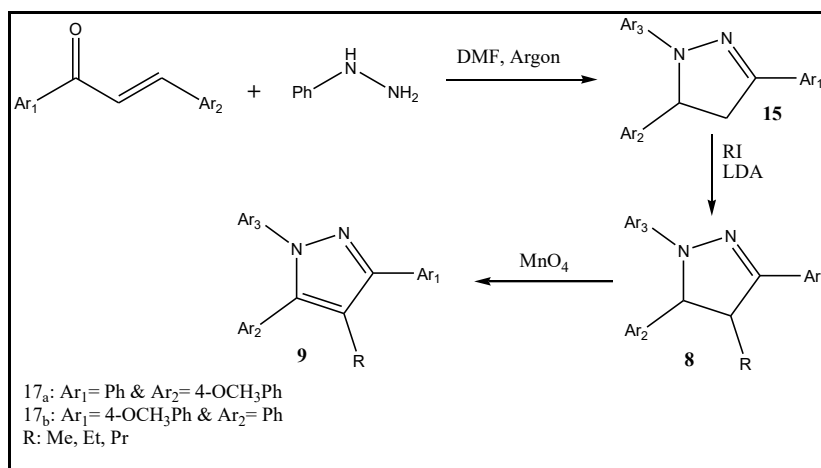


Schéma I.6 Synthèse pyrazoline à partir des chalcones

III.2.3. Réactions multi composantes

En 2021, Mali et ses collègues [25] ont introduit une nouvelle approche de synthèse des pyrazoles efficace et écologique catalysée par la taurine pour la synthèse de la dihydropyrano[2,3-c]pyrazole **10** à noyau thérapeutique densément substitués. Cette réaction fait appel à quatre réactifs dont l'isoniazide, l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile et le benzaldéhyde.

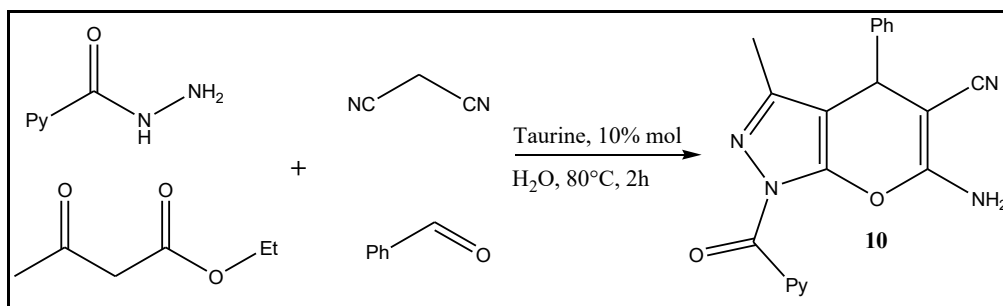


Schéma I.7 Synthèse de pyrazoles par une réaction multi composantes

III.2.4. Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire

La synthèse des pyrazoles par la cycloaddition 1,3-dipolaire se fait avec des composés diazoïques sur des alcynes, la réaction est menée sous des conditions sans solvant ce qui permet d'obtenir des pyrazoles **11** avec des rendements élevés sans aucun traitement ni purification[26].

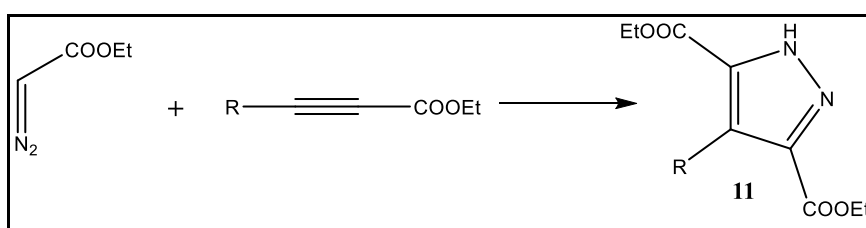


Schéma I.8 Synthèse de pyrazole par cycloaddition sur 1,3-dipolaire

III.3. Activité biologique des pyrazoles et pyrazolines

III.3.1. Activité anti-inflammatoire

Le noyau pyrazole est une molécule polyvalente possédant un large éventail d'activités biologiques dont l'effet anti-inflammatoire. Plusieurs médicaments anti-inflammatoires possèdent le noyau pyrazole dans leur structure. Kumar et al [27] ont synthétisés une série de pyrazoles **12** et étudié leur activité anti-inflammatoire en prenant le diclofénac comme référence, ils ont trouvé que le composé **12d** possède une meilleur activité.

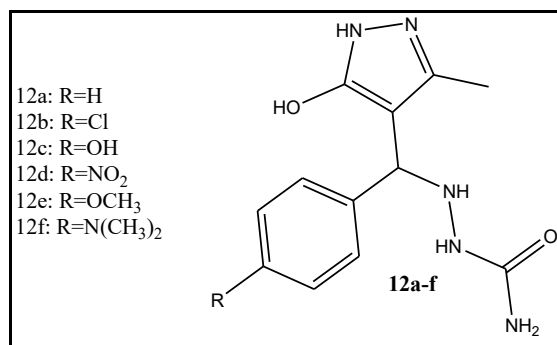


Figure I.8 Dérivés de pyrazoles avec activité anti-inflammatoire

Rathish et al [28] ont mis en point de nouvelles pyrazolines 1,3,5-trisubstituées **13** et **14** portant des benzène sulfonamides et ont évalués leur activité anti-inflammatoire, plusieurs composés ont montrés une activité prometteuse (figure I.9).

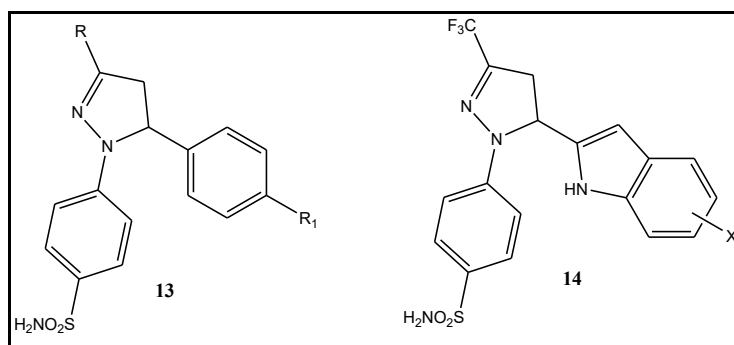


Figure I.9 Exemples de pyrazolines avec activité anti-inflammatoire

III.3.2. Activité antibactérienne

Les dérivés du noyau pyrazoles, stables au niveau métabolique sont connus pour leur activité antibactérienne, ces dérivés ciblent différentes voies métaboliques des bactéries a gram (-) et gram (+). Alam et al [29] ont établi une série de pyrazole-pyrimidineones **15** qui se sont révélés être des puissants inhibiteurs d'E.Coli avec une valeur CMI de 12,5 µg/ml, et certains composés pyrazole-1,3-thiazole **16** étaient des inhibiteurs modérés de S.aureus et de Streptococcus pyogenes.

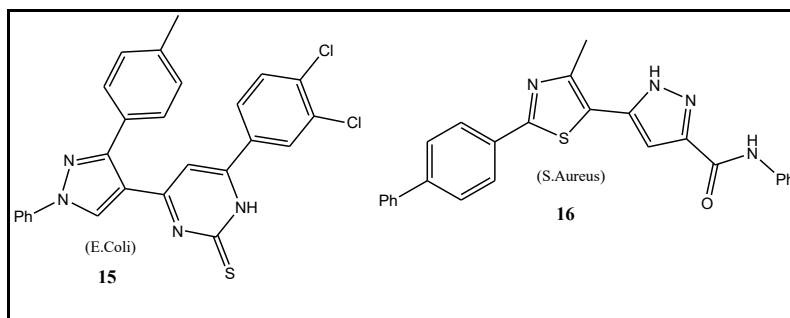


Figure I.10 Dérivés de pyrazoles avec activité antibactérienne

III.3.3. Activité anticancéreuse

Le composé **17** dérivé de pyrazole étudié par H.Fahmy et col [30] a montré une activité anticancéreuse très puissante et une grande sélectivité contre le cancer du poumon.

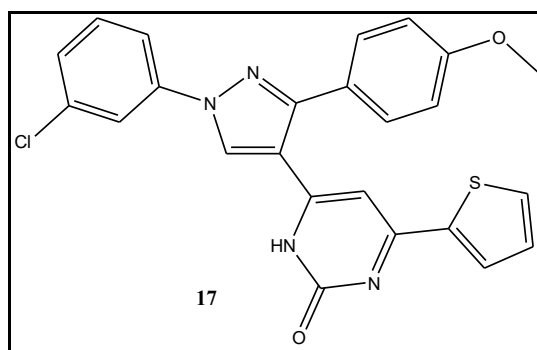


Figure I.11 Dérivé de pyrazoles avec activité anticancéreuse

D.Havrylyuk et col [31] ont synthétisés dix-huit nouvelles molécules thiazolones substituées par des pyrazolines. Ils ont étudié leur activité anticancéreuse in vitro et plusieurs composés se sont montrés intéressants dans les cas de leucémie, mélanome et cancer du poumon dont ce composé **18** (figure I.12).

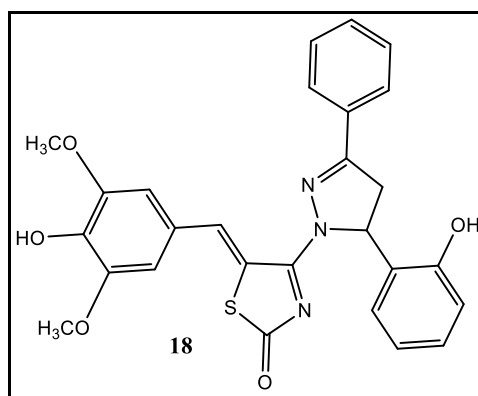


Figure I.12 (Z)-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-4-(5-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-2(5H)-one

IV. Fluorescence

IV.1. Introduction

La fluorescence est un processus dans lequel une molécule absorbe la lumière à une longueur d'onde et la réémet très rapidement à une autre longueur d'onde. Ces molécules, à l'état de repos (niveau d'énergie E_0) ont la propriété d'absorber de l'énergie émise par une source lumineuse et de gagner un niveau d'énergie supérieure (E_2) en faisant passer un électron d'une sous-couche à une autre. Si l'apport d'énergie extérieure cesse, l'électron va gagner une sous-couche d'énergie inférieure E_1 , dans un premier temps intermédiaire entre E_0 et E_2 , puis regagner finalement son niveau fondamental E_0 . Dans cette dernière étape, il va libérer l'énergie acquise $= E_1 - E_0$ sous forme de lumière de longueur d'onde $\lambda_3 = \lambda_1 - \lambda_0$, selon la relation de base :

$$E = h\nu$$

Avec : h , constante de Planck; et ν , fréquence de la lumière

Comme $\nu = c/\lambda$ (c vitesse de la lumière et λ , longueur d'onde). On écrit : $E = hc/\lambda$

Chaque longueur d'onde définit une "couleur". La "couleur" de la lumière émise par le fluorochrome est donc différente de la source d'excitation lumineuse.

La gamme des longueurs d'ondes absorbées par un fluorochrome définit le spectre d'absorption du fluorochrome et la gamme des longueurs d'ondes émises par un fluorochrome définit le spectre d'émission. Par exemple, la fluorescéine absorbe la lumière bleue (maximum à $\lambda = 490$ nm) et émet une lumière bleu-vert (maximum à $\lambda = 520$ nm).

Les molécules qui ont cette propriété d'émettre de la lumière de fluorescence après excitation sont appelées fluorochromes, substances fluorescentes ou sondes fluorescentes. Ce sont des substances chimiques définies par différentes propriétés dont le spectre d'excitation et le spectre d'émission. Les fluorochromes choisis doivent être compatibles avec la source lumineuse utilisée qui elle aussi émet selon un certain spectre. En cas d'utilisation simultanée de plusieurs fluorochromes, ils doivent être choisis de façon à être distingués les uns des autres (spectres d'émission différents) mais si possible pouvoir être excités par la même source lumineuse (spectres d'absorption proches) [32].

IV.2. Principe de la fluorescence

La fluorescence est un phénomène physique dans lequel une molécule absorbe de l'énergie E_2 provenant d'une source lumineuse (laser, lampe à vapeur de mercure...). Il y a ainsi passage d'un état fondamental S_0 à un état excité S_2 avec changement d'orbitale des électrons. Cet état excité S_2 a une durée de vie très courte. Des changements conformationnels font passer

la molécule de l'état excité S2 à un état excité plus stable S1 : c'est la conversion interne (CI),
Le passage de l'état excité S1 à l'état fondamental S0 se fait avec libération d'un photon d'énergie inférieure E1 donc de longueur d'onde supérieure à celui qui a été absorbé [32].

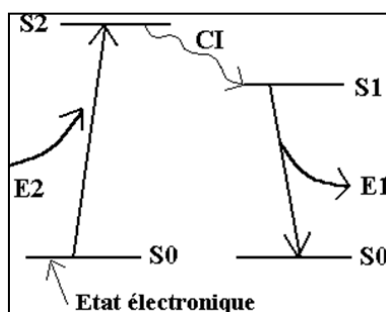


Figure I.13 Diagramme d'énergie

IV.3. Chronologie d'une émission de fluorescence

Le phénomène de fluorescence peut être illustré par le diagramme de Jablonski, qui représente les états d'excitation électronique, les états singulets fondamental S₀ et excité S₁ et S₂ correspondant aux niveaux d'énergies principaux et chaque niveau est divisé en plusieurs niveaux d'énergies vibrationnelles[32].

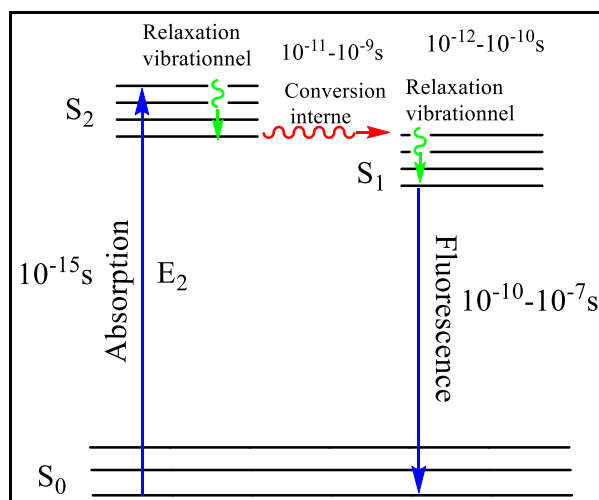


Figure I.14 Diagramme de Jablonski

IV.3.1. Absorption dans l'UV-Visible

Après l'absorption d'un photon d'énergie $E=h\nu$, un électron d'une orbitale de niveau d'énergie S₀ effectue une transition vers un état d'énergie supérieur S₂. La différence entre le niveau d'énergie atteint et l'état basal correspond exactement à l'énergie du photon absorbé E₂. Les différents états d'énergie étant déterminés pour une molécule donnée, seules certaines transitions sont autorisées, expliquant ainsi la forme du spectre d'absorption. Les transitions vers S₁ et S₂ se font sur des temps de l'ordre de grandeur de 10⁻¹⁵ S [32].

IV.3.2. Conversion interne

Après avoir atteint son état excité S_xV_y , l'électron effectue une conversion interne. Il va subir une désexcitation vers S_1V_0 sur un temps de l'ordre de 10^{-12} S. Contrairement aux états S_0 et S_2 qui représentent une différence d'énergie élevée, les états S_1 et S_2 sont énergétiquement assez proches. Cette proximité pourrait entraîner un recouvrement plus au moins important de niveaux vibrationnels de S_1 et S_2 d'énergie équivalente, favorisant une conversion interne rapide.

Les temps très courts pendant lesquels l'électron passe d'un niveau d'énergie à un autre n'autorise aucun mouvement simultané du fluorophore et de son environnement, les transitions sont purement électroniques. En revanche, le temps pendant lequel le fluorophore demeure à l'état excité, il peut se produire un réarrangement des molécules du solvant entourant le fluorophore pour aligner leurs moments dipolaires. L'énergie dissipée par ce réarrangement entraîne une baisse de l'énergie du niveau S_1V_0 . Cet effet est d'autant plus marqué que le solvant est polaire. Cela explique les variations, parfois importantes, des spectres d'émission de certains fluorophores en fonction du solvant dans lequel ils sont dissous. Ce phénomène est appelé effet de solvant et est, en partie, responsable du déplacement de Stokes[32].

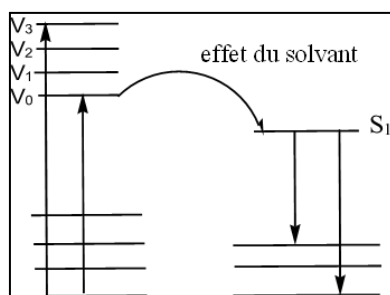


Figure I.15 Effet du solvant

IV.3.3. Emission

A partir du niveau S_1V_0 , le fluorophore émet un photon d'énergie correspondant à la transition S_1V_0 vers S_0V_y . Le temps de vie de fluorescence étant généralement de 10^{-8} - 10^{-9} S, la probabilité d'observer l'émission d'un photon à partir d'un niveau d'énergie supérieur à S_1V_0 est extrêmement faible. Le spectre d'émission ne dépend donc pas à quelques exceptions près de la longueur d'onde d'excitation. Ce phénomène est connu comme la règle de Kasha [33]. Les photons émis sont de plus faible énergie que les photons absorbés.

IV.4. Caractéristiques des fluorophores

IV.4.1. Absorption

C'est la capacité à absorber un photon incident pour passer de l'état fondamentale à l'état

excité. Son efficacité est déterminée par le coefficient d'extinction molaire ϵ du composé. Il est déterminé à la longueur d'onde maximale du fluorophore, plus ϵ est grand plus la fluorescence sera grande[32].

IV.4.2. Coefficient d'extinction molaire

Le coefficient d'extinction molaire exprime la capacité d'une substance à absorber la lumière dans un solvant donné à une longueur d'onde donnée, il relie la quantité de lumière absorbée à la concentration du fluorophore en solution ($M^{-1}cm^{-1}$). Sa valeur est comprise entre 5000 et 250000 $M^{-1}cm^{-1}$ [32].

L'absorbance suit la loi de Beer-Lambert :

$$A(\lambda) = \log \frac{I_{\lambda}^0}{I_{\lambda}} = \epsilon(\lambda).l.C$$

C : concentration de la substance en M

$\epsilon(\lambda)$: valeur du coefficient d'extinction molaire à la longueur d'onde λ en ($M^{-1} cm^{-1}$)

l : Épaisseur du milieu absorbant (la cuve) en cm.

IV.4.3. Rendement quantique de fluorescence

Le rendement quantique Φ exprime l'efficacité d'émission de la lumière fluorescente pour une substance donnée, c'est le rapport entre le nombre de photon émis et le nombre de photons absorbés par la molécule[32].

$$\Phi = \frac{\text{Nombre de photons émis}}{\text{Nombre de photon absorbés}}$$

Le rendement quantique prend des valeurs allant de 0 (non fluorescent) à 1. Son calcul se fait par rapport à un composé de référence, pour cela on mesure pour l'échantillon X et la référence (standard) S leur absorption à une longueur d'onde donnée, ainsi que F_X et F_S pour les deux solutions par intégration de la courbe d'émission obtenue.

Le rendement quantique se calcule par cette formule :

$$\Phi_X = \frac{\Phi_S A_S F_X n_X^2}{A_X F_S n_S^2}$$

Avec :

A : l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation λ_{ex} (prise sur la courbe de λ_{abs} max)

F : l'aire sous la courbe d'émission de fluorescence

n : indice de réfraction du solvant utilisé

IV.4.4. Brillance

C'est un paramètre qui associe l'absorbance et le rendement quantique d'un composé et

nous permet de faire des comparaisons fiables entre molécules fluorescentes, il donne également un aperçu sur l'intérêt biologique du composé pour un marquage fluorescent.

$$B = \varepsilon \cdot \Phi_x$$

Il est reconnu qu'une brillance de $10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ permet l'utilisation du fluorophore du point de vue de l'intensité du signal.

IV.4.5. Déplacement de stokes

Le déplacement de stokes est la différence entre la position du pic d'absorption et celle du pic de fluorescence de la même molécule. Il est exprimé en nombre d'ondes :

$$\Delta\bar{\nu} = \bar{\nu}_{abs} - \bar{\nu}_{em}$$

Ce paramètre nous fournit des informations sur les états excités, quand le moment dipolaire d'une molécule fluorescente est plus grand à l'état excité qu'à l'état fondamentale le déplacement de stokes augmente avec la polarité du solvant.

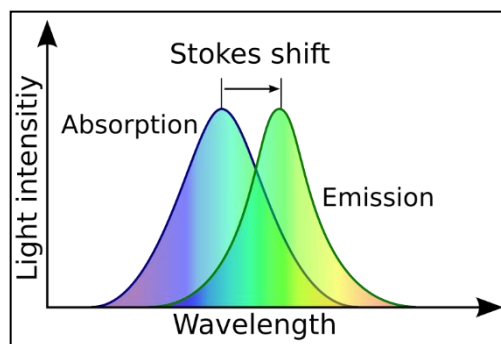


Figure I.16 *Déplacement de stokes*

IV.5. Facteurs influençant la fluorescence

IV.5.1. Influence du solvant

Le moment dipolaire d'une molécule est supérieur à l'état excité qu'à l'état fondamental en règle générale. Quand la polarité du solvant augmente l'intensité augmente et la longueur d'onde d'émission λ_{em} diminue, donc la polarité du solvant influence beaucoup l'émission des molécules polaires mais pas les molécules apolaires[34].

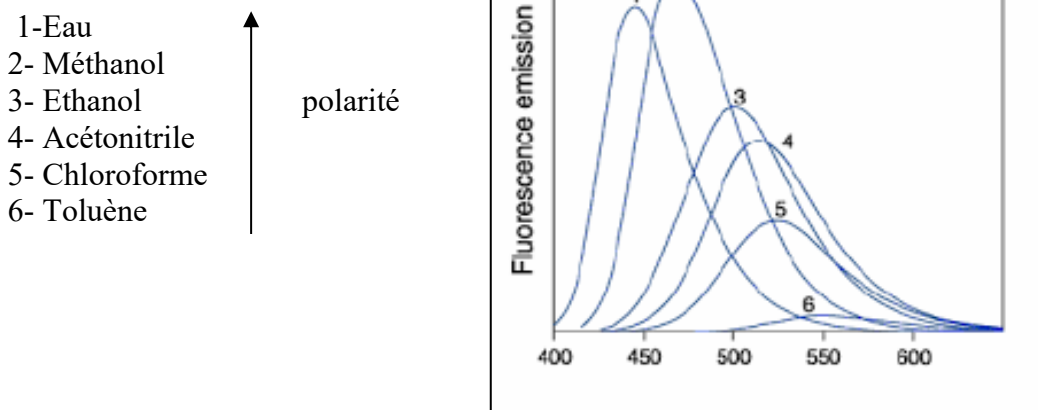


Figure I.17 Exemple d'émission de fluorescence du 6-bromoacétyl-2-diméthylaminonaphtalène.

