

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

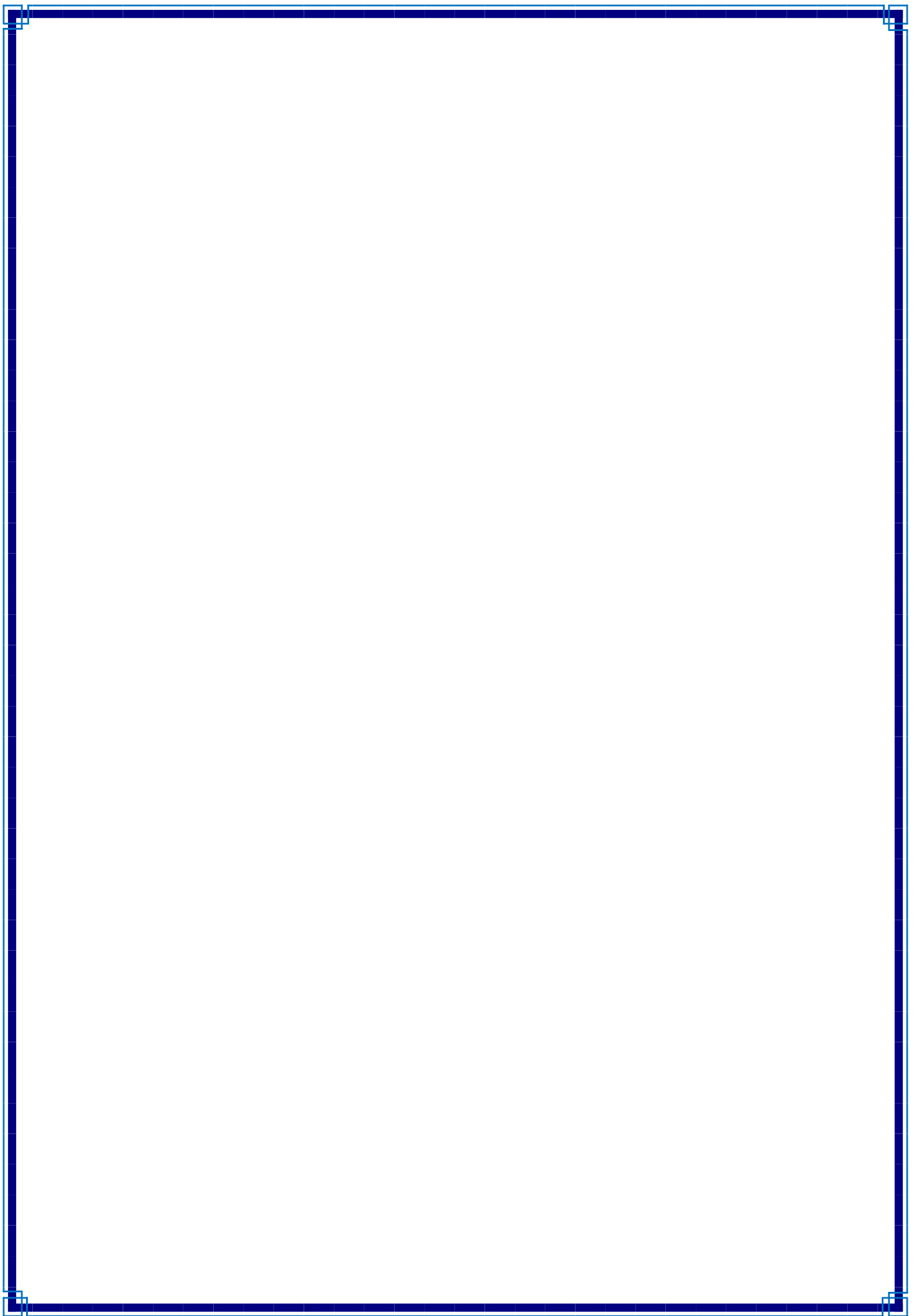
THEME

Conception et synthèse d'hétérocycles biologiquement actifs

Présenté par : M^{elle} BELKACEMI Lysa et M^{elle} KANA Nassima

Soutenu publiquement, le 14/07/2016, devant le Jury composé de :