IV.5.2. Influence de la température

L'augmentation de la température provoque une diminution de l'intensité d'émission et par conséquent diminution du rendement quantique et de la durée de vie. Pour expliquer cela le processus non radiatifs liés à l'agitation thermique (vibration, collisions entre molécule, rotations intramoléculaires) sont d'autant plus efficace que la température est élevée [35].

IV.5.3. Influence du pH

Le changement de milieu modifie le fluorophore soit au niveau de son rendement quantique, soit au niveau du spectre d'excitation ou d'émission[36].

IV.5.4. Influence de la concentration

L'une des difficultés expérimentales qui entrave l'utilisation optimale de la fluorescence est quand l'intensité d'émission n'est pas proportionnelle à la concentration du fluorophore en raison d'un paramètre appelé filtre interne. Cet effet est dû à l'absorption d'une partie de la lumière incidente avant qu'elle n'atteigne l'échantillon où la luminescence est observée, et à une réabsorption d'une partie de la lumière émise avant qu'elle ne quitte la cellule[37].

A de forte concentration le nombre de collision entre molécules augmente donc le phénomène d'inhibition de la fluorescence est observée qui dissipe l'énergie reçue, donc le mieux est d'utiliser des concentration plus faibles [38].

IV.5.5. Effet de la structure moléculaire sur la fluorescence

La plupart des composés fluorescents sont des composés aromatiques. Quelques composés aliphatiques le sont aussi. D'une manière générale, une extension du système π (présence de conjugaison) s'accompagne d'un déplacement des spectres d'absorption et

d'émission vers de plus grande longueur d'onde et une augmentation du rendement quantique de fluorescence. Les transitions de basses énergies des hydrocarbures aromatique sont de type $\pi\text{-}\pi^*$, elles sont caractérisées par des coefficients d'absorption molaire et des rendements quantiques élevés.

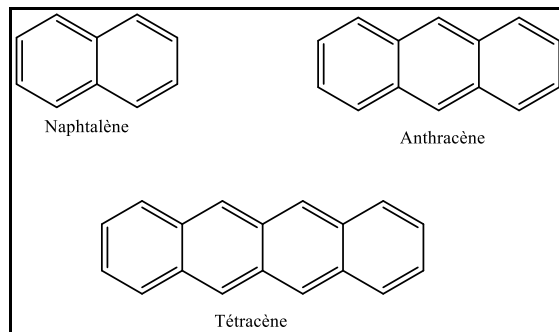


Figure I.18 Molécules aromatique fluorescentes

Dans le cas des aromatiques substitués, la nature et la position du substituant peut faire varier la fluorescence, par exemple la présence d'atomes lourds (Br, I, ...) provoque l'inhibition de la fluorescence.

En général, la substitution avec des groupes électro donneurs (-OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NR₂) provoque une augmentation du coefficient d'absorption molaire et un déplacement bathochrome des spectres d'absorption et de fluorescence.

Pour les composés appelés azaarènes possédant un ou plusieurs atomes d'azote hétérocyclique dans leur structure (pyridine, quinoléine, acridine ...) la transition de plus basse énergie est de type $n\text{-}\pi^*$ ce qui explique le rendement quantique de fluorescence relativement bas. Les caractéristiques fluorescentes de ces composés dépendent fortement du solvant. Dans un solvant protique tel que les alcools, il peut en résulter une inversion des états de plus basse énergie $n\text{-}\pi^*$ et $\pi\text{-}\pi^*$ pour cause des liaison hydrogène que peuvent former les atomes d'azotes avec les molécules de solvant[39].

V. Structures de quelques fluorophores organiques

Les descriptions de petites molécules fluorescentes sont extrêmement nombreuses dans la littérature. Il est de fait impossible d'effectuer une présentation exhaustive de tous les marqueurs utilisés.

On présente ici succinctement les grandes familles de fluorophores organiques couramment utilisés comme sondes en imagerie et en biologie. La caractéristique commune à ces fluorophores est la présence de plusieurs cycles aromatiques dans leur structure.

V.1. Les quinolines

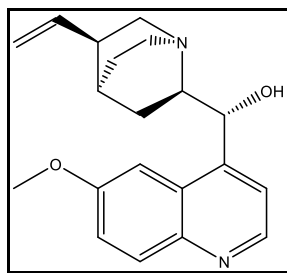


Figure I.19 Structure de la quinine

Le composé chef de cette classe est la quinine, fluorophore historique qui est toujours utilisé comme standard de fluorescence [40,41].

V.2. Les Sondes nitrobenzoxadiazoles (NBD)

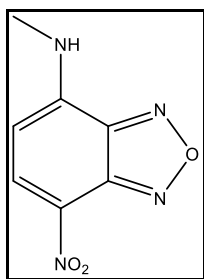


Figure I.20 Nitrobenzoxadiazoles

V.3. Les coumarines

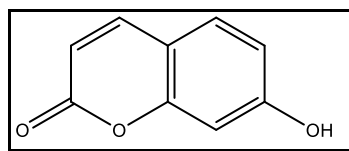


Figure I.21 7-hydroxycoumarine (umbelliférone).

Les coumarines regroupent une large classe de molécules regroupant des substances naturelles, des composés pharmacologiquement actifs et des fluorophores. La substitution de leur position 7 par un hétéroatome (généralement rapportés : oxygène ou azote) confère à ses molécules des propriétés d'absorption dans le proche-UV, comme la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine (ou 4 méthyl-umbelliférone, la 7-hydroxycoumarine étant communément appelée umbelliférone) présentant des λ_{ex} et λ_{em} de 360 et 450 nm respectivement ainsi qu'une brillance de $11000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ environ [42]. Les propriétés spectrales des dérivés 7-aminocoumarines peuvent être modulées par différents substitutions de l'atome d'azote [44] 43. Enfin, les propriétés chimiques des coumarines (solubilité, pKa..) peuvent être modifiées par des substitutions sur d'autres positions. La bis-fluorination de l'umbelliférone aux positions 6 et 8 permet d'abaisser son pKa de 8 à 5 [45] 44.

V.4. La fluorescéine

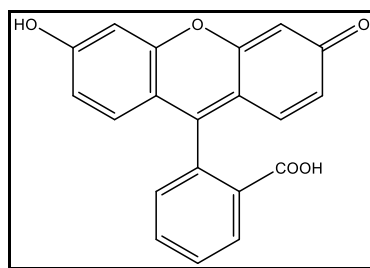


Figure I.22 *Fluorescéine.*

La fluorescéine demeure l'un des fluorophores les plus utilisés à l'heure actuelle. Il existe sous de multiples états ioniques. La forme bis anionique (carboxylate et phénate présents simultanément en solution aqueuse basique, le pKa du phénol étant de 6.4) est la forme présentant la fluorescence la plus élevée : $\lambda_{\text{ex}}=490 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}}=514 \text{ nm}$ et affichant une excellente brillance de $88000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ [43] 45. La sensibilité de la fluorescéine aux variations de pH a permis le développement d'indicateurs de pH.

V.5. Les Rhodamines

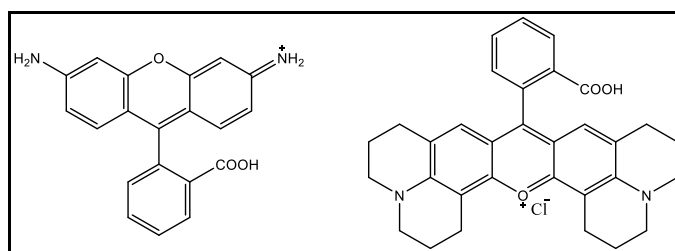


Figure I.23 *Rhodamine 110 et 101.*

Les rhodamines sont des sondes très largement utilisées. Cette classe de fluorophores présente certaines caractéristiques clés, comme une faible sensibilité au pH et des propriétés de fluorescence modulables par différentes alkylations des anilines.

Le composé le plus simple de la série, la rhodamine 110, présente des caractéristiques de fluorescence analogues à la fluorescéine ($\lambda_{\text{ex}}=496 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}}=517 \text{ nm}$; brillance de $68000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ en solution aqueuse) [46].

VI. Application de la fluorescence

L'utilisation de la fluorescence rentre dans beaucoup de domaines : médecine, chimie, physique, biologie, industries pharmaceutiques. Voici quelques applications [47]:

- **Spectroscopie de fluorescence induite par laser dans le diagnostic du cancer** : elle se fait de deux manières, la première consiste en l'injection par voie systémique un médicament comme un dérivé de l'hématoporphorine qui est sélectivement retenu par

la tumeur. Lorsqu'il est photoexcité, le médicament localisé dans la tumeur devient fluorescent.

- **Etude des polluants pétroliers marins** : détecter les nappes de pétrole à la surface de l'eau et identification des sources de pollution, malgré que seuls quelques hydrocarbures soient fluorescents car le pétrole absorbe fortement les radiations et la lumière bleue il reste assez fluorescent pour la détection.
- **Détermination précise de glucose** : le glucose est considéré comme un composant majeur des glucides animales et végétales dans les systèmes biologiques. En outre, les niveaux de glucose dans le sang est un bon indicateur de la santé humaine et fournit des informations significatives sur de nombreuses maladies tels que le diabète.
- **Détection de bactérie grâce à l'empreinte spectrale** : des études spectrales sur des bactéries buccales (bacilles noirs pigmentés) ont montré une différence significative dans la signature spectrale de chaque bactérie [48].

Autres applications de la fluorescence :

- ✓ Lasers à colorant
- ✓ Capteurs optiques
- ✓ Lampes fluorescentes
- ✓ Marquages de sécurité (ex: billet de banque, passeport, ...)
- ✓ Contrôle non destructif
- ✓ Etude des membranes biologiques et de l'acide nucléique.

Références bibliographiques

- [1] B. E. Aksöz et R. Ertan, Chemical and Structural Properties of Chalcones I, *Pharm. Sci.*, 36, 2011, 223-242.
- [2] G. Di Carlo, N. Mascolo, A. A. Izzo, et F. Capasso, Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs, *Life Sci.*, vol. 65, n° 4, 1999, 337-353, doi: 10.1016/S0024-3205(99)00120-4.
- [3] S. Mandge, H.P. Singh, S. Gupta Dutta et al, Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives, *Trends Appl. Sci. Res* , vol. 2, n° 1, 2007, p. 52-56.
- [4] V. Enchev et A. Y. Mehandzhiyski, Computational insight on the chalcone formation mechanism by the Claisen–Schmidt reaction, *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 117, n° 11, 2017, e25365, doi: 10.1002/qua.25365.
- [5] X.-F. Wu, H. Neumann, A. Spannenberg, T. Schulz, H. Jiao, et M. Beller, Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, n° 41, oct 2010, p. 14596-14602, oct. 2010, doi: 10.1021/ja1059922.
- [6] M. Selepe et F. Van Heerden, Application of the Suzuki-Miyaura Reaction in the Synthesis of Flavonoids, *Molecules*, vol. 18, n° 4, 2013, 4739-4765, doi: 10.3390/molecules18044739.
- [7] T. J. J. Müller, S. Doye « Multi-component Heterocycle Syntheses Based upon Sonogashira Coupling-Isomerization », 2006, thèse de doctorat. »
- [8] C. Xu, G. Chen, et X. Huang, Chalcones by the Wittig reaction of a stable ylide with aldehydes under microwave irradiation, *Org. Prep. Proced. Int.*, vol. 27, n° 5, 1995, 559-561, doi: 10.1080/00304949509458500.
- [9] B. R. Troen, The role of cathepsin K in normal bone resorption, *Drug News Perspect.*, vol. 17, n° 1, 2004, 19, doi: 10.1358/dnp.2004.17.1.829022.
- [10] C. Le Gall *et al.*, A Cathepsin K Inhibitor Reduces Breast Cancer–Induced Osteolysis and Skeletal Tumor Burden, *Cancer Res.*, vol. 67, n° 20, 2007, 9894-9902, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3940.
- [11] H-K. Hsieh, L-T. Tsao, , J-P. Wang et al, Synthesis and Anti-inflammatory Effect of Chalcones, *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 52, n o 2, 2000, 163-171, doi: 10.1211/0022357001773814.
- [12] S. Vogel, M. Barbic, G. Jürgenliemk, et J. Heilmann, Synthesis, cytotoxicity, anti-oxidative and anti-inflammatory activity of chalcones and influence of A-ring modifications on the pharmacological effect, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, n° 6, 2010,

- 2206-2213, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.060.
- [13] M. Chen, T. G. Theander, S. B. Christensen, L. Hviid, L. Zhai, et A. Kharazmi, Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* and protects mice from *P. yoelii* infection, *Antimicrob. Agents Chemother*, vol. 38, n° 7, 1994, 1470-1475doi: 10.1128/AAC.38.7.1470.
- [14] M.A.R. Peña, Synthesis and biological evaluation of sulfanyl and sulfonyl chalcones, and metronidazole derivatives with possible antimalarial and leishmanicidal activity. 2017. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux; Universidad central de Venezuela.
- [15] N. Yadav *et al.*, Antimalarial Activity of Newly Synthesized Chalcone Derivatives *In Vitro*, *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 80, n° 2, 2012, 340-347, doi: 10.1111/j.1747-0285.2012.01383.x.
- [16] O. El Bouazzi, Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide, *Eur. Sci. J. ESJ*, vol. 16, n o 3, 2020,401-410, doi: 10.19044/esj.2020.v16n3p401.
- [17] S. R. Shah et K. D. Katariya, 1,3-Oxazole-isoniazid hybrids: Synthesis, antitubercular activity, and their docking studies, *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 57, n° 4, 2020, 1682-1691, doi: 10.1002/jhet.3893.
- [18] T. P. Sycheva, T. N. Pavlova, et M. N. Shchukina, Synthesis of isoniazid from 4-cyanopyridine, *Pharm. Chem. J.*, vol. 6, n° 11, 1972, 696-698, doi: 10.1007/BF00771896.
- [19] Y. Moutaouakkil, Y. Bousliman, A. Bennana et al, La chimie thérapeutique des Antituberculeux, *Journal Marocain des Sciences Médicales*, vol. 21, no 4, 2017, 11-17, DOI : 10.48401/IMIST.PRSM/jmsm-v21i4.11829
- [20] M. M. Baizer, M. Dub, S. Gister, et N. G. Steinberg, Synthesis of Isoniazid from Citric Acid, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed*, vol. 45, n° 7, 1956, 478-480, doi: 10.1002/jps.3030450714.
- [21] O. El Bouazzi, Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide, *Eur. Sci. J. ESJ*, vol. 16, n o 3, 2020, 401-410, doi: 10.19044/esj.2020.v16n3p401.
- [22] K.A. Kumar et P. Jayaroopa, Pyrazoles: synthetic strategies and their pharmaceutical applications-an overview, *International Journal of Pharm Tech Research*, vol. 5, no 4, 2013, p. 1473-1486.
- [23] M. Konwar *et al.*, An Unexplored Lewis Acidic Catalytic System for Synthesis of Pyrazole and its Biaryls Derivatives with Antimicrobial Activities through Cycloaddition-Iodination-Suzuki Reaction, *ChemistrySelect*, vol. 4, n° 35, 2019, 10236-10245, doi: 10.1002/slct.201902266.

- [24] Y. R. Huang et J. A. Katzenellenbogen, Regioselective Synthesis of 1,3,5-Triaryl-4-alkylpyrazoles: Novel Ligands for the Estrogen Receptor, *Org. Lett.*, vol. 2, n° 18, 2000, 2833-2836, doi: 10.1021/ol0062650.
- [25] G. Mali *et al.*, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Densely Substituted Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles *via* a Taurine-Catalyzed Green Multicomponent Approach, *ACS Omega*, vol. 6, n° 45, 2021, 30734-30742, doi: 10.1021/acsomega.1c04773.
- [26] D. Vuluga, J. Legros, B. Crousse, et D. Bonnet-Delpon, Synthesis of pyrazoles through catalyst-free cycloaddition of diazo compounds to alkynes, *Green Chem*, vol. 11, n° 2, 2009, 156-159doi: 10.1039/B812242C.
- [27] R. Surendra Kumar, I. A. Arif, A. Ahamed, et A. Idhayadhulla, Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues, *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 23, n° 5, 2016, 614-620, doi: 10.1016/j.sjbs.2015.07.005.
- [28] I. G. Rathish *et al.*, Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 19, n° 1, 2009, 255-258doi: 10.1016/j.bmcl.2008.10.105.
- [29] M. A Alam, Antibacterial Pyrazoles: Tackling Resistant Bacteria, *Future Med. Chem.*, vol. 14, n° 5, 2022, 343-362, doi: 10.4155/fmc-2021-0275.
- [30] H. Fahmy, N. Khalifa, M. Ismail, H. El-Sahrawy, et E. Nossier, Biological Validation of Novel Polysubstituted Pyrazole Candidates with in Vitro Anticancer Activities, *Molecules*, vol. 21, n° 3, 2016, 271, doi: 10.3390/molecules21030271.
- [31] D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, et R. Lesyk, Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 44, n° 4, 2009, 1396-1404, doi: 10.1016/j.ejmech.2008.09.032.
- [32] J. R. Lakowicz et B. R. Masters, Principles of Fluorescence Spectroscopy, Third Edition, *J. Biomed. Opt.*, vol. 13, n° 2, 2008, 029901, doi: 10.1117/1.2904580.
- [33] M. Kasha, Characterization of electronic transitions in complex molecules, *Discuss. Faraday Soc.*, vol. 9, 1950, 14, doi: 10.1039/df9500900014.
- [34] A. Benazzouz, M. Makhloufi-Chebli, S. M. Hamdi, B. Boutemour-Kheddis, A. M. S. Silva, et M. Hamdi, Study of novel fluorescent coumarin-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones dyads. Estimation of ground- and excited-state dipole moments from a solvatochromic shift, *J. Mol. Liq.*, vol. 219, 2016, 173-179, doi: 10.1016/j.molliq.2016.02.095.
- [35] N. R. Patil, R. M. Melavanki, J. Thipperudrappa, et U. O. Afi, « Effect of temperature on the fluorescence emission of ENCTTTC in different nonpolar solvents, *Can. J. Phys.*, vol.

- 91, n° 11, 2013, 971-975, doi: 10.1139/cjp-2013-0025.
- [36] C. J. Halfman et T. Nishida, Influence of pH and electrolyte on the fluorescence of bovine serum albumin, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Protein Struct.*, vol. 243, n° 2, 1971, 284-293, doi: 10.1016/0005-2795(71)90085-7.
- [37] M. Kubista, R. Sjöback, S. Eriksson, et B. Albinsson, Experimental correction for the inner-filter effect in fluorescence spectra, *The Analyst*, vol. 119, n° 3, 1994, 417-419, doi: 10.1039/AN9941900417.
- [38] T. Förster, Energy migration and fluorescence, *J. Biomed. Opt.*, vol. 17, n° 1, 2012, 011002, doi: 10.1117/1.JBO.17.1.011002.
- [39] A. Benazzouz-Touami, Synthèse de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, valorisation en UV-visible et fluorescence. 2016. Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri.
- [40] D. F. Eaton, International union of pure and applied chemistry organic chemistry division commission on photochemistry, *J. Photochem. Photobiol. B*, vol. 2, n° 4, 1988, 523-531, doi: 10.1016/1011-1344(88)85081-4.
- [41] S. G. Schulman, R. M. Threatte, A. C. Capomacchia, et W. Larry Paul, Fluorescence of 6-Methoxyquinoline, Quinine, and Quinidine in Aqueous Media, *J. Pharm. Sci.*, vol. 63, n° 6, 1974, 876-880, doi: 10.1002/jps.2600630615.
- [42] W.C. Sun, K. R. Gee, et R. P. Haugland, Synthesis of novel fluorinated coumarins: Excellent UV-light excitable fluorescent dyes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 8, n° 22, 1998, 3107-3110, doi: 10.1016/S0960-894X(98)00578-2.
- [43] Grandberg, I.I.; Denisov, L.K.; Popova, O.A. "7-Aminocoumarins." ; *Chem. Heterocycl. Compd. (N.Y) 1987, Vol 23, pages117.*
- [44] D. Puliti, Sondes fluorogéniques pour la détection et l'étude de la dynamique de protéines cellulaires. 2010. Thèse de doctorat. Strasbourg.
- [45] R. P. Haugland, *The handbook: a guide to fluorescent probes and labeling technologies, Molecular probes*, 2005.
- [46] L. D. Lavis, T.-Y. Chao, et R. T. Raines, Fluorogenic Label for Biomolecular Imaging, *ACS Chem. Biol.*, vol. 1, n° 4, 2006, 252-260, doi: 10.1021/cb600132m.
- [47] K. Naresh, Applications of fluorescence spectroscopy, *J. Chem. Pharm. Sci*, vol. 974, 2014, p. 2115.
- [48] A. Shahzad, G. Köhler, M. Knapp, E. Gaubitzer, M. Puchinger, et M. Edetsberger, Emerging applications of fluorescence spectroscopy in medical microbiology field, *J. Transl. Med.*, vol. 7, n° 1, 2009, 99, doi: 10.1186/1479-5876-7-99.

Chapitre II

Partie expérimentale

Dans ce chapitre on s'intéresse au protocole expérimental et aux techniques de caractérisation structurales mise en œuvre pour réaliser ce travail qui a été fait au niveau du laboratoire de chimie organique à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

I. Réactifs et solvants utilisés

Tous les produits chimiques, solvants et réactifs, utilisés pour la synthèse du ligand et de ses complexes, sont de qualité analytique et ont été utilisés sans purification préalable. Il s'agit des molécules suivantes :

- **Solvants** : Ethanol, méthanol, diméthylsulfoxyde (DMSO), acétonitrile (ACN), tétrahydrofurane (THF) sont fabriqués respectivement par Specilab, Labochemie, Sigma-Aldrich, Carlo erba et prolab. Le chloroforme et l'acétate d'éthyle de labo Honeywell.
- **Réactifs** : 4-Acétylpyridine produit par Riedel-de Haen Ag Seelze-Hannover, benzaldéhyde, 4-méthoxybenzaldéhyde (anizaldéhyde), 4-chlorobenzaldéhyde, thiophène-2-carbaldéhyde, de Sigma-Aldrich, 2,6-dichlorobenzaldéhyde et 4-(N,N)-diméthylaminobenzaldéhyde fabriqués par Mereck Schuchardt, l'isoniazide de Biochem.
- **Catalyseurs** : Hydroxyde de sodium (la soude) de Sigma-Aldrich, acide acétique glacial fabriqué par Sharlab.

II. Appareillages et techniques d'analyses

II.1. Point de fusion

Les mesures des points de fusion des chalcones et des pyrazoles ont été prises sur un appareil digital de type **Melting Point Apparatus SMP30** au niveau du laboratoire pédagogique de chimie pharmaceutique de la faculté des sciences.

II.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté du ligand synthétisé a été contrôlé par chromatographie sur couche mince en utilisant des plaques prêtes à l'emploi en gel de silice de type 60 F254 à support en aluminium. Les produits sont dissous dans du méthanol et l'éluant utiliser est un mélange chloroforme-méthanol. La révélation des taches sur la plaque a été faite par une lampe UV.

II.3. Spectroscopie infrarouge

Les résultats de l'analyse par spectroscopie infra-rouge sont obtenus avec un spectrophotomètre FT-IR IRAffinity-1S de la marque SHIMADZU sans utilisation du KBr au niveau du laboratoire d'analyse de la faculté des sciences. Les nombres d'onde $\bar{\nu}$ sont donnés en cm^{-1} .

II.4. Spectroscopie UV-visible

Les spectres UV-visibles obtenus pour nos produits ont été enregistrés en solutions diluées à 10^{-4} ou à 10^{-5} M dans différents solvant DMSO, acétonitrile, méthanol, chloroforme, acétate d'éthyle et THF à température ambiante du laboratoire d'analyse de l'UMMTO, avec un appareil UV-visible de type UV-1900i de la marque SHIMADZU relié à un ordinateur.

II.5. Spectroscopie de fluorescence

Les spectres d'émission de fluorescence réalisés pour nos échantillons ont également été faits dans les mêmes solvants que ceux utilisés pour l'UV-visible à des concentrations de 10^{-5} M, à l'aide d'un spectrofluoromètre SHIMADZU RF-6000 muni d'une lampe en xénon du laboratoire d'analyse de la faculté des Sciences de l'UMMTO. Les rendements quantiques de fluorescence sont calculés par rapport à une référence adaptée, dans notre cas la fluorescéine dissodique ($\Phi = 0,9$) est prise comme référence.

III. Manipulations

III.1. Synthèse des chalcones à partir de la 4-Acétypyridine

Le mode opératoire adopté pour la synthèse des chalcones est celui décrit dans les travaux du laboratoire [1].

Dans un bécher de 200 mL sont ajoutés 20 mmoles d'aldéhyde aromatique solubilisé dans 15 mL d'éthanol dans le cas où c'est un solide, et sans solvant si l'aldéhyde est liquide. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % préparée préalablement et bien refroidie est ensuite ajoutée. Le mélange est placé dans un bain de glace à 0 °C et sous agitation magnétique pendant 5-10 minutes. Un équivalent de la 4-acétypyridine est ajouté goutte à goutte pendant environ 10 minutes. La formation d'un solide est observé juste après l'ajout des premières gouttes de la 4-acétypyridine, on laisse la réaction pendant 1h sous agitation au bain de glace, puis une heure encore à température ambiante pour un totale de 2h de réaction.

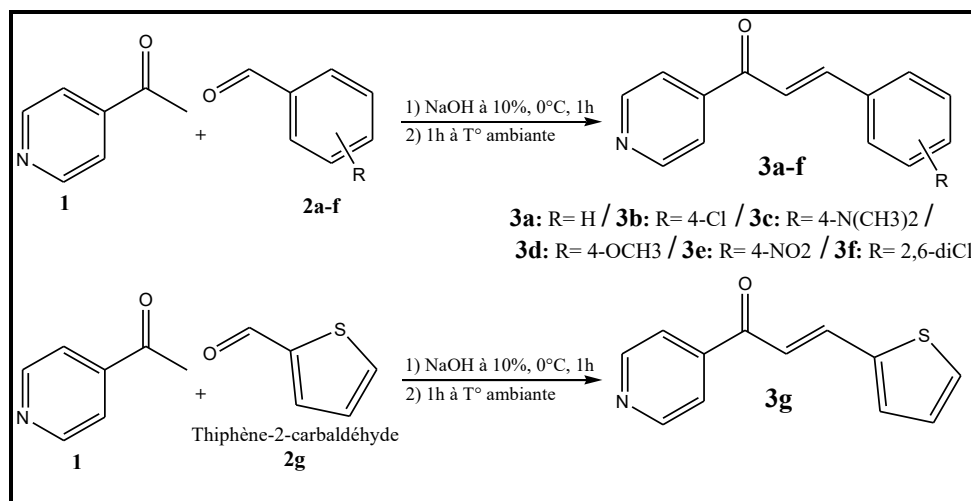


Schéma II.1 Schéma général de synthèse des chalcones **3a-g** à partir de la 4-acétylpyridine.

III.2. Synthèse des pyrazolines à partir des chalcones

Dans un ballon de 50 mL relié à un réfrigérant (montage à reflux) avec agitation magnétique, sont introduits 2 mmoles de chalcones préparés précédemment avec 15 mL d'éthanol et 5 mL d'acide acétique glacial. Le mélange est agité et chauffé au reflux pendant 20 minutes et à la fin de ce temps on ajoute 1,5 équivalent d'isoniazide. L'évolution de la réaction est suivie par CCM jusqu'à l'épuisement de la chalcone et le temps mis en jeu est donné dans le tableau II.1. À la fin de la réaction, le mélange est évaporé pour éliminer l'éthanol, ensuite de la glace d'eau distillée est ajoutée jusqu'à pH neutre et un précipité se forme. Ce dernier est récupéré par filtration et recristallisé dans l'éthanol dans le cas où le produit contient des traces des produits de départ.

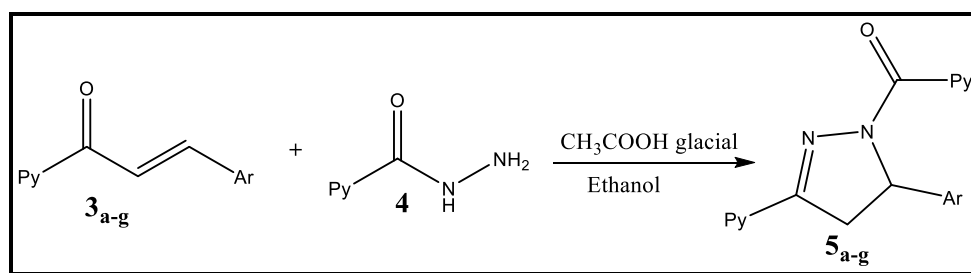


Schéma II.2 Schéma général de synthèse des pyrazolines **5a-g** à partir de chalcones.

Tableau II.1 Temps de réaction des synthèses de pyrazoles

Composé	R	Temps de réaction
5a	H	26h
5b	4-Cl	11H30

5c	4-N(CH ₃) ₂	13h
5d	4-OCH ₃	18h
5 ^e	4-NO ₂	24h30
5f	2,6-diCl	17h
5g	Thiophène-2-carbaldéhyde	15h

IV. Etude de l'activité antioxydante des chalcones et des pyrazolines

IV.1. Principe

La méthode de DPPH repose sur la théorie qu'un donneur d'hydrogène est un antioxydant. Le radical DPPH[•] (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) de coloration violette et qui présente une bande caractéristique de 517 nm accepte un hydrogène cédé par l'antioxydant pour former une forme non radicalaire DPPH-H. L'effet de l'antioxydant est proportionnel à la disparition du radical DPPH[•] et à la décoloration de la solution du violet au jaune (schéma II.3). L'activité antioxydante s'exprime par le PI (pourcentage d'inhibition)[2].

$$PI(\%) = \frac{A_S - A_{ech}}{A_S} \times 100$$

A_S : Absorbance du standard à 517 nm (sans l'échantillon).

A_{ech} : Absorbance de l'échantillon après une heure d'incubation.

Le pourcentage d'inhibition est par la suite exprimé par la **CI 50** (concentration inhibitrice) qui correspond à la concentration nécessaire pour que 50% du radicale soit réduit.

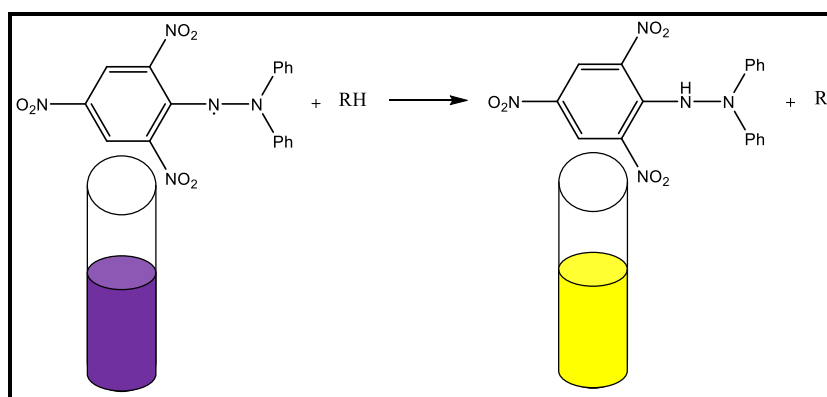


Schéma II.3 Mécanisme générale de réduction du DPPH

IV.2. Mode opératoire

Les produits testés sont préparés à des concentrations de 10^{-1} mol/L dans le DMSO puis dilués à un demi pour avoir des concentrations de 5×10^{-2} M ; $2,5 \times 10^{-2}$ M ; $1,25 \times 10^{-2}$ M et $6,25 \times 10^{-3}$ M. Quant à la solution de DPPH \cdot , elle est préparée en solubilisant 4 mg de DPPH dans 100 ml d'éthanol.

Un volume de 40 μ L de chaque concentration est prélevé ensuite ajouté à 2mL de solution de DPPH \cdot . Après avoir agité vigoureusement, les mélanges sont incubés à l'abri de la lumière pendant 1h. Les tests sont préparés en duplicata, pour chaque concentration de chaque échantillon. Le blanc ou le standard est préparé à partir de 2 ml de la solution éthanolique du radical DPPH \cdot et 40 μ l de DMSO puis laissé à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant une heure.

L'absorbance est déterminée par spectroscopie UV-Visible à 517 nm, les résultats obtenus sont comparés à ceux de l'acide ascorbique pris comme référence.

IV.3. Détermination de la CI50

La CI50 (concentration inhibitrice à 50%) permet de calculer la concentration de l'échantillon nécessaire pour réduire le radical DPPH \cdot de 50%. Elle est obtenue graphiquement par extrapolation des graphes tracés du pourcentage d'inhibition en fonction des différentes concentrations. Plus la valeur de CI50 est petite, l'activité antioxydante est d'autant plus grande [3].

Références bibliographiques

[1] (a) K. Ould Lamara *et al.*, Synthesis, biological activities of chalcones and novel 4-acetylpyridine oximes, molecular docking of the synthesized products as acetylcholinesterase ligands, *J. Mol. Struct.*, vol. 1252, 2022, 132153, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.132153.

(b) M. Ihaddadene, Synthèse et activité biologique de quelques dérivés chalcones, pyrazolyl-pyridines et oxazolyl-pyridines, mémoire Master, UMMTO, 2019

[2] L. L. Mensor *et al.*, Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method, *Phytother. Res.*, vol. 15, n° 2, 2001, 127-130, doi: 10.1002/ptr.687.

[3] N. Bentabet, Z. Boucherit-Otmani, et K. Boucherit, Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Béchar en Algérie, *Phytothérapie*, vol. 12, n° 6, 2014, 364-371, doi: 10.1007/s10298-014-0834-x.

Chapitre III

Résultats et discussions

Partie I

**Synthèse, caractérisation,
valorisation par UV-Visible
et fluorescence et étude de
l'activité antioxydante des
chalcones dérivés de la 4-
acétylpyridine.**

I. Introduction

Les chalcones sont les syntones principaux dans la synthèse de nombreux composés hétérocycliques tel que les pyrazolines, les pyrazoles, les pyrimidines, les thiazoles et autres. La condensation de *Claisen-Schmidt* est la méthode la plus simple mise en évidence pour la préparation des chalcones. Elles peuvent être obtenues par condensation aldolique de dérivés comportant un groupement acétyle et d'aldéhydes aromatiques (par catalyse acide ou basique).

En raison des activités thérapeutiques citées dans le chapitre I précédent, dans ce travail, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse d'une série de chalcones dérivés de la 4-acétylpyridine via la condensation de Claisen-Schmidt sur les dérivés de benzaldéhyde en présence d'un catalyseur basique tel l'hydroxyde de sodium, dont on a obtenu une sélectivité totale vers ces composés chalcones. Une étude par spectroscopie UV-Visible et fluorescence a été réalisée pour ces dérivés dans le but de rechercher de nouvelles sondes fluorescentes intéressantes et moins toxiques.

La deuxième étape de ce travail consiste sur la condensation de ces cétones α,β -insaturées ou chalcones obtenues avec un dérivé binucléophile, isoniazide connu pour ses vertus antituberculeux qui a conduit à une série de composés hétérocycliques pyrazolines avec des rendements satisfaisants.

II. Synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine

La méthode adoptée pour la synthèse des chalcones dérivées de la 4-acétylpyridine est celle décrite dans les travaux du laboratoire [1,2] et rapportée dans la partie expérimentale de ce travail. Cette dernière consiste à faire réagir la 4-acétylpyridine comme entité nucléophile sur des aldéhydes aromatiques qui se comportent comme des entités électrophiles. La réaction s'effectue dans un minimum d'éthanol comme solvant polaire protique pour les aldéhydes solides et sans solvant pour les aldéhydes liquides et en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium comme base à 0°C. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau III.1 et sont comparés à ceux déjà décrits.

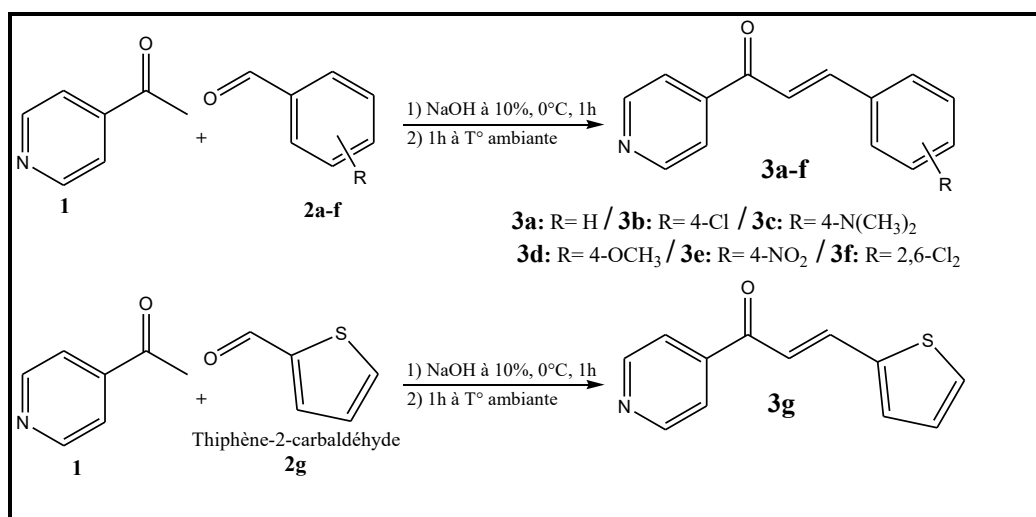


Schéma III.1 Schéma générale de la synthèse des chalcones **3a-g**.

II.1. Mécanisme réactionnel de la réaction

La première étape consiste en la formation de l'énolate sur la 4-acétylpyridine par déprotonation en alpha du carbonyle par la base puis l'intermédiaire formé se condense avec les aldéhydes aromatiques pour donner en premier lieu un aldol (β -hydroxycétone) qui se déshydrate (crotonisation) pour donner la chalcone (carbonyle α,β -insaturé) comme illustré dans le Schéma III.2.

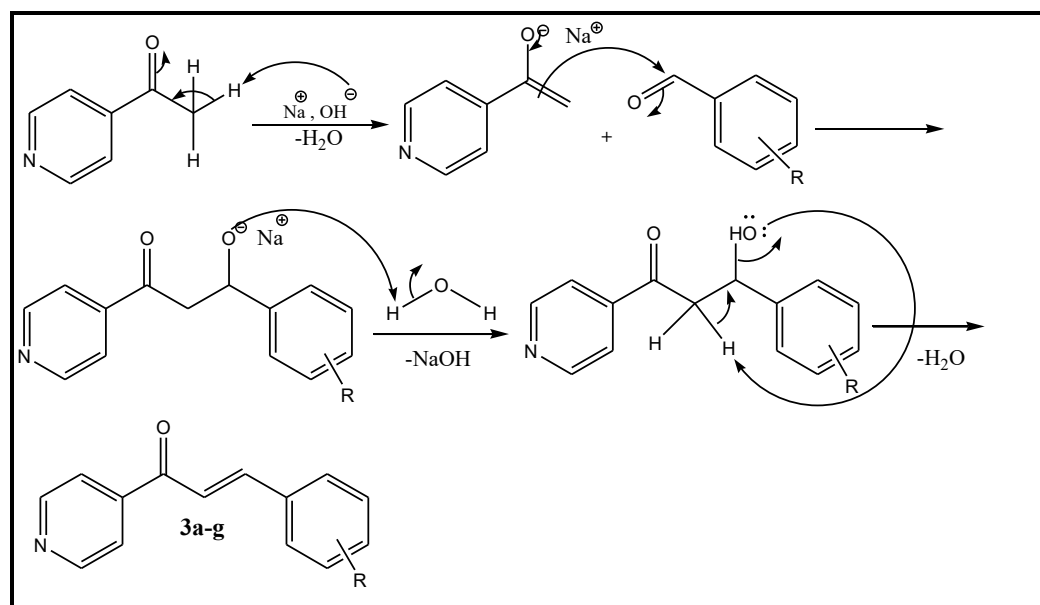


Schéma III.2 Mécanisme réactionnel de synthèse des composés **3a-g**.

III. Caractérisations des chalcones 3a-g

III.1. Résultats de l'analyse par CCM et mesure du point de fusion

Les propriétés physico-chimiques et les calculs des rapports frontaux de la CCM faites avec un mélange chloroforme-méthanol (3mL/13 gouttes) comme éluant des composés sont donnés dans le tableau III.1 suivant.

Tableau III.1 Propriétés physico-chimiques des chalcones 3a-g.

Composé	R	Aspect	Rdt % Exp	Rdt % [Litt]	P _f (°C)	P _f (°C) [litt]	R _f
3a	H	Poudre blanche	76	75 [1]	198-200	172-174 [1]	0,55
3b	4-Cl	Poudre cristalline verdâtre	51	52 [1]	136-138	134-135 [1]	0,8
3c	4-N(CH ₃) ₂	Poudre cristalline orange	53	65 [2]	100-102	119-123 [2]	0,88
3d	4-OCH ₃	Poudre fine verte	74	72 [1]	112-114	104-106 [1]	0,72
3e	4-NO ₂	Poudre blanchâtre	50	83 [1]	175-177	187-189 [1]	0,4
3f	2,6-diCl	Poudre blanc cassé	72	70 [1]	102-104	100-102 [1]	0,75
3g	Thiophène	Poudre couleur pistache	56	60 [1]	112-115	98-100 [1]	0,77

Au vu de ces résultats, nous constatons que dans les conditions opératoires proposées notamment avec le benzaldéhyde, le rendement est relativement le plus élevé (tableaux III.1). Ce qui a été confirmé par les calculs des indices de réactivité en utilisant le logiciel Gaussian 5.0 [3] avec la méthode DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) avec la fonctionnelle b3lyp et la base de calcul 6-31G(d,p) (tableau III.2). Ces résultats montrent que l'électrophilie du carbone du carbonyle (CHO) dépend de la nature et de la position du substituant lié au noyau aromatique et que le carbone de l'aldéhyde (CHO) est plus électropositif dans **2a** suivi du **2b** et **2c** qui ont la même valeur de charge sur les carbonyles et leurs rendements sont proches. La plus faible charge correspond au carbone du carbonyle du thiophène carbaldéhyde et donc son rendement doit être le plus faible. Ces différences de rendements peuvent être dûes aux pertes de masse durant la recristallisation ou pendant la filtration. Nous soulignons que les chalcones **3a-g** sont partiellement solubles dans l'éthanol même à froid cela donc provoque des pertes de masses et par conséquent la diminution du rendement.

Tableau III.2 Valeurs des charges sur les carbones des carbonyles des aldéhydes 2a-g.

Aldéhyde	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g
Charge	0,378	0,376	0,376	0,374	0,369	0,367	0,373

III.2. Résultats de l'analyse par spectroscopie IR

L'analyse des composés **3a-g** par spectroscopie infrarouge révèle la présence des bandes caractéristique d'une cétone (C=O) et de la liaison (CH=CH) qui confirme la formation des cétones α,β -insaturés. Une bande correspondante a la fonction imine de la pyridine (C=N) est également observée [1]. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.3.

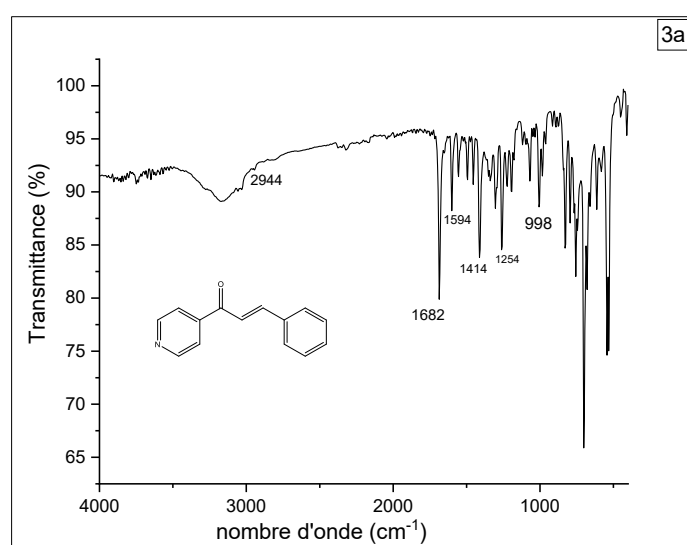


Figure III.1a Spectre IR du composé 3a.

Tableau III.3 Résultats spectroscopie IR des composés 3a-g.