<i>M^{me} MAKHLOUFI MALIKA</i>	<i>Maitre de conférences A</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>M^{me} OUKACHA DJAMILA</i>	<i>Maitre de conférences B</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>M^{me} KESRAOUI NASSIMA</i>	<i>Chargée de recherche</i>	<i>CRAPC</i>	<i>Co-ENCADREUR</i>
<i>M^{me} KICHOU NORA</i>	<i>Maitre de conférences B</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>
<i>M^{me} IGHILAHRIZ KARIMA</i>	<i>Maître assistante A</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>



REMIRCIEMENTS

Nous ne saurons commencer sans remercier notre bon dieu le tout puissant de nous avoir éclairé de son savoir, bonne santé et de nous avoir accordé le courage et la bonne volonté de réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé conjointement au laboratoire de Chimie organique du département de chimie, faculté des sciences de l'université U.M.M.T.O de Tizi-Ouzou.

Nous tenons à exprimer nos profondes gratitudee à Madame **Djamila OUKACHA** épouse **HIKEM**, Maitre de conférences B à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour son encadrement, ses encouragements, ses conseils, sa compréhension, sa grande disponibilité et tous les efforts qu'elle a déployé afin de mener à terme ce travail.

Nos remerciements les plus respectueux vont aussi à Madame **MAKHLOUFI Malika** Maître de conférences classe A à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.

Nous voudrions adresser nos vifs remerciements également à Madame **IGHILAHRIZ Karima**, Maître assistante classe A à l'université de Tizi-Ouzou et Madame **KICHOU Nora**, Maitre de conférences classe B à l'université de Tizi-Ouzou, d'avoir accepté d'examiner et de juger ce mémoire.

Nous n'oublions pas de remercier tous les membres du laboratoire de chimie organique pour leurs aides qu'ils ont bien voulu nous accorder au cours des jours de stage.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

A nos parents si chers et précieux

« Source de tendresse et exemple du dévouement »

A nos grands parents

A nos frères et sœurs

A nos chers(es) amis(es) et camarades chimistes

A tous ceux qui nous sont chers au monde

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CHS	Chalcone synthase
CoA	Coenzyme A
DHA	Acide déhydroacétique
DHABr	3-(bromoacetyl)-4-hydroxy-6-methyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one
FDA	Food and drug administration
Fig	Figure
I.R	Infra Rouge
l	Longueur du trajet optique
Pf	Point de fusion
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
UV/vis	Ultra-violet/visible
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

	Page
Fig. I.01: Structure générale des flavonoïdes	02
Fig. I.02: Structure générale des chalcones	02
Fig. I.03: Exemple de chalcones naturelles	03
Fig. I.04: Chalcones isolées de l'alpinia katsumadai et de glycyrrhiza inflata	04
Fig. I.05: Structures de chalcones synthétiques	05
Fig. I.06: Noyau pyrazoline	06
Fig. I.07: Composés biologiquement actif comportant le noyau pyrazoline	08
Fig. I.08: Structure des pyrones	09
Fig. I.09: Exemple de 2-pyrones bioactives	10
Fig. I.10: Composés phytotoxiques et inhibiteur de l'enzyme HIV protéase	11
Fig. I.11: Psoralène	12
Fig. I.12: Coumarine	13
Fig. I.13: Exemples de molécules bioactives contenant le thiazole	13
Fig. I.14: Thiazoles bicycliques	14
Fig. I.15: Thiamine	14
Fig. I.16: L'épothilione B	15
Fig. I.17: Thiazoloquinone	15
Fig. II.01: Calcul empirique des charges nettes de Mulliken de la thiosemicarbazide	26
Fig. II.02: Calcul empirique des charges nettes de Mulliken du composé 32c	31

Chapitre I	Page
Schéma I.01 : Biosynthèse de chalcone	05
Schéma I.02 : Synthèse des chalcones par réaction de Claisen-Schmidt	06
Schéma I.03 : Les trois formes partiellement réduites de pyrazole	07
Schéma I.04 : Formation de pyrazolines	09
Schéma I.05 : Réaction de Hantzsch	12
 Chapitre II	
Schéma II.01 : Réaction de synthèse des chalcones 31a-i	17
Schéma II.02 : Principales formes limites du composé 31b	22
Schéma II.03 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des dérivés de chalcones 31a-i	23
Schéma II.04 : Synthèse de la pyrazoline 32a-f	24
Schéma II.05 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des dérivés de pyrazoline 33a-f	27
Schéma II.06 : Réaction de la pyrazoline et de la DAHBr	28
Schéma II.07 : Les deux formes tautomères des composés 33a-e	30
Schéma II.08 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des dérivés de thiazole 33a-e	32