Composé	Nombre d'onde (cm ⁻¹)				
	C=O	C=N	CH=CH	=C-H	C(Ar)-R
3a	1682	1594	998	3027	/
3b	1667	1591	984	3020	683 (C-Cl)
3c	1644	1583	1039	2900	1229 (C-N) / 2992 (C-H)
3d	1655	1593	987	3067	1169 (C-O) / 2845 (C-H)
3e	1697	1597	1080	2859	1508 / 1356 (C-NO ₂)
3f	1652	1600	972	3039	773 (C-Cl)
3g	1693	1591	992	2939	689-S)

✓ La bande vers 3027 cm⁻¹ correspond au carbone de la liaison =C-H de l'aromatique.

- ✓ Pour le composé **3c** on observe en plus de la bande vers 2900 cm^{-1} deux autres à 2792 et 2709 cm^{-1} qui correspondent à la vibration d'élongation de -C-H des deux méthyles sur l'azote.
- ✓ La bande à 2845 cm^{-1} correspond à la liaison C-H du groupement méthoxy du **3d**.
- ✓ Dans le composé **3e** on observe deux bandes d'élongation du substituant nitro en position para vers 1508 et 1356 cm^{-1} .

IV. Valorisation des chalcones **3a-g** par spectroscopie UV-visible et fluorescence

IV.1. Spectre d'absorption UV-Visible

L'analyse par spectrophotométrie UV-Visible réalisée dans des solvants organiques de différentes polarités à des concentrations de 10^{-4} et 10^{-5} M et à température ambiante du laboratoire, montre deux bandes caractéristiques entre 242 et 279 nm pour la première longueur d'onde d'absorption caractéristique du groupement (C=N) de la pyridine qui correspond à la transition $\pi-\pi^*$. La deuxième apparaît entre 281 et 356 nm correspondant à la transition $\pi-\pi^*$ du groupement carbonyles (C=O) de la chalcone qui varie avec la polarité du solvant et du substituant lié au noyau aromatique [4]. Cette variation dépend donc de l'interaction entre le solvant et le soluté.

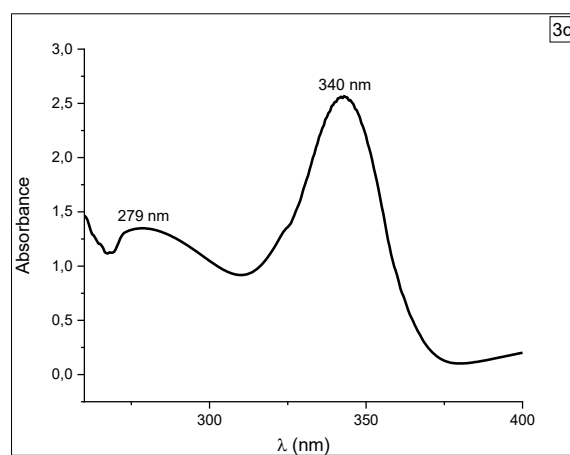


Figure III.2 Spectre d'absorption du composé **3c** dans le DMSO.

Tableau III.4 Résultats UV-Visible des composés **3a-g** dans le DMSO et dans le chloroforme.

Composé	λ_{abs} (nm) DMSO	λ_{abs} (nm) CHCl_3
3a	273 - /	287 - 340
3b	284 - 323	288 - 322
3c	279 - 340	276 - 340

3d	254 - 356	282 - 352
3e	281 - 340	274 - 330
3f	244 - 360	/
3g	280 - 356	276 - /

IV.1.1. Effet du solvant sur le spectre d'absorption

Les résultats de l'analyse UV-Vis montrent que les spectres présentent dans la plupart des composés l'apparition de deux bandes d'absorption qui varient selon la polarité du solvant. Nous remarquons aussi que la petite longueur d'onde d'absorption λ_{abs1} des chalcones dans les solvants utilisés n'est pas beaucoup affectée par la polarité du solvant (Tableau III.4) et subit un effet hypsochrome avec l'augmentation de la polarité. En effet dans le cas de λ_{abs2} , elle subit un changement remarquable en passant d'un solvant polaire (absente pour **3a** dans le DMSO et ACN) vers un solvant apolaire (CHCl_3). Un effet hypsochrome est enregistré quand la polarité diminue (tableau III.4). Dans le méthanol seule λ_{abs1} est enregistrée, cela est dû à la liaison hydrogène entre le solvant et le carbonyle du soluté ce qui diminue son absorption (figure III.3a).

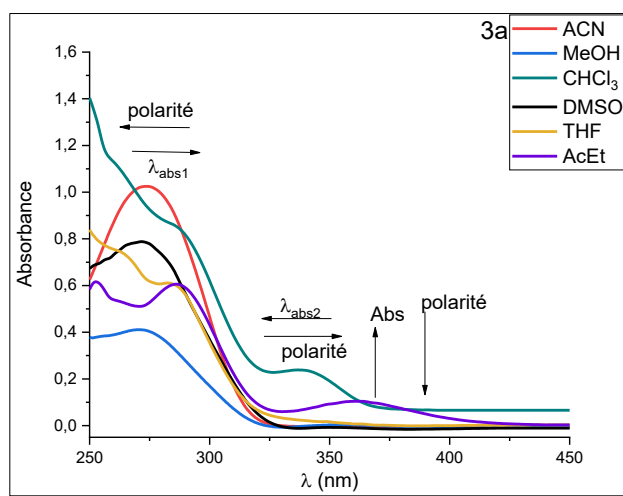


Figure III.3a Spectre d'absorption du composé **3a** dans différents solvants.

Tableau III.5 Résumé des propriétés des solvants utilisés.

Solvants	μ (Debye)	n
CHCl_3	1,15	1,445
MeOH	1,70	1,329
THF	1,75	1,407
Acétate d'éthyle	1,78	1,372

CH ₃ CN	3,92	1,344
DMSO	3.96	1,477

IV.1.2. Effet du substituant sur le spectre d'absorption

En comparant les différents composés **3a-g** dans le méthanol (solvant polaire protique) et le DMSO (solvant polaire aprotique) (figure III.4a, tableau III.6, annexe), nous constatons que les substituants avec un effet donneur provoquent un déplacement de λ_{abs2} vers de plus grandes longueurs d'ondes (effet bathochrome), tant dis que les substituants avec un effet électro-attracteur la déplacent vers de plus petites longueurs d'ondes (effet hypsochrome) ce qui indique qu'un transfert de charge se produit entre le groupe donneur d'électrons et le pôle électro-attracteur constitué par le groupe carbonyle, qui renforcent la force électro-attracteur sur ce côté de cette molécule (figure III.5). Dans le cas du composé **3b** la valeur de λ_{abs2} est la même que celle du **3e** malgré que le chlore ait un effet mésomère donneur cela s'explique par la propriété effet inductif attracteur que possèdent les halogènes.

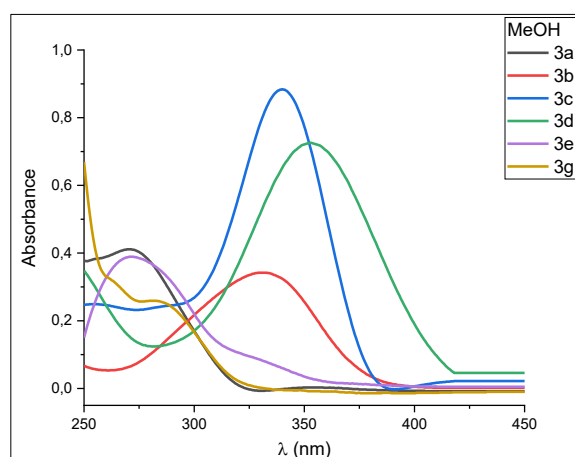


Figure III.4a Spectres d'absorptions des composés **3a-g** dans le méthanol.

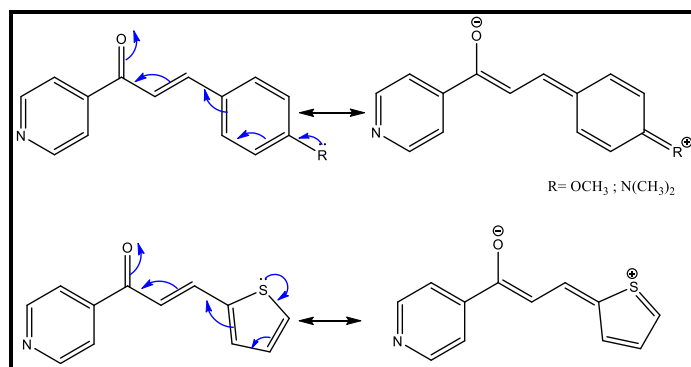


Figure III.5 Transfert de charges dans les chalcones **3a-g**.

Tableau III.6 Propriétés spectroscopiques des composés **3a-g**

Solvant	Composés	λ_{abs1} (nm)	ϵ_1 (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{abs2} (nm)	ϵ_2 (M ⁻¹ cm ⁻¹)
DMSO	3a	273	7868	/	/
	3b	284	14219,02	324	15206,56
	3c	279	134833,05	343	251443,12
	3d	254	80033,96	356	106315,79
	3e	281	16421,05	340	4157,33
	3f	244	35305,61	306	20176,57
	3g	280	13685,06	356	21974,53
MeOH	3a	271	4098	351	45,84
	3b	/	/	331	3418,22
	3c	252	24954,73	340	88327,67
	3d	240	39063,38	353	72640,07
	3e	271	4000	331	8172,04
	3g	282	7805,60	345	2333,62
ACN	3a	273	10260	/	/
	3b	277	10934,35	331	3843,24
	3c	275	167907,47	336	33895,02
	3d	240	85096,21	346	156386,53
	3e	275	5110,36	/	/
	3g	280	25517,83	/	/
AcEt	3a	287	6041	360	1018
	3b	247	37526,88	324	8545,56
	3c	236	46000	330	202716,47
	3d	294	36188,46	348	64830,22
	3e	275	79202,04	332	10212,22
	3g	288	103293,72	360	21935,48
THF	3a	263	7435	283	6102
	3b	240	66000	303	3016,98
	3c	236	71000	331	10345,22
	3d	300	12846,63	350	28522,92
	3e	270	99000	288	96383,70
	3g	284	35990,38	348	70000
CHCl ₃	3a	287	8478	340	2427
	3b	288	10177,70	322	10346,35
	3c	276	126205,43	340	60628,18
	3d	282	67945,67	352	163497,45
	3e	274	3500	330	35000
	3g	276	23526,60	/	/

IV.2. Analyse par spectrofluorimétrie de fluorescence

IV.2.1. Spectre d'émission de fluorescence

La fluorescence des chalcones synthétisés a été étudiée pour les composés portant des substituants en position para du groupe phényle **3a-e** et le composé **3g** dont le noyau aromatique est le thiophène. Les solvants utilisés sont les mêmes que ceux dans l'étude par UV-visible à des concentrations de 10⁻⁵ M et à température ambiante du laboratoire (à titre d'exemple Figure III.6).

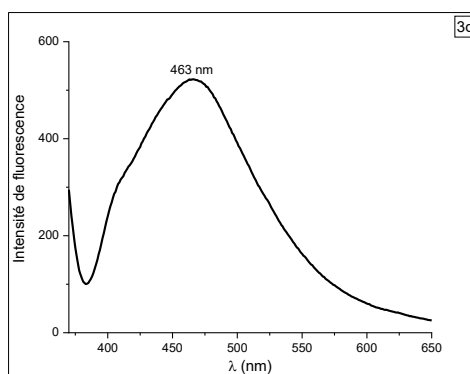


Figure III.6 Spectre d'émission du composé **3d** dans le DMSO.

IV.2.2. Effet du solvant sur le spectre d'émission de fluorescence

L'intensité et la longueur d'onde d'émission est directement liés à la polarité du solvant. Quand la polarité change on observe une variation dans la forme, l'intensité des pics et la longueur d'onde d'émission. A titre d'exemple les composés **3b** et **3d** (Figure III.7a) montrent :

- ✓ λ_{em} du composé **3b** varie légèrement en fonction de la polarité et passe de 408 nm dans le DMSO vers 414 nm dans l'ACN pour les solvants polaires aprotiques. Cette longueur d'onde d'émission augmente d'environ de 20 nm dans le méthanol solvant polaire protique.
- ✓ Dans le cas du composé **3d**, λ_{em} est presque la même dans les solvants polaires aprotique et effectue un effet bathochrome pour le solvant polaire protique.
- ✓ Dans les solvants moins polaires voir apolaire λ_{em} augmente pour **3b** et diminue pour **3d** cela est dû à la nature du groupement lié au noyau aromatique.

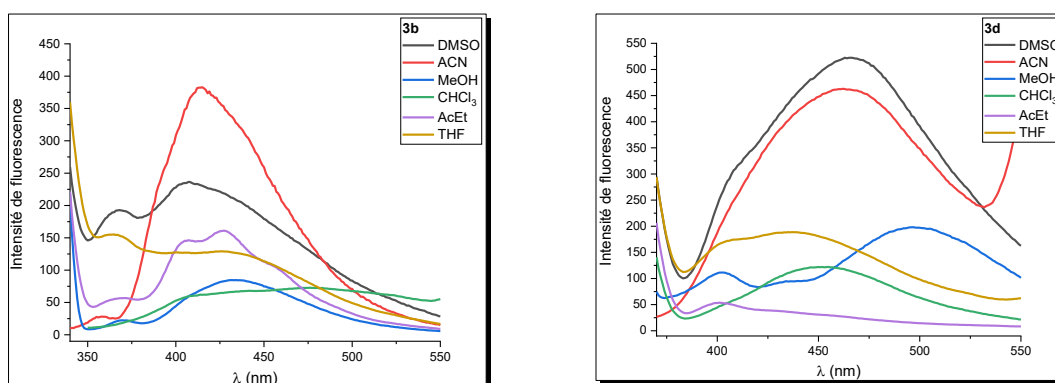


Figure III.7a Spectre d'absorption des composés **3b** et **3d** dans différents solvants.

IV.2.3. Influence du substituant sur le spectre d'émission

Tout comme le spectre d'absorption, l'émission est aussi liée à la nature des substituants portés par le noyau aromatique des chalcones.

Dans les solvants polaires aprotiques, la longueur d'onde d'émission du **3d** (OCH₃) est la plus grande, tandis que celle du **3e** est la plus petite, cela est dû à l'extension de l'hyperconjugaison du groupement donneur vers le pôle électroattracteur (C=O) (figure III.8a, tableau III.7). Cette propriété n'est pas observée dans le cas du composé **3c**, malgré la présence d'un groupe amine possédant un doublet non liant sur l'azote qui est probablement faiblement conjugué avec le noyau aromatique.

Dans le chloroforme solvant apolaire, le composé **3b** montre la plus grande longueur d'onde d'émission suivi du **3d**. Le composé **3c** se comporte de la même façon que dans le solvant polaire.

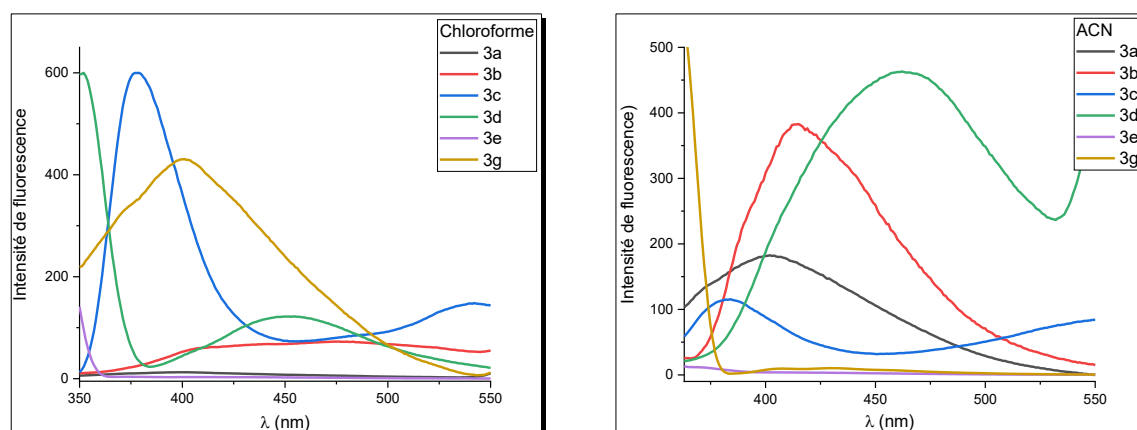


Figure III.8a Spectres d'émissions des composés **3a-g** dans le chloroforme et l'ACN.

IV.2.4. Calcul du rendement quantique de fluorescence

Les rendements quantiques de fluorescence et les brillances de nos composés étudiés sont calculés par rapport à la fluorescéine utilisée comme référence, qui est une molécule très fluorescente ($\Phi=0,9$). Expérimentalement, le calcul du rendement quantique se fait selon la loi suivante :

$$\Phi_X = \frac{\Phi_S A_S F_X n_X^2}{A_X F_S n_S^2}$$

Les indices X et S représentent le composé et le standard (référence).

Avec :

A : l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation λ_{ex}

F : l'aire sous la courbe d'émission de fluorescence.

n_x : indice de réfraction du solvant utilisé (tableau III.5). n_s : indice de réfraction du solvant référence (l'eau).

Le calcul de la brillance se fait comme suit :

$$B = \varepsilon \cdot \Phi_x$$

ε : Coefficient d'extinction molaire à la longueur d'onde d'excitation.

Tableau III.7 Rendements quantique et Brillance des composés **3a-g** dans différents solvants.

Solvant	Composé	λ_{ex} (nm)	$\lambda_{ém}$ (nm)	$\bar{\nu}_{abs}-\bar{\nu}_{ém}$ (cm^{-1})	ε ($M^{-1} cm^{-1}$)	$\Phi_x \times 10^2$	B ($M^{-1} cm^{-1}$)
DMSO	3a	273	333	/	7868	2,108	165,858
	3b	323	408	6449,948	14219,02	3,835	583,140
	3c	340	379	3026,540	251443,124	0,710	1785,559
	3d	356	463	6491,616	106315,79	13,186	14019,265
	3e	340	381	3165,046	4157,33	1,192	49,550
	3g	356	425	4560,476	21974,53	19,566	4299,433
MeOH	3a	271	400	3490,028	4098	24,308	999,081
	3b	331	433	7116,792	3418,22	3,770	128,855
	3c	340	385	3437,739	88327,67	3,033	2679,321
	3d	353	402	3452,990	72640,07	1,632	1185,738
	3e	331	413	5998,405	8172,04	39,016	3188,371
	3g	345	408	4475,703	2333,62	44,470	1037,769
ACN	3a	273	402	/	10260	3,053	313,261
	3b	322	414	6056,891	3843,24	13,431	516,176
	3c	336	384	3720,238	33895,02	3,317	1124,358
	3d	346	462	7256,712	156386,53	6,043	9451,169
	3e	275	370	/	5110,36	0,195	9,980
	3g	280	430	/	25517,83	0,567	144,605
AcEt	3a	360	405	3086,420	1018	1,008	10,265
	3b	324	414	6709,608	8545,56	2,852	243,678
	3c	330	369	3202,759	202716,47	0,879	1781,000
	3d	348	401	3797,976	64830,22	0,869	563,418
	3e	332	371	3166,304	10212,22	0,783	79,918
	3g	360	400	2777,778	21935,48	0,671	147,170
THF	3a	286	433	12241,001	6102	2,959	180,555
	3b	303	390	7362,275	3016,98	18,641	562,409
	3c	331	370	3184,453	10345,22	6,053	626,153
	3d	350	418	4647,984	28522,92	15,031	4287,343
	3e	270	371	/	99000	3,326	3292,954
	3g	348	435	5747,126	70000	6,044	4230,900
CHCl ₃	3a	340	401	4474,109	2427	1,051	25,499
	3b	322	475	10003,269	10346,35	2,066	213,727
	3c	340	379	3026,540	60628,18	8,909	5401,555

	3d	352	454	6382,659	163497,45	1,455	2378,758
	3e	330	372	3421,310	35000	0,823	288,177
	3g	276	401	/	23526,60	35,15	8269,640

D'après les résultats obtenus (tableau III.7), le composé **3g** possédant un hétérocycle comme noyau aromatique (thiophényle) semble être la substance la plus fluorescente dans le DMSO, méthanol et chloroforme et plus importante dans le MeOH. Ce composé reste très peu fluorescent dans les autres solvants. Les composés **3a**, **3e** possèdent également un bon rendement quantique dans le méthanol.

La variation de polarité n'affecte pas de manière systématique le rendement quantique de fluorescence pour l'ensemble des composés. A titre d'exemple le composé **3g** est plus fluorescent dans le chloroforme que dans le DMSO par contre le **3d** donne l'effet inverse.

Les composés **3c** et **3d** présentent des valeurs de brillance significatives dans la majorité des solvants et les valeurs les plus grandes sont obtenus dans le chloroforme pour **3c** ($5401,56 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) et dans le DMSO pour le **3d** de l'ordre de $14019,26 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (tableau III.7). Le composé **3e** donne une bonne brillance uniquement dans le THF et le MeOH de valeurs relativement proches. On remarque également que la chalcone **3g** donne de très bonnes valeurs dans trois solvants à savoir le DMSO, THF et CHCl_3 .

D'après ces résultats on peut déduire que le produit **3g** est un composé prometteur dans le domaine de la fluorescence.

V. Activité antioxydante

V.1. Résultats du pourcentage d'inhibition

D'après les résultats de l'étude de l'activité antioxydante sur nos composés **3a-g**, aucune activité n'est observée et le pourcentage d'inhibition est très faible à l'exception de **3g** ayant un meilleur pourcentage d'inhibition d'une valeur de 35 % à la concentration 10^{-1} M (Tableau III.8). Entre les composés **3a-f** le **3b** possède le meilleur pourcentage d'inhibition. Les composés **3a** et **3c** montrent des valeurs du pourcentage d'inhibition négatives quand la concentration augmente (figure III.9a), indiquant une activité pro-oxydante et deviennent antioxydants à de très faibles concentrations.

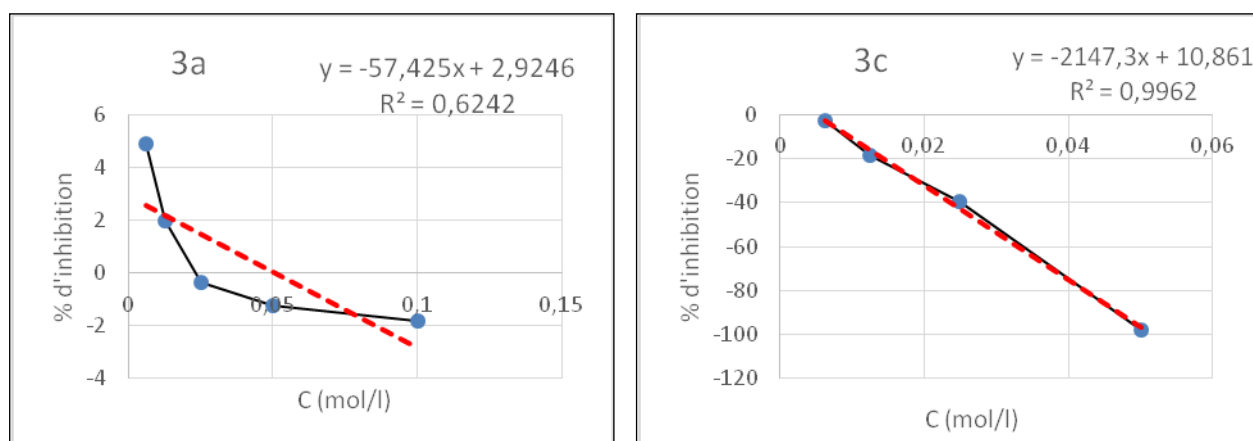


Figure III.9a Pourcentage d'inhibition des composés **3a** et **3c** en fonction de la concentration.