	Page
Tableau II.01: Rendements et points de fusion des composés 31a-i	17
Tableau II.02: Les différents rapports frontaux des composés 31a-i	19
Tableau II.03: Résultats des spectres infrarouges enregistrés pour les chalcones 31a-i	20
Tableau II.04: Résultats des spectres UV/vis enregistrés pour des composés 31a-i	21
Tableau II.05: Rendements et points de fusion des composés 32a-f	24
Tableau II.06: Les différents rapports frontaux des composés 32a-f	25
Tableau II.07: Résultats des spectres infrarouges enregistrés pour les composés 32a-f	25
Tableau II.08: Résultats des spectres UV/vis enregistrés pour des composés 32a-f	26
Tableau II.09: Rendements et points de fusion des composés 33a-e	29
Tableau II.10: Les différents rapports frontaux des composés 33a-e	29
Tableau II.11: Résultats des spectres infrarouges enregistrés pour les composés 33a-e	30
Tableau II.12: Résultats des spectres UV/vis enregistrés pour des composés 33a-e	31

La chimie des hétérocycles représente l'un des développements major de la chimie organique et médicinale. Ces composés qui ont vivement attiré l'intérêt de la recherche scientifique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, occupent aujourd'hui une place prépondérante principalement en industrie pharmaceutique due à la mise en évidence biologique ainsi que leur impact dans le domaine thérapeutique ; pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

L'objet de ce travail est la synthèse organique des composés hétérocycliques comportant des noyaux pyronique, pyrazolique et thiazolique avec des méthodes conventionnelle (chauffage au reflux).

Ce manuscrit comprend trois principales étapes, la première est consacrée à la synthèse de chalcones différemment substitués en faisant réagir un aldéhyde aromatique et l'acétophénone. La deuxième étape comporte la synthèse de dérivés de pyrazoline en utilisant les chalcones précédemment synthétisées. Enfin nous avons décrit la réactivité de ces pyrazolines vis-à-vis de la 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one (DHABr).

L'ensemble des produits préparés ont été caractérisés par la chromatographie sur couche mince, les points de fusion et les techniques spectroscopiques UV/visible et IR.

Mots clés : chalcone, pyrazoline, thiazole, heterocycle.

The heterocyclic chemistry represents one of the major developments of the organic and medicinal chemistry. These compounds that strongly attracted the interest of scientific research because of their potential of application in different fields, occupy nowadays a prominent place, mainly in the pharmaceutical industry due to biological highlighting and their impact in the therapeutic domain, for this their synthesis has become a very important topic.

The purpose of this work is the organic synthesis of heterocyclic compounds with pyronique cores, pyrazole and thiazole with conventional methods (refluxing).

The manuscript consists of three main stages, the first is devoted to the synthesis of chalcones differently substituted by sitting up an aromatic aldehyde and acétophénone. The second step comprises the synthesis of pyrazoline derivatives using chalcones previously synthesized. Finally we described the pyrazoline reactivities regarding 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (DHABr).

All the products were characterized by thin layer chromatography, melting points and spectroscopic UV/ Vis, IR techniques.