Le tableau III.8 regroupe les pourcentages d'inhibitions des composés **3a-g** et de l'AA dans les différentes concentrations.

Tableau III.8 Pourcentages d'inhibition du DPPH de l'acide ascorbique et des composés **3a-g**.

C (mol/l)	Pourcentage d'inhibition %							
	AA	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
0,1	96,38	-1,83	16,57	-191,67	13,49	11,32	7,33	35,05
0,05	96,17	-1,25	9,12	-97,67	4,66	5,58	7,91	23,90
0,025	96,13	-0,33	6,54	-39,30	4,70	2,25	8,49	15,49
0,0125	95,71	2,00	5,50	-18,40	5,29	0,58	8,83	11,12
0,00625	92,92	4,91	6,00	-2,50	5,91	1,25	9,70	9,95
0,003125	56,58							
0,0015625	2,37							

D'après les résultats obtenus, le type de substituant sur le noyau phényle influe sur l'activité du composé. En effet la substitution de la chalcone par un noyau thiophène améliore nettement l'activité par rapport au noyau phényle ou l'activité est négative ou nulle. On constate également que la substitution du cycle phényle par des groupes donneurs d'électrons a une incidence sur l'activité.

V.2. Détermination de la CI50%

La valeur de CI50% est calculée par extrapolation du graphe $PI\% = f(C)$ ou par l'équation de la droite $y = ax + b$. Elle représente la valeur minimale pour que 50% des radicaux libres de

DPPH· soient neutralisés, plus cette valeur est basse plus l'activité antioxydante du composé est importante.

Les valeurs de la CI50% de l'acide ascorbique et du composé **3g** sont données dans le tableau III.9.

Tableau III.9 Valeurs de la CI50%.

Composés	CI50% (mol/l)	CI50% (mg/ml)
Acide ascorbique	0,003	0,497
3d	0,56	135,15
3e	0,42	105,43
3f	1,88	520,44
3g	0,152	32,651

Ces résultats permettent d'affirmer que le composé **3g** est celui qui montre un potentiel antioxydant avec une valeur de 32,651 mg/ml néanmoins son potentiel est bien inférieur à celui de l'acide ascorbique.

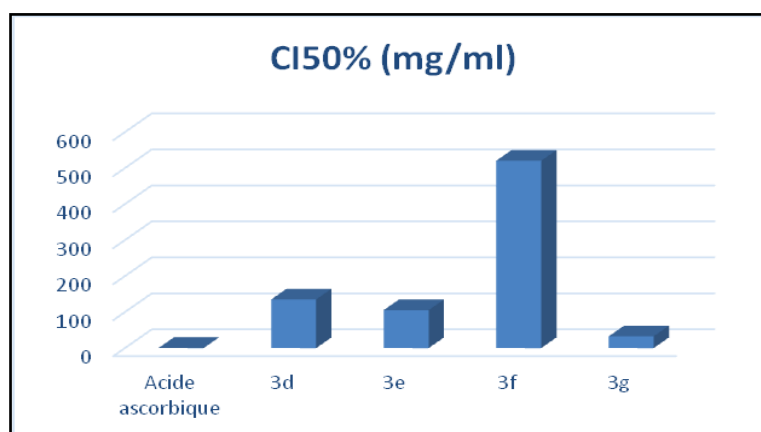


Figure III.10 Valeurs de CI50%.

IV. Prédiction de la toxicité des composés 3a-g

A l'aide du site internet Prottox [5] (qui nous permet de déterminer la toxicité de substance chimique), nous avons fait une prédiction de la toxicité de nos chalcones **3a-g** en les comparant à la fluorescéine. Les résultats sont rapportés dans le tableau III.10.

Tableau III.10 Valeurs de la DL50 des composés **3a-g** et de la fluorescéine

Composés	Fluorescéine	5-ALA	3a, 3c, 3d, 3g	3b, 3f	3e
DL50 (mg/Kg)	4000	7500	1500	1000	3000

Le 5-ALA (acide 5-aminolévulinique) est un agent fluorescent utilisé en imagerie optique sur les patients atteints de gliome. Il a été accepté par la FDA (Food and Drug Administration) en tant que tel en 2017 et est devenu le tout premier agent d'imagerie optique utilisé pour les tumeurs cérébrales lors de la chirurgie guidée par fluorescence [6].

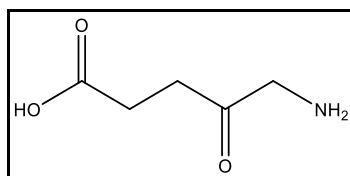


Figure III.11 Structure du 5-ALA

Une substance est considérée nocive si la $DL50 \leq 2000$ mg/Kg, et peut être nocive si $2000 < DL50 \leq 5000$ mg/Kg.

D'après les résultats de la prédiction de la toxicité, on remarque bien que le 5-ALA n'est pas toxique pour les patients, c'est pour cela que sa découverte a révolutionné le domaine de l'imagerie médicale. Par contre la fluorescéine et la molécule **3e** peuvent être nocives. Les autres composés présentent des valeurs de $DL50 \leq 2000$ mg/Kg donc ils sont nocifs.

Parmi d'autres composés fluorescents utilisés dans la vie quotidienne et qui se sont avérés très dangereux avec une $DL50$ de 810 mg/Kg on trouve un colorant du nom de Disperse Yellow 3. Ce composé largement utilisé en industries textiles provoque énormément de complications pour la santé humaine dont des éruptions cutanées, rougeurs et même choc anaphylactique. Ce type de composés azoïques peuvent subir des oxydations pour engendrer de nouvelles molécules très réactives qui peuvent réagir même avec l'ADN et l'ARN [7].

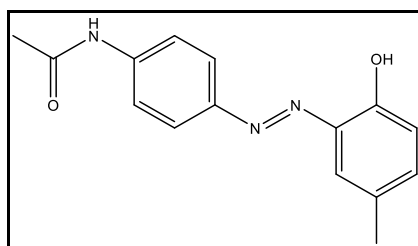


Figure III.12 Structure du Disperse Yellow 3

Partie II

**Synthèse, caractérisation
par IR et UV-visible et
étude de l'activité
antioxydante des
pyrazolines formées à
partir des chalcones 3a-g.**

I. Introduction

Les chalcones présentent diverses propriétés biologiques, par conséquent leurs dérivés pyrazoliques correspondant possèdent également des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques importantes.

Cette partie traite la condensation des cétones α,β -insaturées ou chalcones obtenus avec l'isoniazide qui conduit à une série de molécules hybrides composés des trois noyaux pyrazoline-pyridine avec des rendements satisfaisants. L'évaluation de l'activité antioxydante de la série de composés obtenus est également étudiée.

II. Synthèse des pyrazolines à partir des chalcones 3a-g

Nous avons initié la synthèse de nos pyrazolines **5a-g** par réaction du dérivé **3a** (chalcone issue du benzaldéhyde R=H) avec l'isoniazide en quantités équimolaires dans l'éthanol et en présence de 10 gouttes d'acide acétique glacial. Le suivie de la réaction est fait par CCM, après révélations des tâches on constate que l'isoniazide est le réactifs limitant, le début de formation du produit commence après plus de dix heures de réaction. Dans un deuxième essai, afin d'augmenter le rendement et accélérer la réaction, nous avons augmenté la quantité du catalyseur et d'isoniazide, ainsi 30 gouttes d'acide acétique glacial dans 20 mL d'éthanol, 1 équivalent de chalcone et 1,5 équivalents d'isoniazide sont utilisés. La réaction a toujours pris beaucoup de temps mais le rendement est meilleur. Nous avons donc constaté que la réaction nécessite un milieu acide important, pour cela un autre essai est effectué en passant à 5mL d'acide acétique glacial pour 15 mL d'éthanol (1 :3) et à la fin de la réaction, de la glace d'eau distillé est ajouté jusqu'à formation d'un solide (pH=7), les quantités des réactifs sont les mêmes que ceux du deuxième essai.

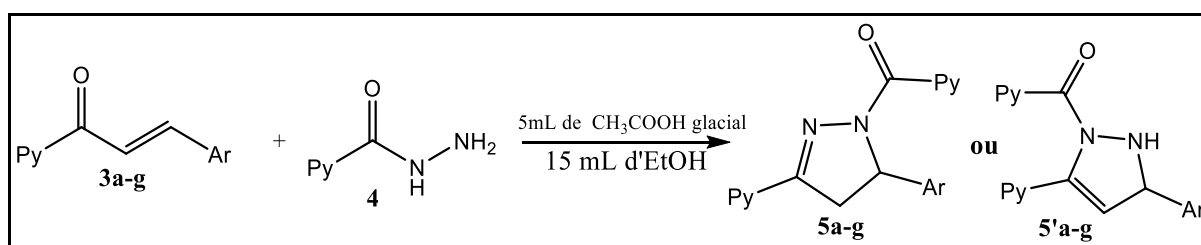


Schéma III.3 Mécanisme générale de synthèse des pyrazolines **5a-g**.

II.1. Mécanisme réactionnel de synthèse des pyrazolines 5a-g

Les chalcones sont des carbonyles α,β -insaturés ce qui leur confère deux sites d'attaque nucléophile potentiels de réaction, le carbonyles (site A) et la double liaison en α du carbonyles (site B) ce qui implique qu'on peut avoir deux structures différentes (régioisomères) pour les pyrazolines. Pour confirmer le quel des sites est le plus probable d'initier la réaction, nous avons procédé à des calculs théoriques de charges avec le logiciel Gaussian 5.0 en utilisant la méthode DFT b3lyp/ 6-31G(d,p).

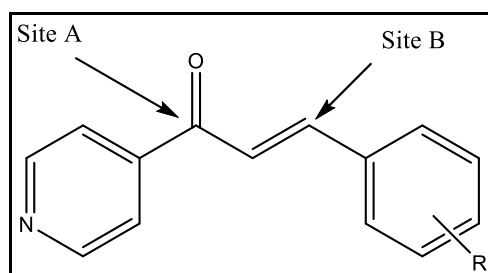


Figure III.13 Sites de réactions sur la chalcone

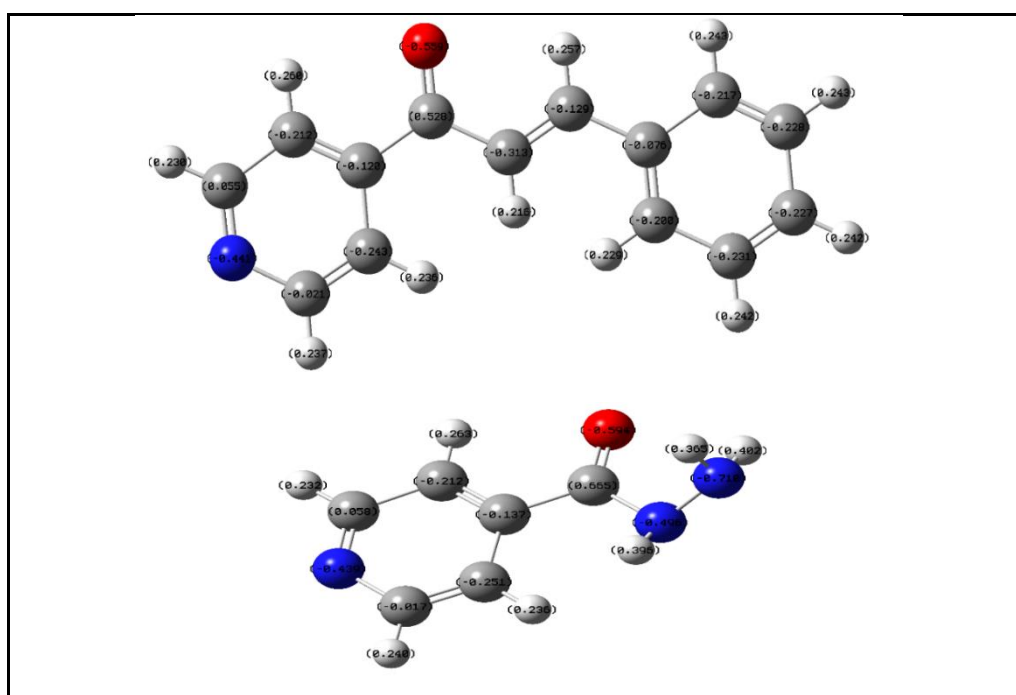


Figure III.14 Distribution des charges sure la chalcone et l'isoniazide.

D'après les résultats obtenus (figure III.14) le carbonyle (site A) est plus électropositif (+ 0,528) que la double liaison (site B, - 0,129). La réaction va être donc initiée par l'addition du doublet non liant de $-NH_2$ car il est plus électronégatif (-0,710) que le deuxième azote $-NH$ (-0,496) de l'isoniazide sur le carbonyle du site A, d'où le mécanisme de la réaction suit le chemin 1 pour obtenir les pyrazolines 5a-g.

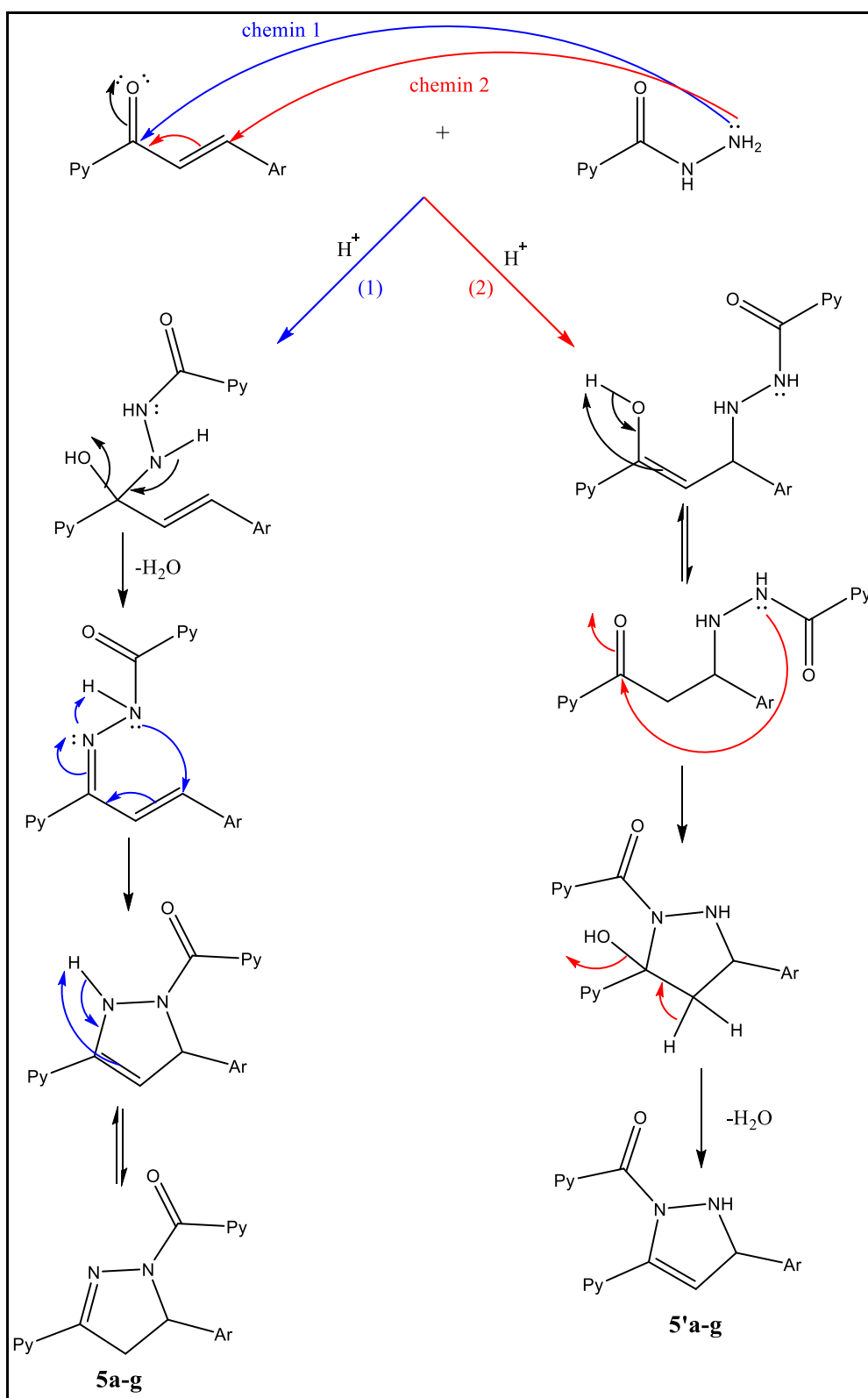


Schéma III.4 Mécanisme réactionnel de synthèse des pyrazolines **5a-g**.

III. Résultats de l'analyse par CCM et mesures des points de fusion

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau III.11. Les rapports frontaux sont calculés après révélations des tâches sur la CCM dans un mélange d'éluant chloroforme-méthanol (3ml/13 gouttes).

Tableau III.11 Propriétés physico-chimiques des composés **5a-g**.

Composé	R	Aspect	Rdt (%)	P _f (°C)	R _f
5a	H	Poudre blanche	56,4	241	0,425
5b	4-Cl	Poudre jaune-oranger	80,1	190	0,45
5c	4-N(CH ₃) ₂	Poudre orange pâle	72	191	0,55
5d	4-OCH ₃	Poudre cristalline jaune	55,2	90	0,4
5e	4-NO ₂	Poudre jaune	65,6	215	0,575
5f	2,6-diCl ₂	Poudre blanche-jaunâtre	77,8	96	0,425
5g	Thiophène	Poudre grise	63,6	196	0,725

IV. Résultats de l'analyse par spectroscopie IR des pyrazolines **5a-g**

Les spectres IR enregistrés des composés **5a-g** nous révèlent la présence de bandes caractéristiques d'une pyrazoline, notamment la présence de la bande de vibration du carbone hybridé sp³ qui indique que les produits obtenus sont bien des pyrazolines. Les bandes de la liaison C=N de la pyrazoline et des pyridines et celle du carbonyle C=O sont aussi enregistrées [8] (figure III.15a) . Les spectres IR des autres composés sont joints en annexe et les résultats des nombres d'ondes sont donnés dans le tableau III.12.

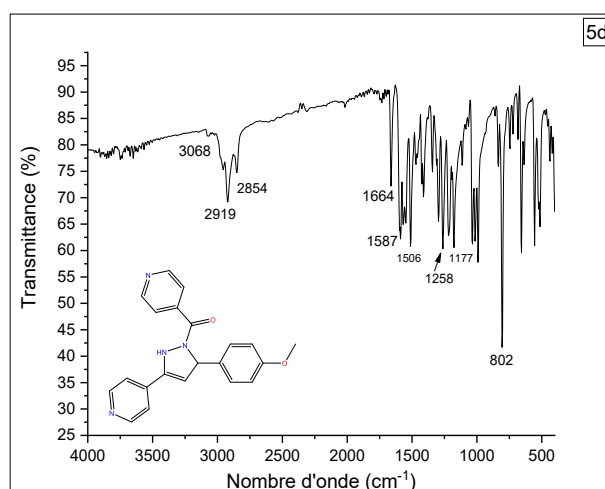


Figure III.15a Spectre IR du composé **5d** sans KBr.

Tableau III.12 Résultats spectroscopie IR des composés 5a-g.

Composés	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
5a	3026 (=C-H, Ar); 2924 (N-H); 2851 (C-H, sp ³); 1687 (C=O); 1600 (C=N, pyridine); 1558 (CH=CH); 1254 (C-N).
5b	3176 (=C-H, Ar); 2912 (N-H); 2850 (=C-H, Ar); 1668 (C=O); 1598 (C=N, pyridine); 1550 (CH=CH); 1254 (C-N); 720 (C-Cl).
5c	3030 (=C-H, Ar); 2987 (C-H, CH ₃); 2914 (N-H); 2851 (C-H, sp ³); 1659 (C=O); 1593 (C=N, pyridine); 1522 (CH=CH); 1185 (C-N).
5d	3068 (=C-H, Ar); 2919 (N-H); 2854 (C-H, sp ³); 1664 (C=O); 1587 (C=N, pyridine); 1506 (CH=CH); 1258 (C-N); 1177 (C-O).
5e	2846 (=C-H, Ar); 1685 (C=O); 1591 (C=N, pyridine); 1506 (C=N, pyridine); 1348 (C-NO ₂); 1265 (C-N).
5f	3055 (=C-H, Ar); 2920 (N-H); 2847 (C-H, sp ³); 1673 (C=O); 1514 (C=N, pyridine); 1492 (CH=CH); 1266 (C-N); 781 (C-Cl).
5g	2974 (=C-H, Ar); 2920 (N-H); 2846 (C-H, sp ³); 1681 (C=O); 1608 (C=N, pyridine); 1554 (CH=CH); 1221 (C-N); 685 (C-S). CH=CH

Dans le cas du composé **5e** on remarque sur le spectre IR que la bande de vibration de N-H n'apparaît pas ainsi que celle de C-H du carbone hybridé sp³ du noyau pyrazoline ce qui indique que le produit obtenu est peut-être une pyrazole (structure à confirmer par l'analyse RMN).

V. Résultats UV-visible

L'analyse par UV-visible des composés **5a-g** a été réalisée à une concentration $3 \times 10^{-5} M$ dans le DMSO, tous les spectres obtenus montrent trois bandes d'absorption qui sont observés dans les intervalles 200-240 nm ; 240-290 nm et 280-370 nm $3 \times 10^{-5} M$ $3 \times 10^{-5} M$ la première correspond à C=N des pyridines et la deuxième au chromophore C=O conjugué au noyau pyridine, la dernière bande est celle de C=N du noyau pyrazoline (figure III.16a). Les résultats sont indiqués dans le tableau III.13.