Keywords: chalcone, pyrazoline, thiazole, heterocyclic.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	01
CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE	
I.1-Chalcones	
I.1.1-Intérêt biologique des chalcones	03
I.1.2-Préparation des chalcones	05
➤ Biosynthèse des chalcones	05
➤ Synthèse organique de la chalcone par condensation de type Claisen-Schmidt	05
I.2-Pyrazolines	
I.2.1-Intérêt biologique des pyrazolines	07
I.2.2-Exemple de médicaments contenant l'unité pyrazoline	07
I.2.3-Synthèse des pyrazolines	08
I.3. 2- Pyrones	
I.3.1-Intérêt biologique des pyrones	10
I.3.2-Exemples de médicament possédant le cycle pyrone	11
➤ Les psoralènes	11
➤ Les coumarines	11
I.4-Thiazoles	
I.4.1-Intérêt biologique du thiazole	12
I.4.2-Exemples de molécules actives comportant du thiazole	13
➤ Thiamine	14
➤ L'épothilones B	14
➤ Thiazoloquinone	15
CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES RESULTATS	
II.1-Introduction	16
II.2-Synthèse de chalcones	16

II.2.1- Etude par chromatographie sur couche mince des composés 31a-i	18
II.2.2- Etude par spectroscopie infrarouge des composés 31a-i	19
II.2.3- Etude par spectroscopie UV/visible des composés 31a-i	20
II.2.4- Mécanisme de formation des chalcones 31a-i	22
II.3- Synthèse des pyrazolines à partir des composés 31a-i	23
II.3.1- Etude par chromatographie sur couche mince des composés 32a-f	24
II.3.2- Etude par spectroscopie infrarouge (IR) des composés 32a-f	25
II.3.3- Etude par spectroscopie UV/visible des composés 32a-f	26
II.3.4- Mécanisme de formation des pyrazolines 32a-f	26
II.4- Condensation des pyrazolines avec la 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (DHABr)	28
II.4.1- Etude par chromatographie sur couche mince des composés 33a-e	29
II.4.2- Etude par spectroscopie infrarouge des composés 33a-e	29
II.4.3- Etude par spectroscopie UV/Visible des composés 33a-e	30
II.4.4- Mécanisme de formation des thiazoles 33a-e	31
Conclusion	33

Chapitre III: PARTIE EXPERIMENTALE

III.1- Appareillage	34
III.2- Matériels	34
III.3- Manipulation	35
III.3.1- Synthèse des chalcones 31a-i	35
III.3.2- Synthèse des Pyrazolines 32a-f	35
III.3.3- Synthèse des pyrazolines avec la DHABr 33a-e	35
III.4- Résultats spectroscopiques	35

CONCLUSION GENERALE	43
----------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
------------------------------------	----

ANNEXES	
----------------	--

INTRODUCTION GENERALE

Le domaine de la chimie des hétérocycles a connu ces dernières années une importance grandissante. En effet, les structures hétérocycliques, qu'elles soient d'origine synthétique ou naturelle, apparaissent comme un support particulièrement intéressant dans des domaines très variés (pharmacie, médecine, industrie...).

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel dans le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des produits naturels ...etc. C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de cycloadditions qui impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle.

Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique.

Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine, en s'intéressant à la conception et synthèse d'hétérocycles biologiquement actifs, pour cela nous avons développé des nouveaux protocoles de synthèse, de diverses nouvelles séries de composés hétérocycliques.

Ce mémoire s'articule de la façon suivante:

Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique portant sur les dérivés de la chalcones, de pyrazolines, de 2-pyrones et thiazoles. Quelques intérêts biologiques sont cités en donnant des médicaments contenant ces molécules.

Dans le deuxième chapitre, nous donnons la synthèse des chalcones à partir d'acétophénone ou de la bromoacétophénone. Ces dernières sont utilisées comme matière première pour préparer une série de pyrazolines, nous décrivons par la suite comment ces derniers sont utilisés dans des réactions de cycloadditions afin d'accéder à une autre série de thiazoles, en détaillant le mécanisme de formation de chaque composé.

Enfin, nous terminons ce travail par une conclusion générale

CHAPITRE I
MISE AU POINT
BIBLIOGRAPHIQUE

I.1-Chalcones

Les poly phénols constituent l'une des principales classes de métabolites secondaires qui se localisent généralement au niveau des différentes parties de la plante. Ces composés suscitent un grand intérêt par leurs nombreux effets bénéfiques pour la santé : prévention et traitement de certains cancers, traitement des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neuro dégénératives. Certains d'entre eux sont également utilisés comme additifs pour les industries agroalimentaire, cosmétique et pharmaceutique [1].

Les flavonoïdes, sont d'origine essentiellement végétale et forment l'une des familles les plus étendues d'antioxydants [2]. Appartenant à la grande famille des poly phénols, la structure des flavonoïdes se caractérise par la présence d'un squelette de base constitué de quinze atomes de carbone assemblés en trois cycles nommés A, C et B.

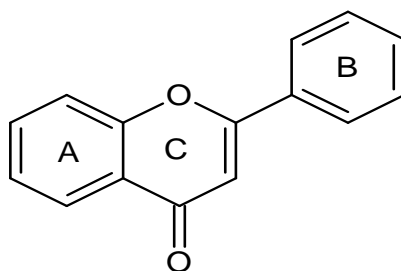


Fig. I. 01 : Structure générale des flavonoïdes.

Les chalcones sont des énones aromatiques qui appartiennent à la famille des flavonoïdes, avec un cycle C ouvert, elles peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères Z et E, dont le stéréoisomère E est le plus abondant, connues pour leurs propriétés biologiques importantes. De plus elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes [3].

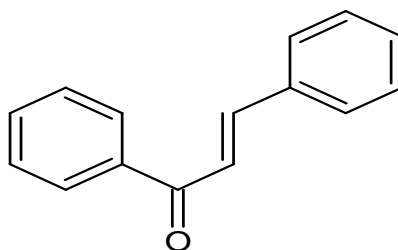


Fig. I.02 : Structure générale des chalcones.

I.1.1-Intérêt biologique des chalcones

Les chalcones, sont connues par leurs caractères antioxydants, anti-inflammatoires [4], anti malarias [5], antibactériennes [6], fongicides [7], anti tumorales et aussi comme inhibiteurs cancérigènes pulmonaires [8], c'est un antimitotique utilisé dans le traitement des tumeurs [9].

Les dérivés de chalcones comme l'héliannone **1**, glypallichalcone **2** et l'hamilcone **3** (isolée d'*uvaria hamiltonii*) ; sont aussi utilisés pour lutter contre les cancers. En effet, ils sont capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales et d'inhiber l'activité des interleukines-5 (qui stimulent les globules blancs). Ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein. Un grand nombre de chalcones ont été décrites dans la littérature. Ces molécules naturelles sont toutes hydroxylées et / ou méthoxylées. Diverses combinaisons de trois à six groupements peuvent fonctionnaliser les cycles A et B du squelette chalcone qui ont entre autres un rôle de chromophore dans le règne végétal. Elles se caractérisent par une couleur jaune vif (bande d'absorption empiétant dans le visible) [10].

L'héliannone isolée d'*heliantus annuus* (ou tournesol) en 1999 par Macias et col. [11] présente une activité allomone (c'est l'action d'une molécule sécrétée d'une plante sur une espèce différente : plante ou organisme vivant) positive pour la plante émettrice et négative pour l'organisme récepteur. Ainsi, l'héliannone joue le rôle d'herbicide naturel en protégeant la plante [11].