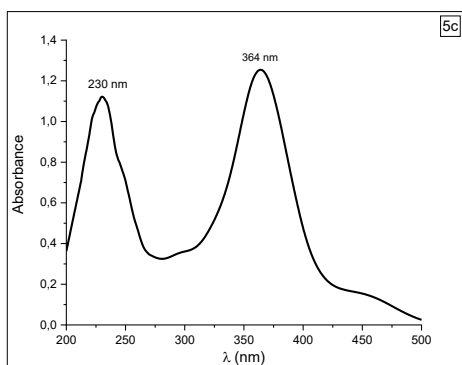
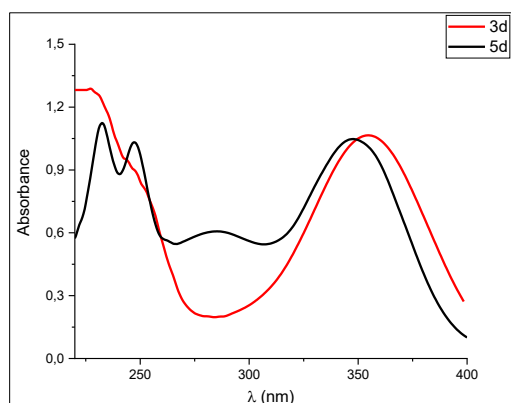


Figure III.16a Spectre d'absorption dans l'UV-visible du composé 5c.

Figure III.17 Spectre d'absorption de **3d** et **5d**.Tableau III.13 Résultats UV-visible des composés **5a-g**.

Composés	λ (nm)
5a	258 π - π^*
	285 π - π^*
	350 π - π^*
5b	216 π - π^*
	278 π - π^*
	336 π - π^*
5c	230 π - π^*
	364 π - π^*
5d	233 π - π^*
	285 π - π^*
	347 π - π^*
5e	251 π - π^*
	291 π - π^*
	360 π - π^*
5f	218 π - π^*
	243 π - π^*
	318 π - π^*
5g	229 π - π^*
	260 π - π^*
	289 π - π^*

VI. Résultats activité antioxydante des pyrazolines

Parmi les pyrazolines étudiées les composés **5b** et **5d** ont montrés une activité antioxydante intéressante comparativement aux chalcones précurseurs en particulier **5d** dont le pourcentage d'inhibition atteint 63% à la concentration 10^{-1} M (Tableau III.14).

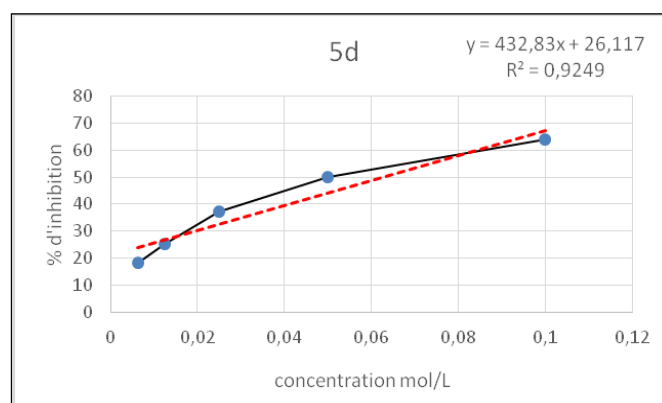


Figure III.18a Pourcentages d'inhibition de **5d** en fonction de la concentration.

Le composé **5c** comme la chalcone précurseurs possède une activité pro-oxydante, mais dans le cas de la pyrazoline on remarque que la dilution ($C \leq 0,025$ M) diminue cet effet. Le composé **5g** possède une activité antioxydante très inférieure par rapport à sa chalcone précurseur 3 g.

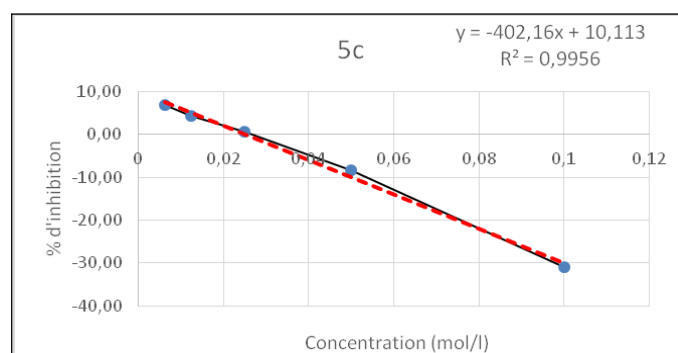


Figure III.19 Pourcentage d'inhibition de **5c** en fonction de la concentration.

Tableau III.14 Pourcentage d'inhibition des composés **5a-g**.

C (mol/l)	Pourcentage d'inhibition %							
	AA	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g
0,1	96,38	2,37	47,02	-30,89	63,78	47,47	45,64	4,75
0,05	96,17	1,83	35,87	-8,45	50,04	33,87	33,96	2,08
0,025	96,13	5,25	26,67	0,62	37,38	22,71	16,04	0,87
0,0125	95,71	3,04	13,87	4,41	25,42	14,76	6,49	0,50
0,00625	92,92	6,54	10,04	6,95	18,53	11,07	3,51	2,29
0,003125	56,58							
0,0015625	2,37							

VI.1. Détermination de la CI50%

À partir du tableau III.15, nous remarquons que le composé **5d** possède la meilleure activité antioxydante parmi les pyrazolines étudiées avec une valeur de CI50=19,75mg/ml néanmoins sa valeur reste très élevée vis-à-vis de l'acide ascorbique (CI50=0,497 mg/ml).

Tableau III.15 Pourcentage d'inhibition des composés **5a-g**.

Composés	CI50% (mol/l)	CI50 (mg/ml)
Acide ascorbique	0,003	0,497
5a	1,31	431,25
5b	0,10	36,05
5d	0,06	19,75
5e	0,10	37,82
5f	0,09	37,30
5g	1,34	446,36

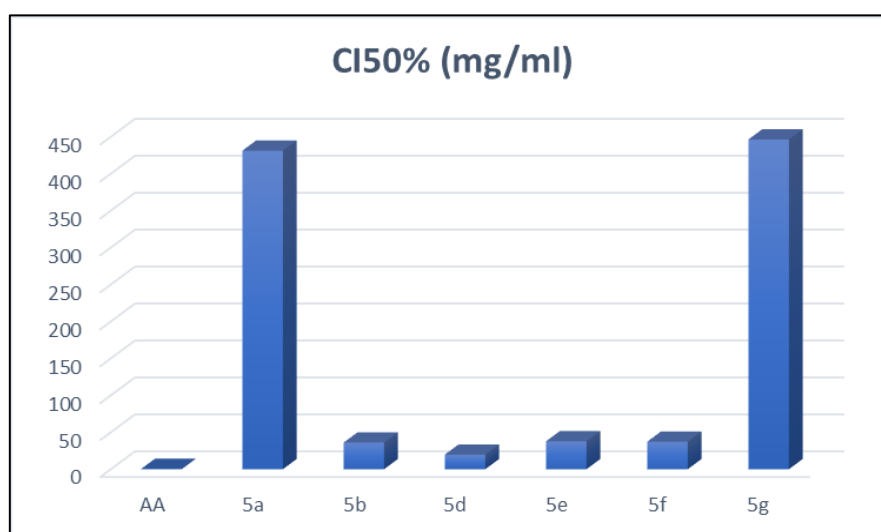


Figure III.20 Valeurs de CI50%.

VII. Conclusion

Les résultats obtenus dans cette partie nous ont montré que les chalcones dérivées de la 4-acétylpyridine présentent une très faible activité antioxydante. Par contre leurs dérivés pyrazolines possèdent un bon potentiel antioxydant.

L'étude par UV-visible et fluorescence des chalcones **3a-g** montre qu'elles possèdent un rendement quantique de la fluorescence intéressant notamment pour la molécule **3g**.

Références bibliographiques

- [1] K. Ould Lamara *et al.*, Synthesis, biological activities of chalcones and novel 4-acetylpyridine oximes, molecular docking of the synthesized products as acetylcholinesterase ligands, *J. Mol. Struct.*, vol. 1252, 2022, 32153, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.132153.
- [2] M. Ihaddadene, Synthèse et activité biologique de quelques dérivés chalcones, pyrazolyl-pyridines et oxazolyl-pyridines, mémoire Master, UMMTO, 2019
- [3] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel *et al.* Gaussian 03, Revision B. 03, Gaussian, Inc., Pittsburgh (PA). *J. Chem. Phys.*, vol. 118, 2003, p. 1101.
- [4] A. Atilgan, Ş. Yurdakul, Y. Erdogdu, et M. T. Güllüoğlu, DFT simulation, quantum chemical electronic structure, spectroscopic and structure-activity investigations of 4-acetylpyridine, *J. Mol. Struct.*, vol. 1161, 2018, 55-65, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.01.080.
- [5] *Protox*. [En ligne]. Disponible sur: <https://tox.charite.de/protox3/#>
- [6] C. G. Hadjipanayis et W. Stummer, 5-ALA and FDA approval for glioma surgery, *J. Neurooncol.*, vol. 141, n° 3, 2019, 479-486, doi: 10.1007/s11060-019-03098-y.
- [7] M. Yusuf, Synthetic Dyes: A Threat to the Environment and Water Ecosystem, in *Textiles and Clothing*, 1^{re} éd., M. Shabbir, Éd., Wiley, 2019, p. 11-26. doi: 10.1002/9781119526599.ch2.
- [8] S. Kini et A. Gandhi, Novel 2-pyrazoline derivatives as potential antibacterial and antifungal agents, *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 70, n° 1, 2008, 105, doi: 10.4103/0250-474X.40344.

Conclusion générale et perspectives

La réalisation de ce présent mémoire nous a permis de s'initier à la recherche scientifique et de se familiariser avec la méthodologie et manipulations de la synthèse organique.

La première partie de ce travail consiste en la synthèse, caractérisation des chalcones dérivés de la 4-acétylpyridine **3a-g** avec différents aldéhydes aromatiques **2a-g** via la condensation de Claisen-Schmidt. L'étude et valorisation de la fluorescence nous a démontré que certains composés ont un bon rendement quantique dans certains solvants. L'activité antioxydante des produits synthétisés a également été réalisée et les résultats ont montré que tous les composés présentent une très faible activité, à l'exception du composé **3g** possédant un potentiel antioxydant modéré comparativement à l'acide ascorbique pris comme référence.

Dans la deuxième partie du travail la synthèse et la caractérisation d'une nouvelle série de pyrazolines obtenus par une réaction de condensation des dérivés chalcones avec l'isoniazide un antituberculeux ont été réalisés. Ces dernières ont montré une activité antioxydante intéressante comparativement aux chalcones.

Les méthodes de caractérisations (CCM, IR, UV-visible et point de fusion) nous ont permis de déterminer la pureté et la structure des molécules, néanmoins d'autres méthodes d'analyse devront être faites pour confirmer les structures telles que la RMN ^1H et RMN ^{13}C et la spectroscopie de masse.

En perspectives de ce mémoire on propose de :

- Faire une optimisation des conditions opératoires pour améliorer le rendement et réduire le temps de réaction.
- Compléter avec d'autres techniques d'analyses structurales comme la RMN et la spectroscopie de masse.
- Réaliser d'autres activités biologiques pour les nouvelles molécules qui pourraient apporter un supplément d'informations non négligeable sur un potentiel effet thérapeutique, en particulier sur la souche bactérienne de la tuberculose pour valoriser son activité vis-à-vis de l'isoniazide, ouvrant le chemin pour une nouvelle alternative de recherche pour pallier aux effets indésirables de ce médicament.

Conclusion générale et perspectives

- Etudier la fluorescence de nos pyrazolines pouvant être une voie de recherches intéressante dans le domaine de l'imagerie médicale guidé par fluorescence et obtenir de nouvelles molécules fluorescentes moins toxiques qui pourrait substituées la fluorescéine.

Les résultats obtenus dans ce travail feront l'objet de deux publications internationales.

Annexe

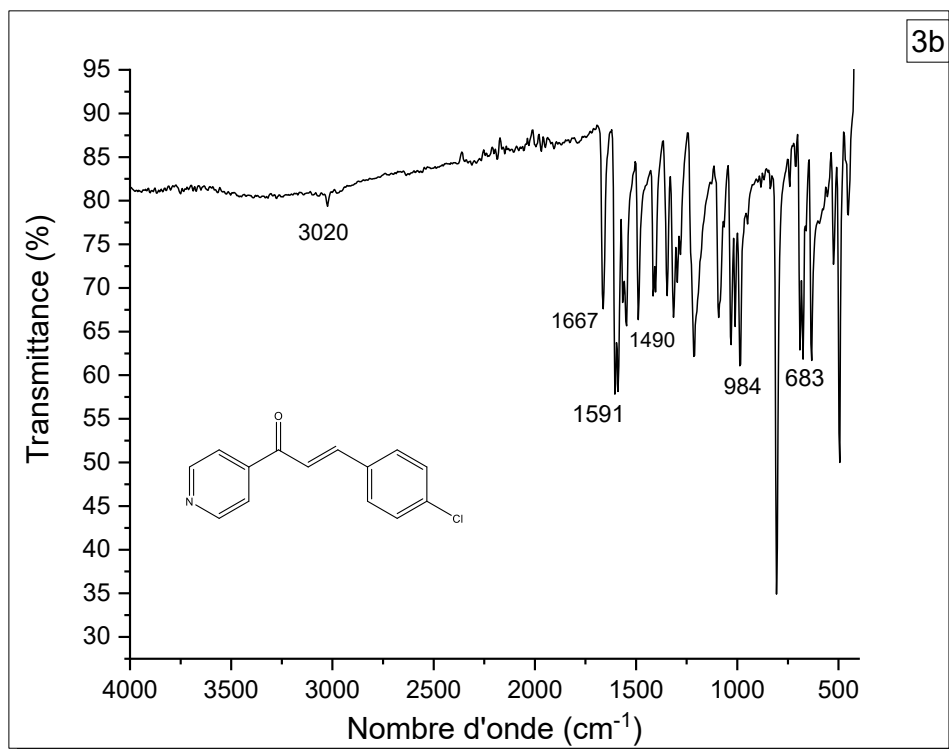


Figure III.1b Spectre IR du composé 3b.

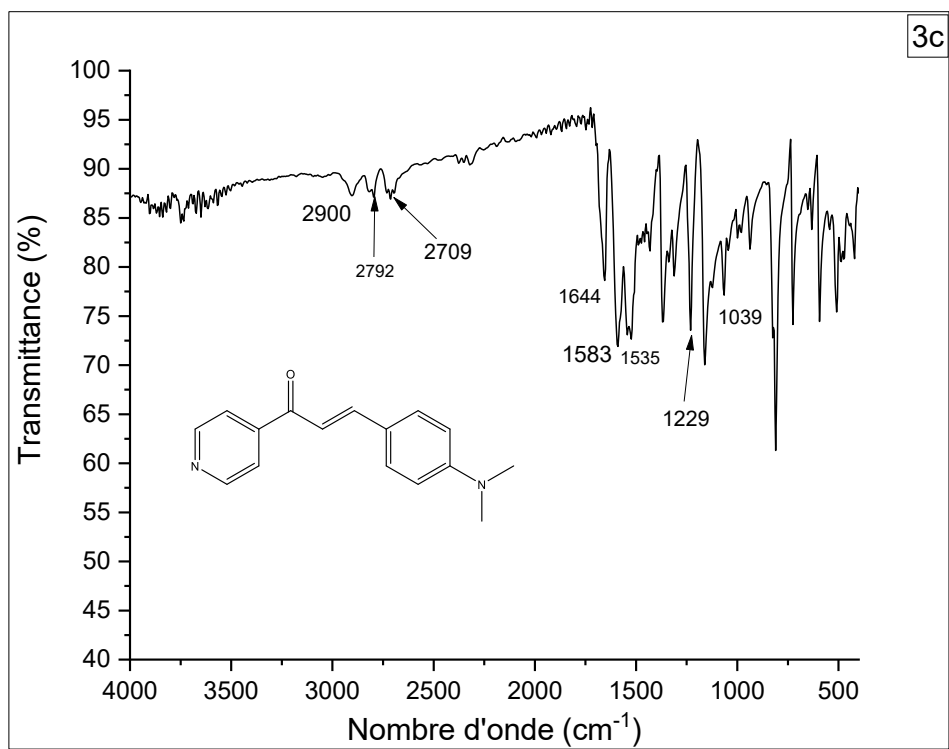


Figure III.1c Spectre IR du composé 3c.

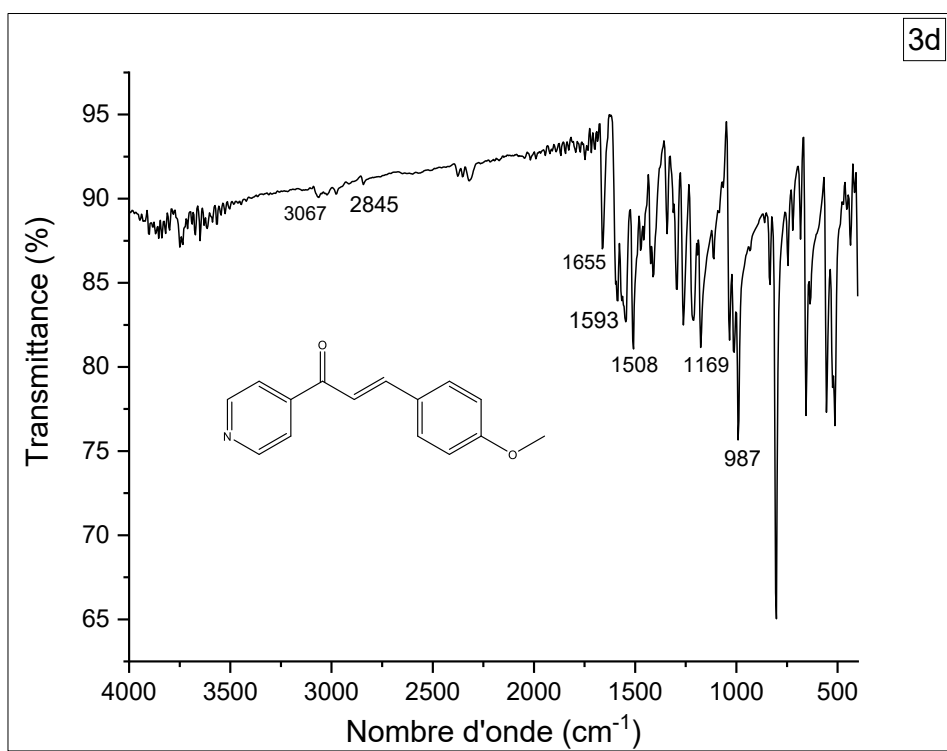


Figure III.1d Spectre IR du composé 3d.

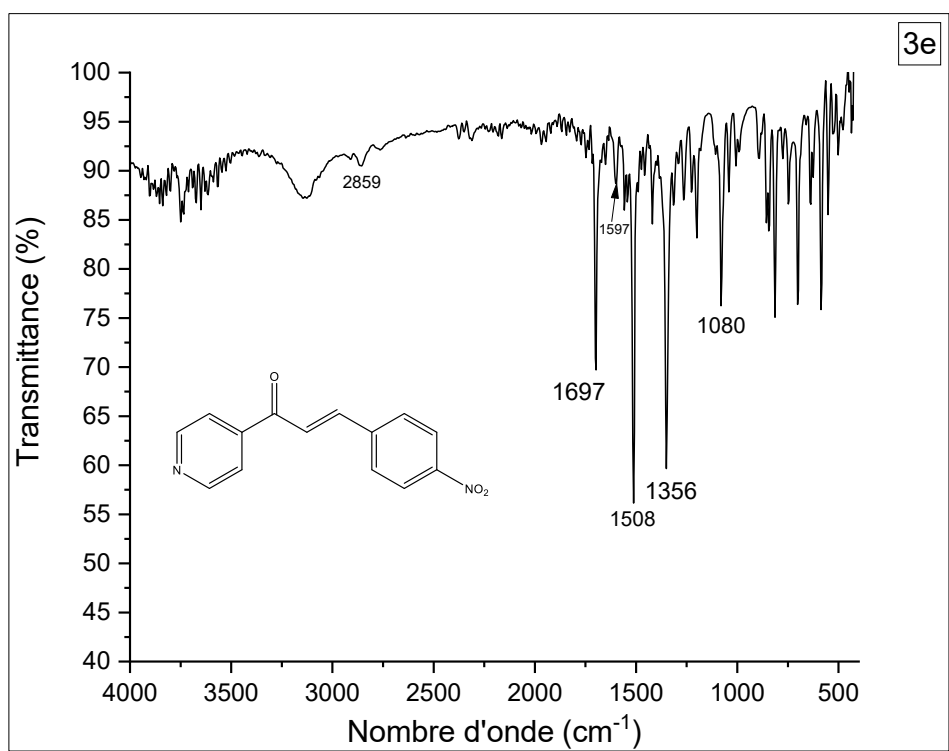


Figure III.1e Spectre IR du composé 3e.

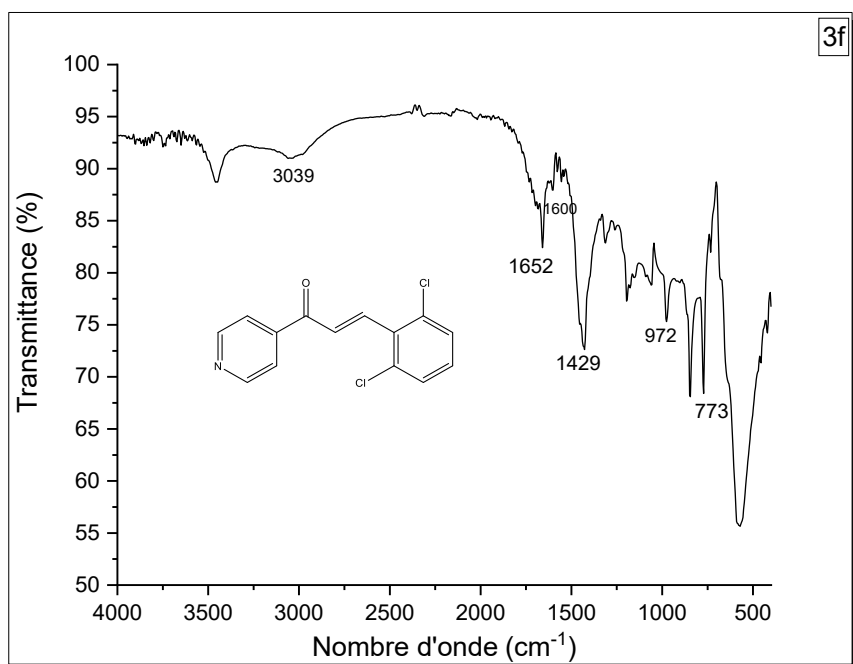


Figure III.1f Spectre IR du composé **3f**.