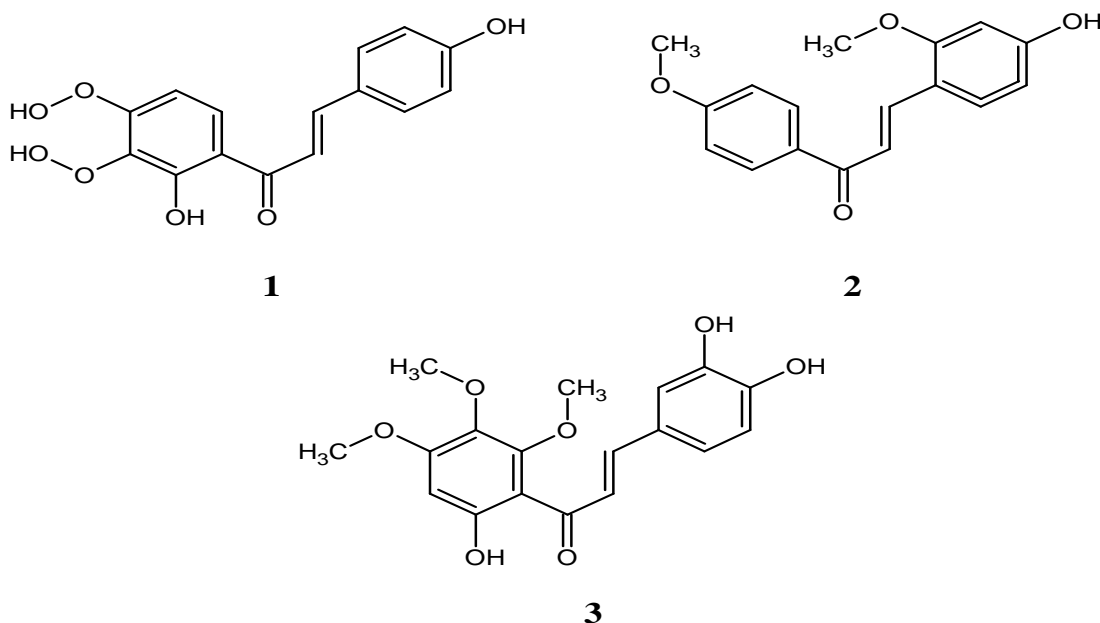


Fig.I.03 : Exemple de chalcones naturelles.

Récemment, des chalcones antiémétiques nommées licochalcones **4-7** ; ont été isolées à partir des graines de l'alpinia katsumadai [3]. D'autres chalcones anti oxydantes ont été isolées à partir de glycyrrhiza inflata enchinatin **8** et isoliquiniligenin **9** [3].

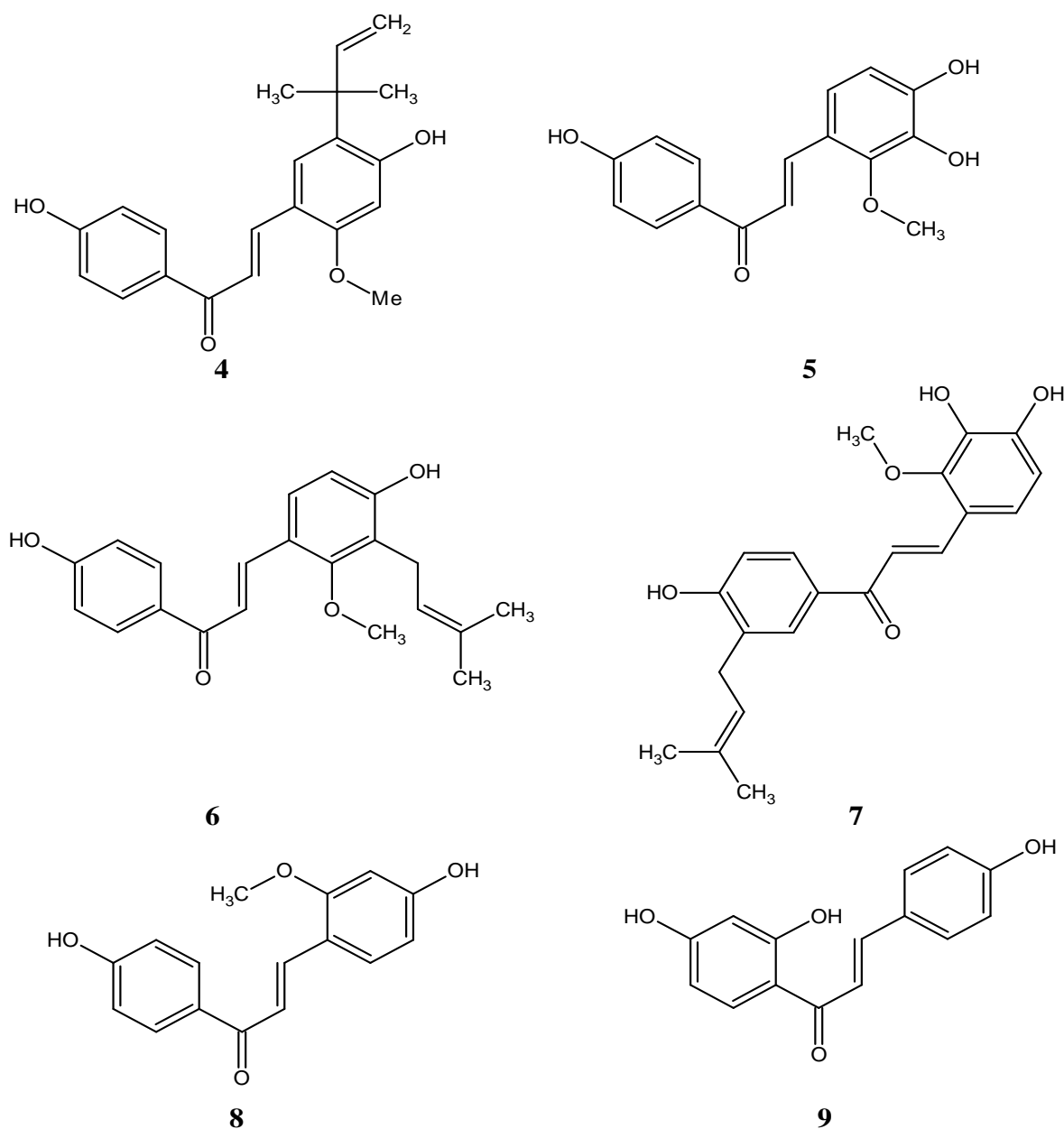


Fig. I.04 : Chalcones isolées de l'alpinia katsumadai et de glycyrrhiza inflata.

Dans la classe des chalcones synthétiques biologiquement actives, on trouve la chalcone boronique **10** connue par son activité anti tumorale, la 2,5-dihydroxy chalcone **11** utilisé comme anti-inflammatoire, la 2-acétylpyridinechalcone **12** employé comme agent antimicrobien et la ferrocénylchalcone qui possède une activité antipaludique [3,10].

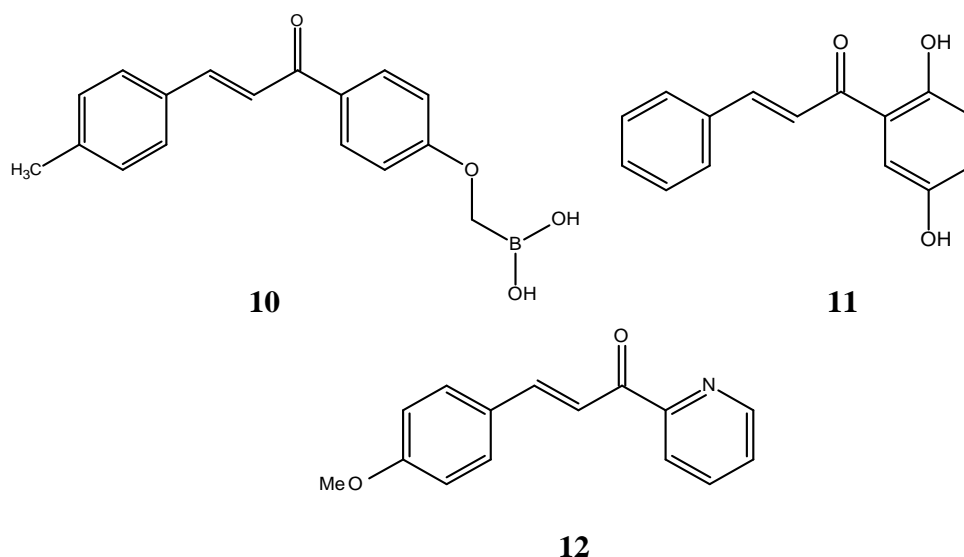


Fig. I. 05: Structures de chalcones synthétiques.

I.1.2-Préparation des chalcones

Biosynthèse des chalcones

En tant que principaux précurseurs diphenylpropane, les chalcones sont des intermédiaires très importants dans la synthèse des flavonoïdes [3]. Le motif chalcone est important puisqu'il ouvre la voie à la biosynthèse des flavonoïdes, avec la formation du squelette diphenylpropane C₆-C₃-C₆ (schéma I.01).

Comme le schéma présenté ci-dessous le montre, la naringénine isolée de *Vitexleptobotrys* (verbenaceae) est obtenue par action d'une enzyme appelée la chalcone synthase (CHS) : elle engendre une séquence réactionnelle de décarboxylation et de condensations entre un ester CoA, p-coumaryle et trois molécules d'ester CoA de malonyle [11].