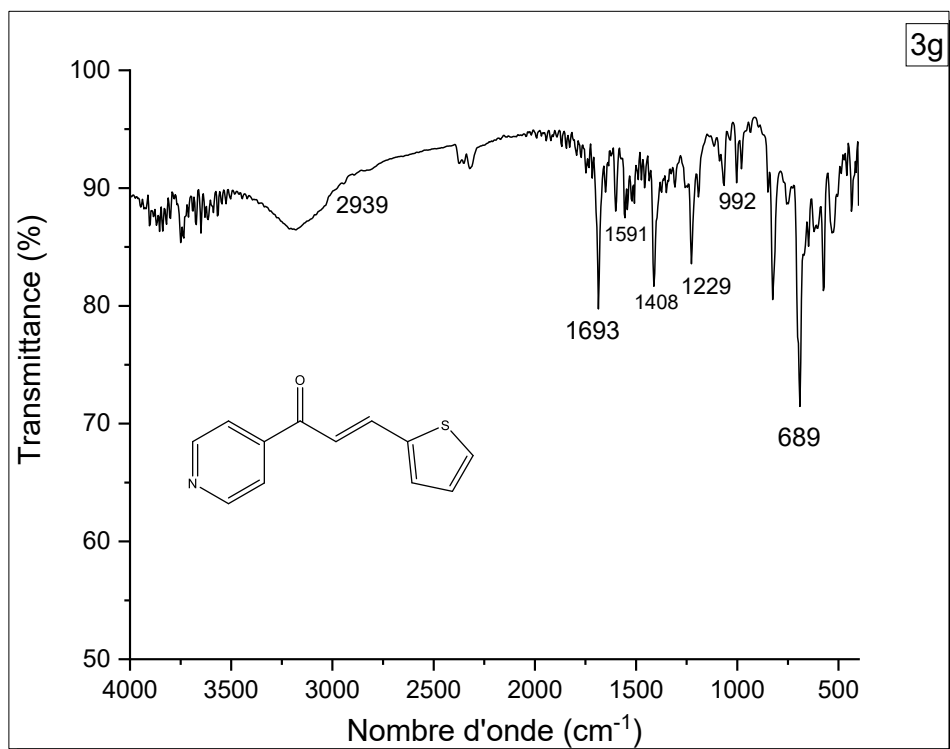


Figure III.1g Spectre IR du composé **3g**.

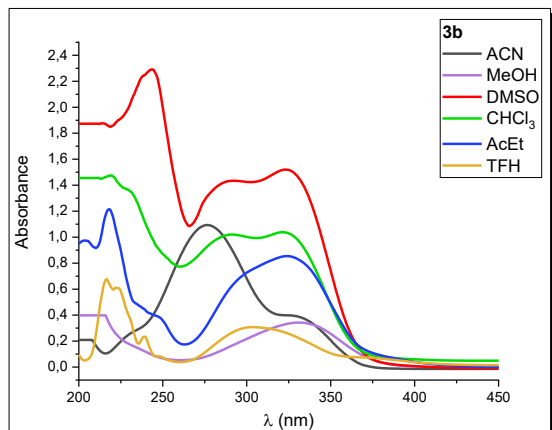


Figure III.3b Spectre d'absorption du composé **3b** dans différents solvants.

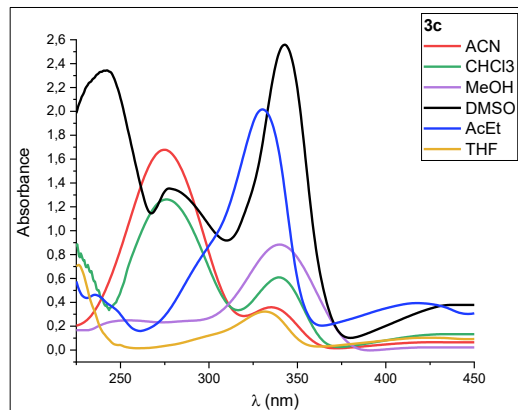


Figure III.3c Spectre d'absorption du composé **3c** dans différents solvants.

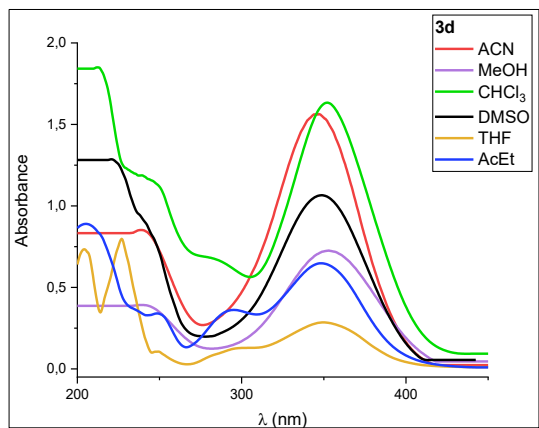


Figure III.3d Spectre d'absorption du composé **3d** dans différents solvants.

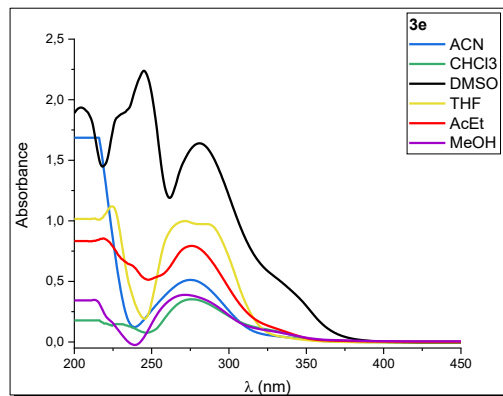


Figure III.3e Spectre d'absorption du composé **3e** dans différents solvants.

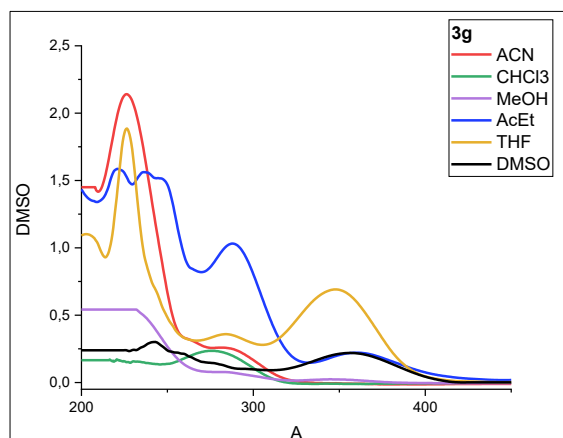


Figure III.3f Spectre d'absorption du composé **3g** dans différents solvants.

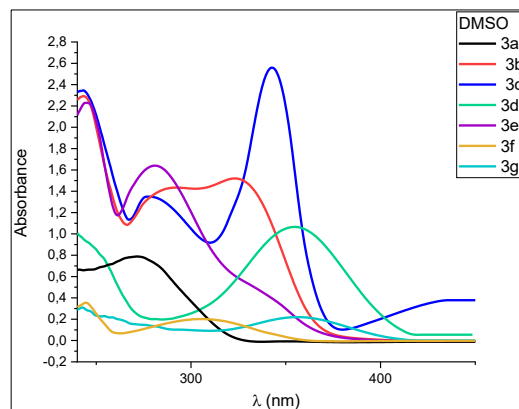


Figure III.4b Spectre d'absorption des composés **3a-g** dans le DMSO.

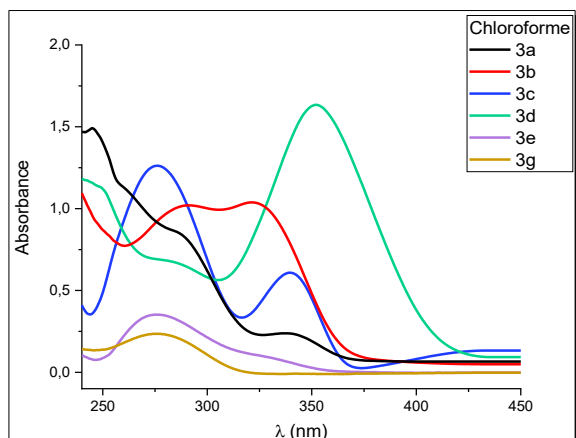


Figure III.4c Spectre d'absorption des composés **3a-g** dans le chloroforme.

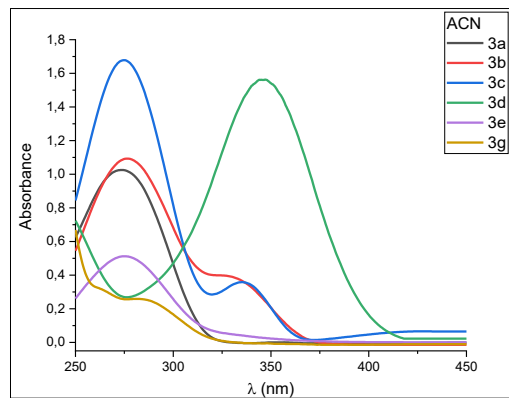


Figure III.4d Spectre d'absorption des composés **3a-g** dans l'acétonitrile.

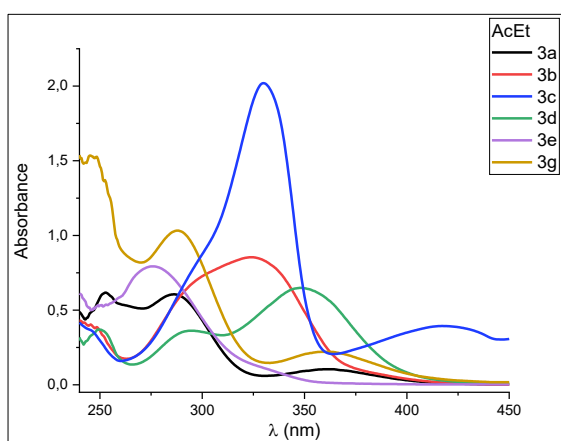


Figure III.4e Spectre d'absorption des composés **3a-g** dans l'acétate d'éthyle.

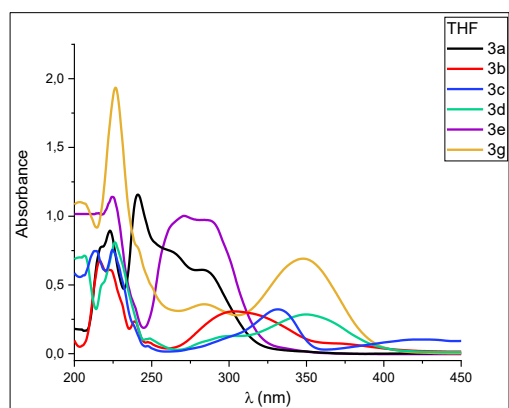


Figure III.4f Spectre d'absorption des composés **3a-g** dans le THF.

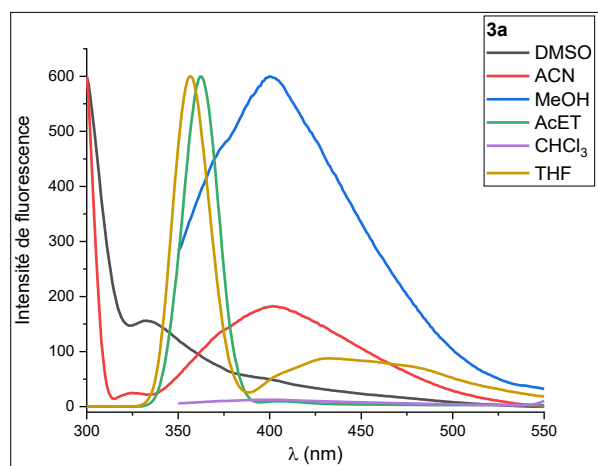


Figure III.7b Spectre d'émission du composé **3a** dans différents solvants.

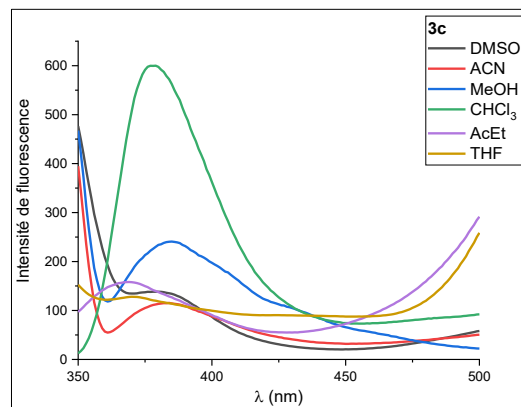


Figure III.7c Spectre d'émission du composé **3c** dans différents solvants.

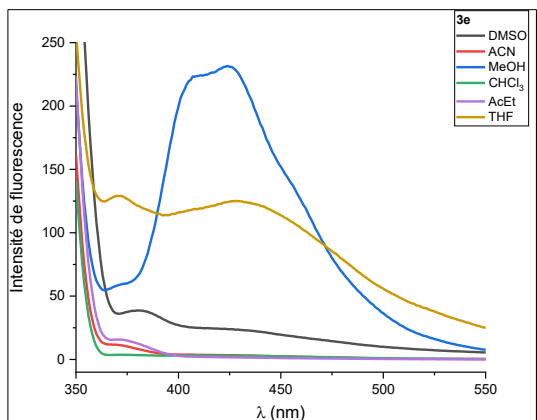


Figure III.7d Spectre d'émission du composé **3e** dans différents solvants.

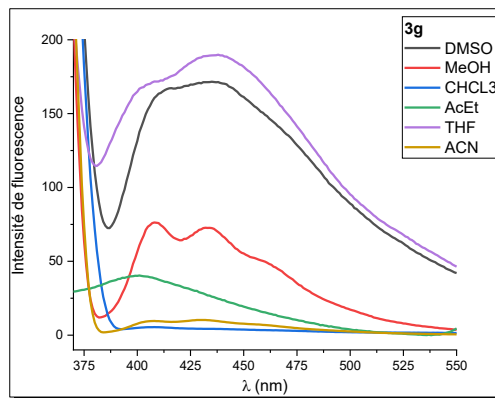


Figure III.7e Spectre d'émission du composé **3g** dans différents solvants.

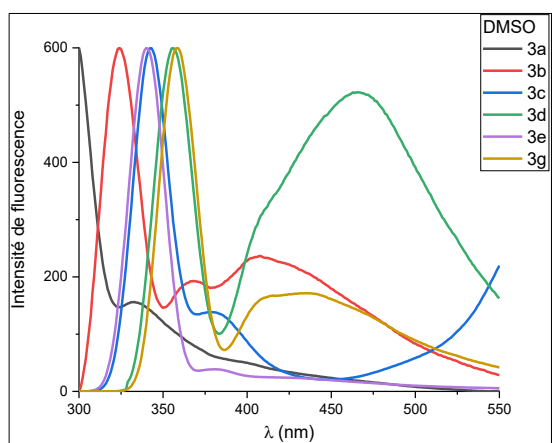


Figure III.8b Spectre d'émission des composés **3a-g** dans le DMSO.

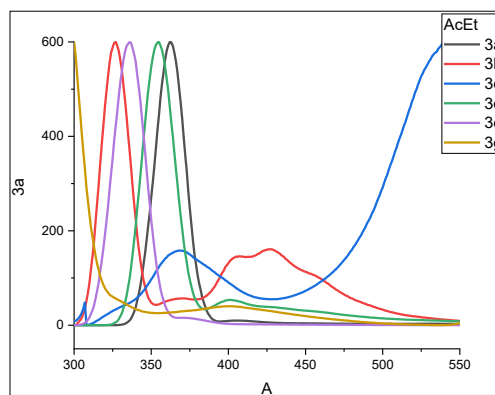


Figure III.8c Spectre d'émission des composés **3a-g** dans l'acétate d'éthyle.

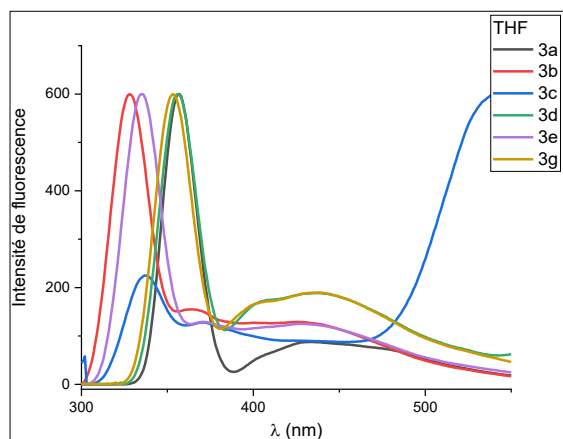


Figure III.8d Spectre d'émission des composés **3a-g** dans le THF.

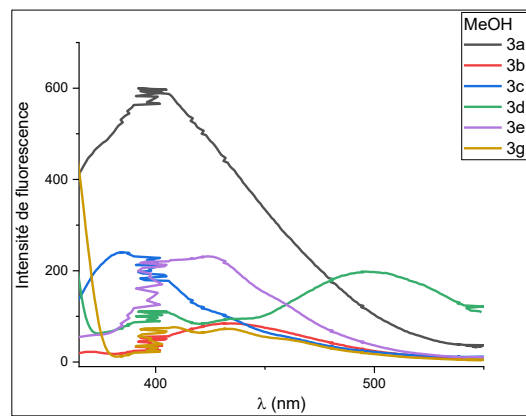


Figure III.8e Spectre d'émission des composés **3a-g** dans le MeOH.

Annexe

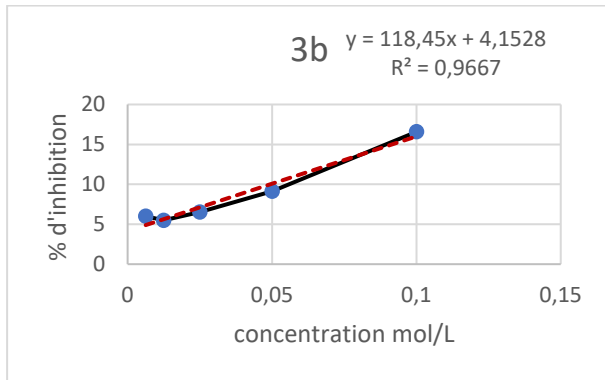


Figure III.9b Pourcentage d'inhibition du composé **3b**.

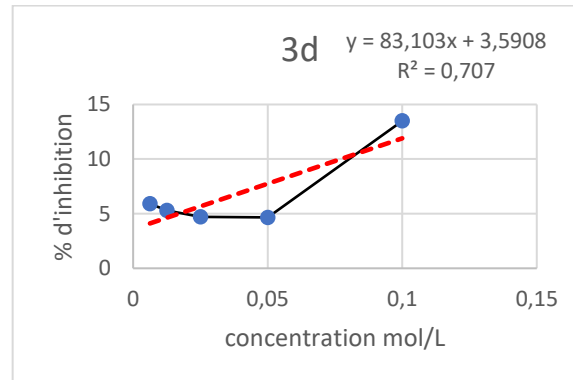


Figure III.9c Pourcentage d'inhibition du composé **3d**.

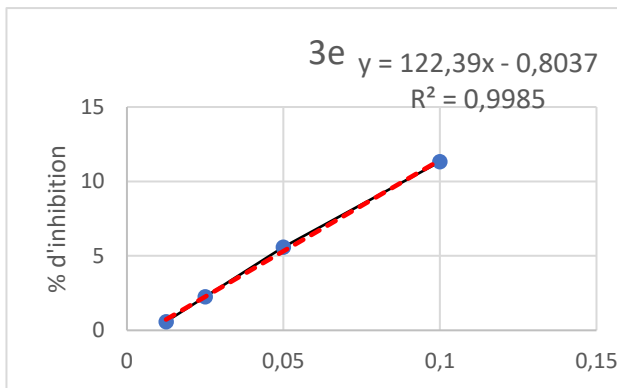


Figure III.9d Pourcentage d'inhibition du composé **3e**.

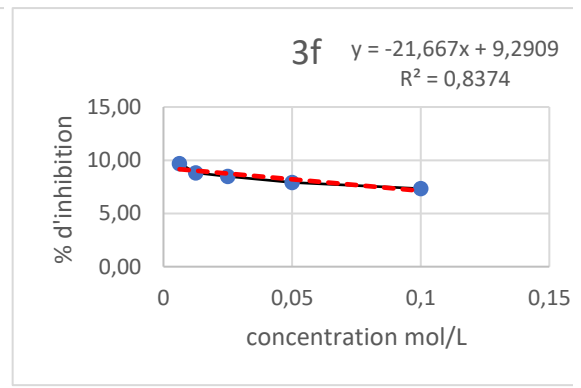


Figure III.9e Pourcentage d'inhibition du composé **3f**.

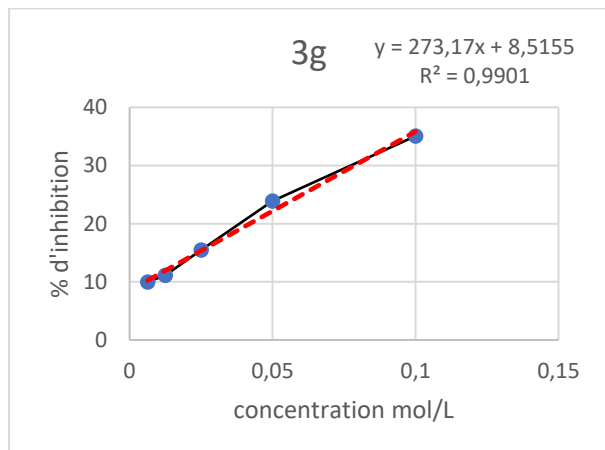


Figure III.9f Pourcentage d'inhibition du composé **3g**.

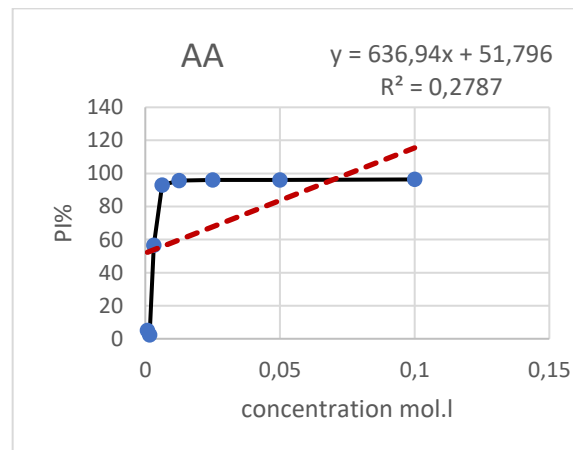


Figure III.9g Pourcentage d'inhibition de l'acide ascorbique.

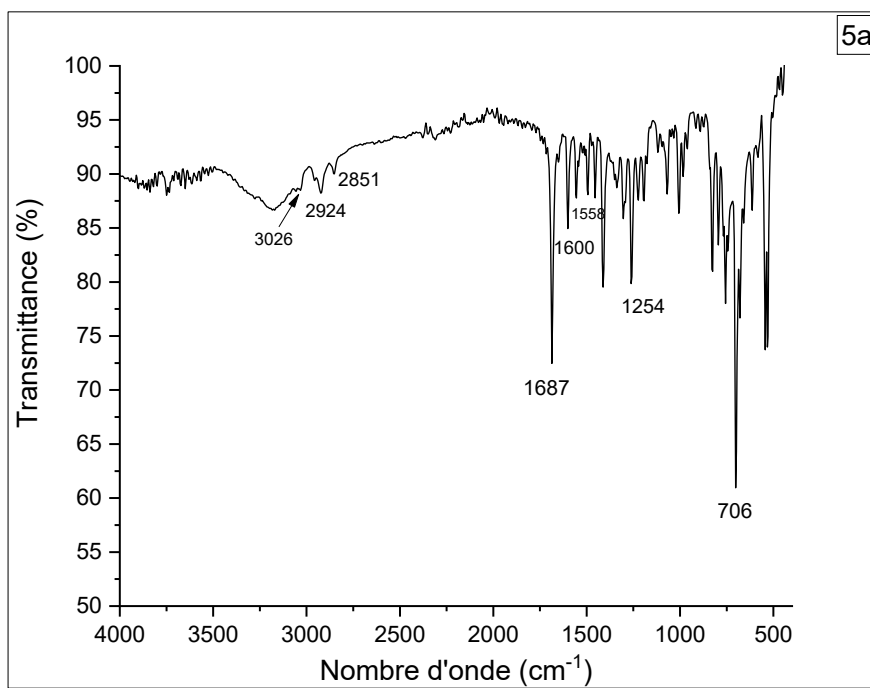


Figure III.15b Spectre IR du composé 5a.

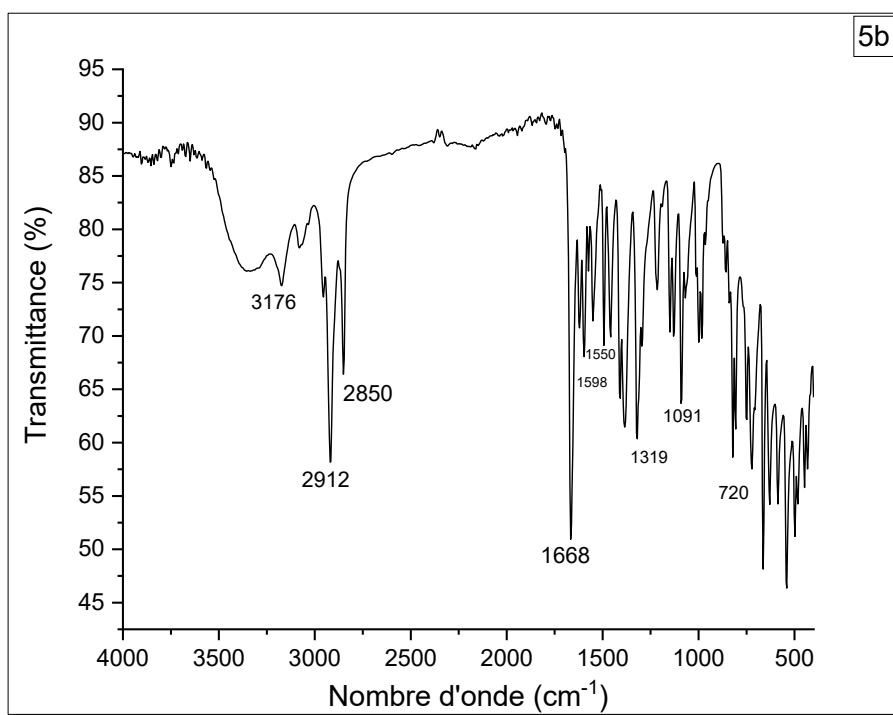


Figure III.15c Spectre IR du composé 5b.

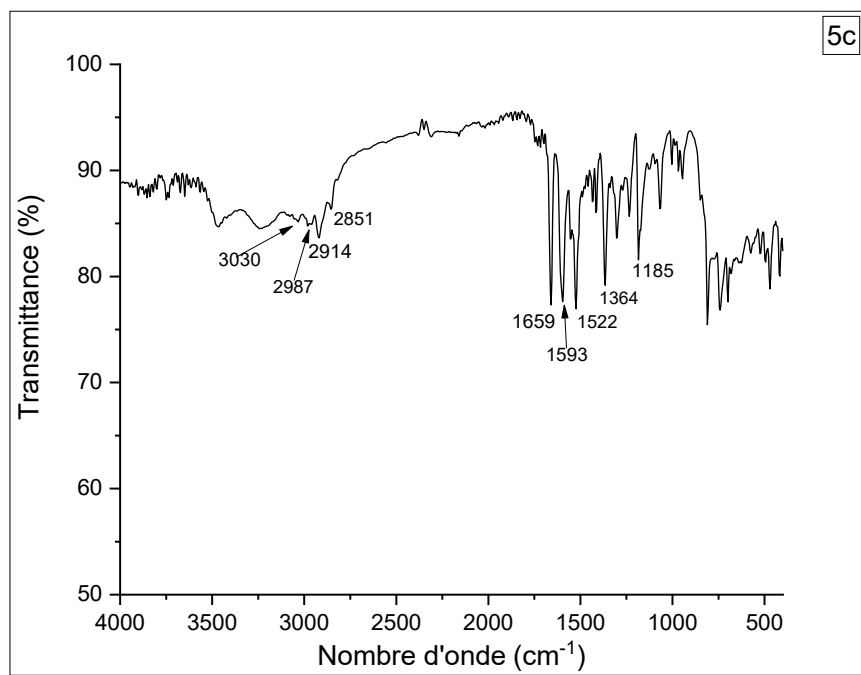


Figure III.15d Spectre IR du composé 5c.

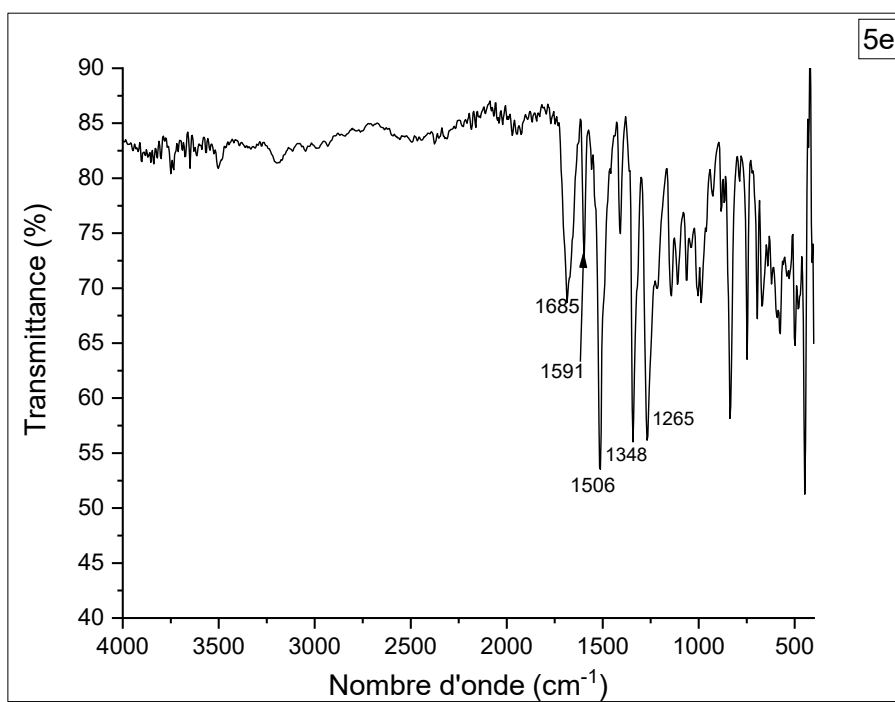


Figure III.15e Spectre IR du composé 5e.

Annexe

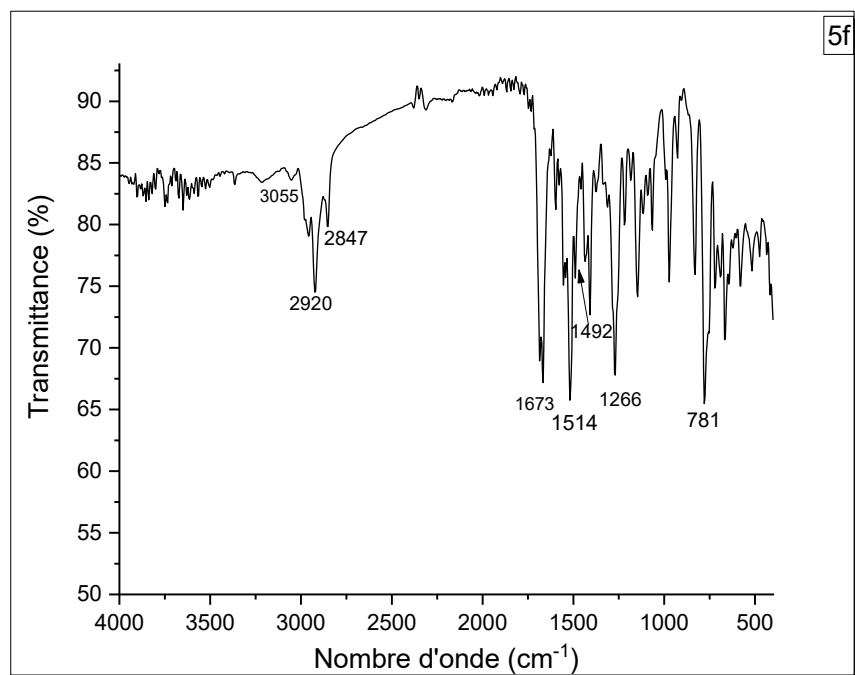


Figure III.15f Spectre IR du composé 5f.

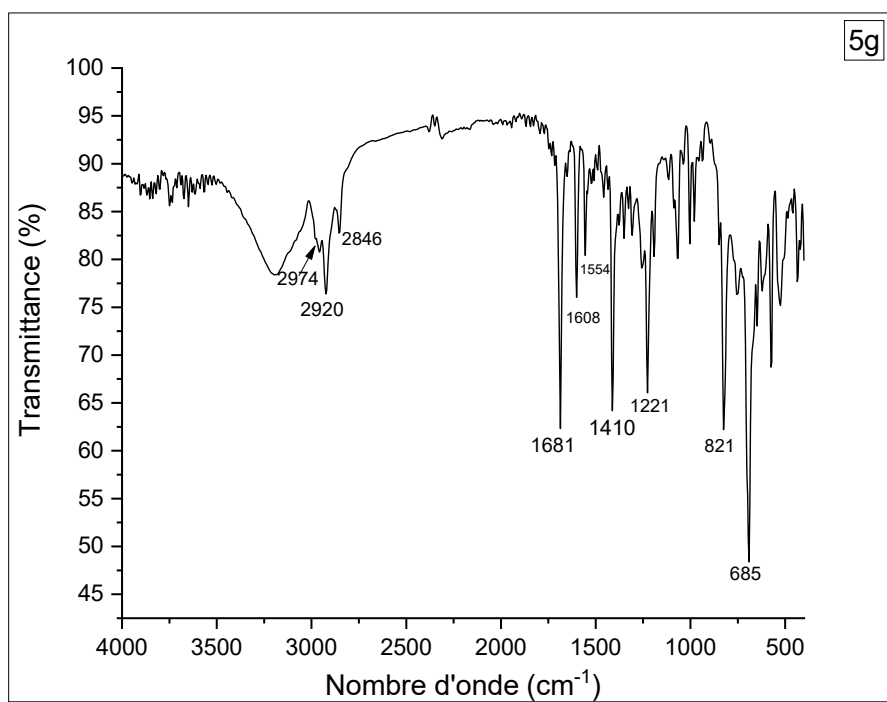


Figure III.15g Spectre IR du composé 5g.

Annexe

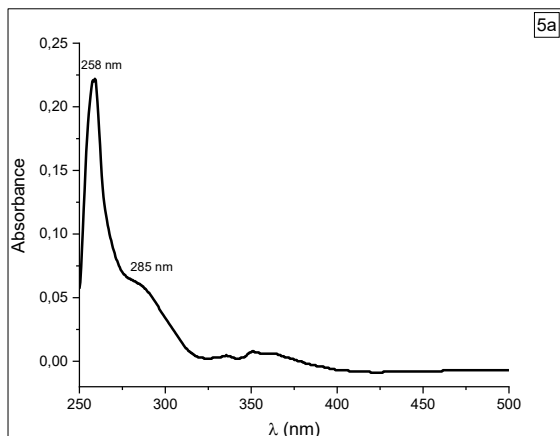


Figure III.16b Spectre d'absorption du composé **5a** dans le DMSO.

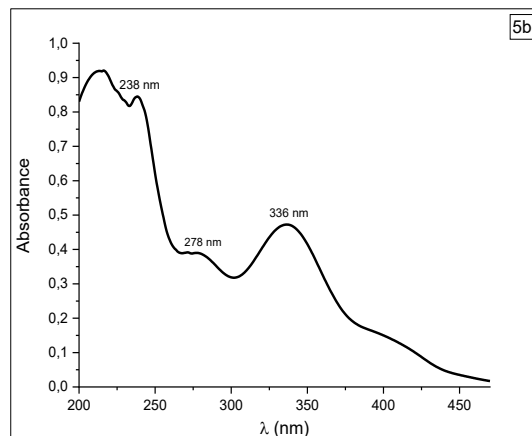


Figure III.16c Spectre d'absorption du composé **5b** le DMSO.

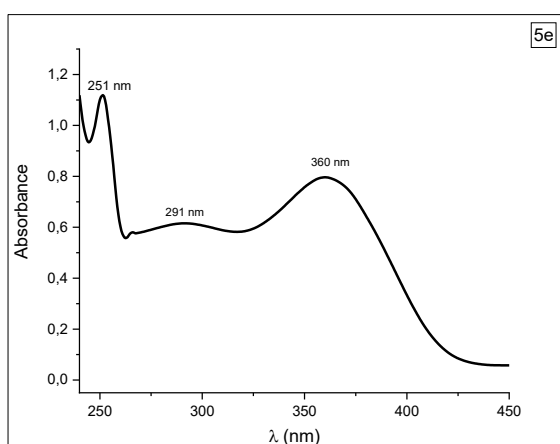


Figure III.16d Spectre d'absorption du composé **5e** dans le DMSO.

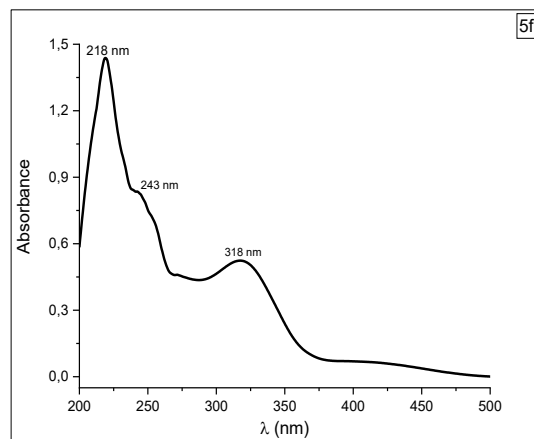


Figure III.16e Spectre d'absorption du composé **5f** dans le DMSO.

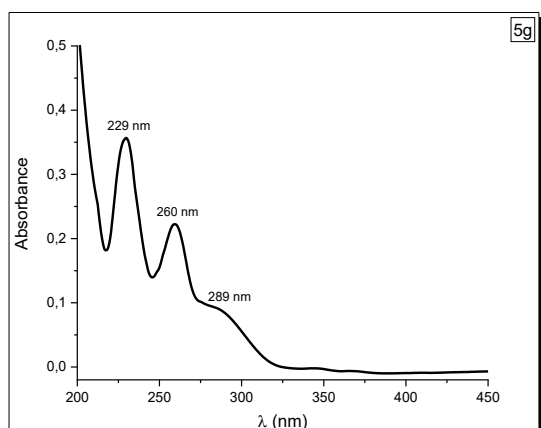


Figure III.16f Spectre d'absorption du composé **5g** dans le DMSO.

Annexe

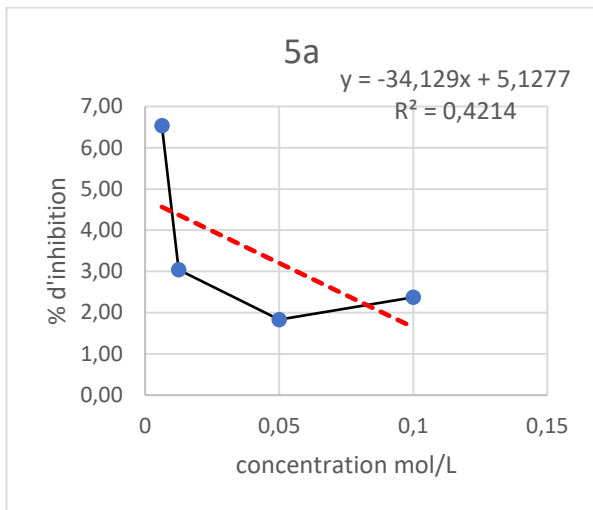


Figure III.18b pourcentage d'inhibition du composé **5a**.

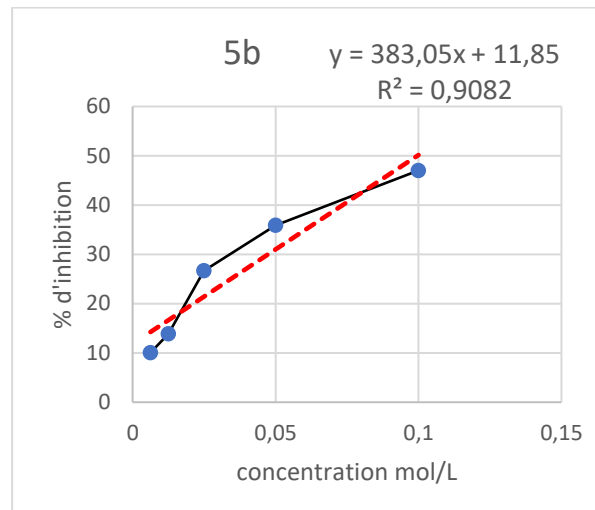


Figure III.18c pourcentage d'inhibition du composé **5b**.

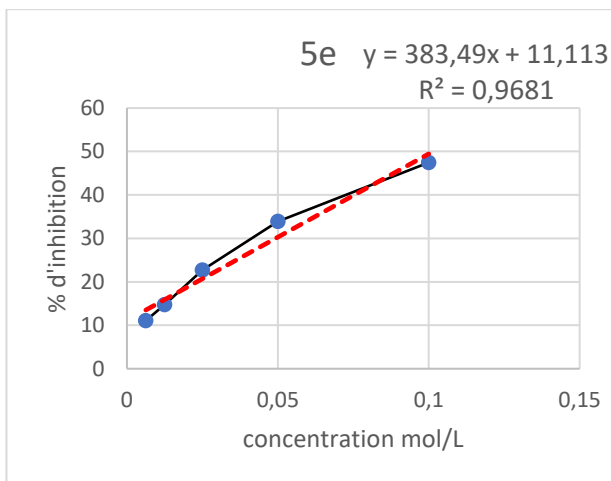


Figure III.18d pourcentage d'inhibition du composé **5e**.

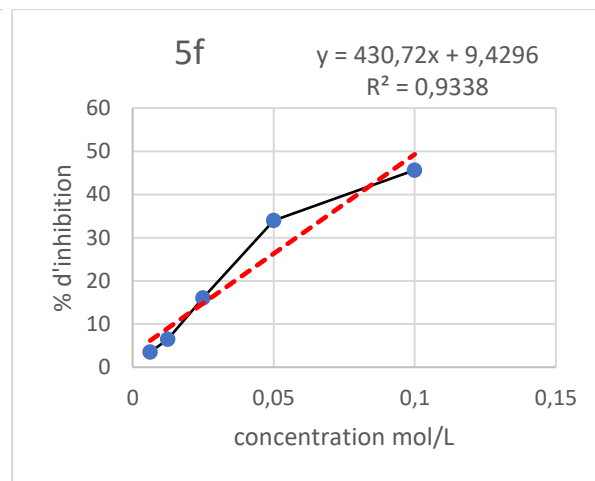


Figure III.18e pourcentage d'inhibition du composé **5f**.

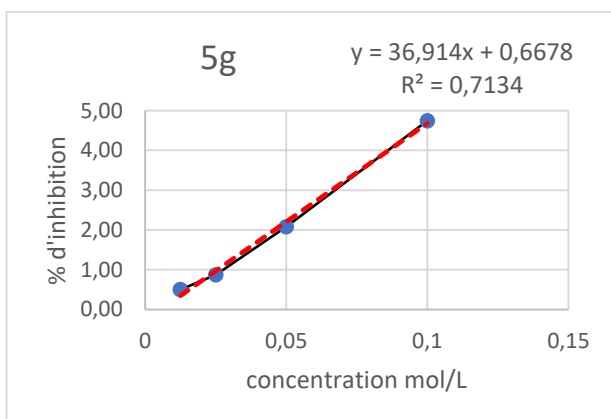


Figure III.18f pourcentage d'inhibition du composé **5g**.

Résumé ;

Ce mémoire porte dans un premier temps sur la synthèse de chalcones (carbonyles α,β -insaturés) obtenues par la condensation de Claisen-Schmidt entre la 4-acétylpyridine et des dérivés d'aldéhydes aromatiques. Dans un second temps, sur la synthèse d'une série de pyrazolines via une réaction de condensation d'une entité binucléophile, l'isoniazide, avec les chalcones. Les produits formés sont caractérisés avec plusieurs méthodes (IR, UV-visible, point de fusion) et notamment une étude de fluorescence est faite pour les chalcones dans le but de déterminer le rendement quantique de fluorescence dans différents solvants, l'étude de l'activité antioxydante pour tous les composés a été réalisée.

Mot clés : Chalcone, condensation de Claisen-Schmidt, pyrazolines, fluorescence, rendements quantique, activité antioxydante.

Abstract:

This report deals firstly with the synthesis of chalcones (α,β -unsaturated carbonyls) obtained by Claisen-Schmidt condensation between 4-acetylpyridine and aromatic aldehyde derivatives. Secondly, on the synthesis of a series of pyrazolines via a condensation reaction of a binucleophilic entity, isoniazid, with the chalcones. The products formed were characterized using several methods (IR, UV-visible, melting point) and in particular a fluorescence study was carried out for the chalcones in order to determine the fluorescence quantum yield in different solvents. The antioxidant activity of all the compounds was also studied.

Key words: Chalcone, Claisen-Schmidt condensation, pyrazolines, fluorescence, quantum yields, antioxidant activity.