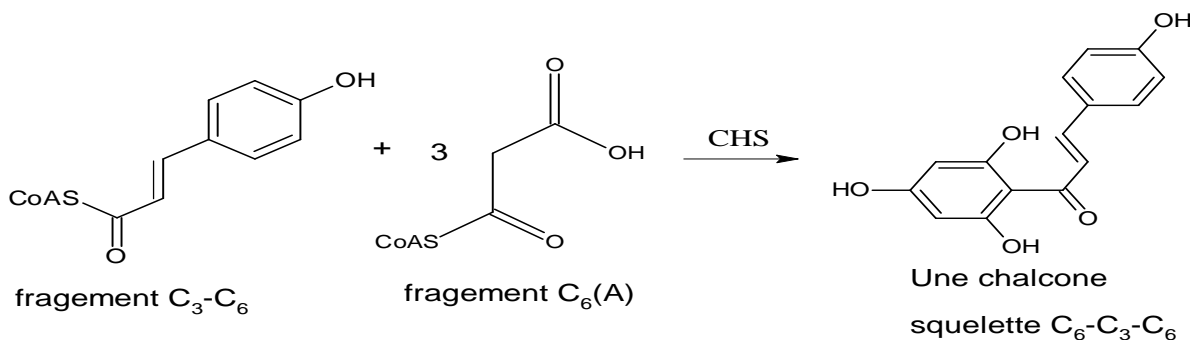


Schéma I. 01 : Biosynthèse de chalcone.

Synthèse organique de la chalcone par condensation de Claisen-Schmidt

C'est la méthode la plus utilisée pour la préparation des chalcones. Elle fait intervenir une acétophénone avec un aldéhyde aromatique (dérivé de benzaldéhyde). Cette

aldolisation-élimination peut se faire dans des conditions acide ou basique, bien que le milieu basique soit le plus décrit dans la littérature (Schéma I.02) [11,12].

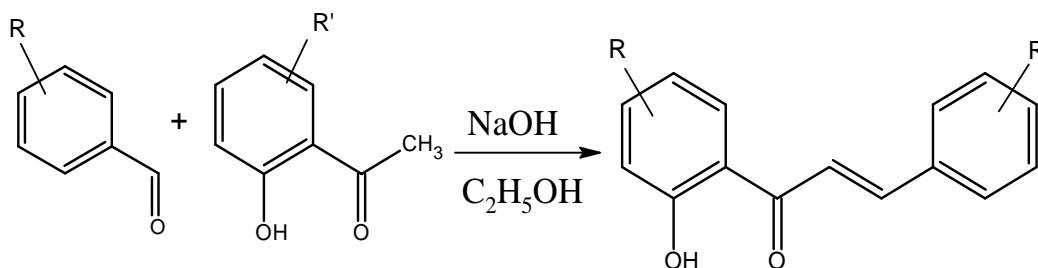


Schéma I.02 : Synthèse de chalcone par réaction de Claisen-Schmidt.

I.2-Pyrazolines

Les pyrazolines et leurs dérivés représentent une des classes importantes des composés hétérocycliques possédant des activités biologiques importantes [13]. Les composés polypyrazoliques font l'objet de beaucoup de recherches en raison de leur importance dans diverses applications. Ces composés sont de bons agents de complexation, non seulement pour leur habilité à complexer les cations alcalins, mais ils forment aussi des complexes stables avec les métaux de transition. Ils sont aussi utilisés dans la synthèse de polymères résistants à la chaleur [14].

Le pyrazoline est un cycle à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote [14]. En raison de ces activités intéressantes, une attention considérable a été fixée sur cette classe. En outre, les pyrazolines ont joué un rôle crucial dans le développement de la théorie de la chimie hétérocyclique et aussi largement utilisé dans la synthèse organique [15].

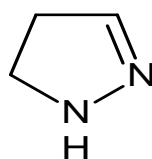


Fig. I.06 : Noyau pyrazoline

Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs. Cet hétérocycle est également présent dans l'agrochimie, on le retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature [16]. Le 1-Pyrazoline, 2-Pyrazoline et le 3-Pyrazolines sont les trois formes de pyrazole partiellement réduit avec des positions différentes des doubles liaisons et ils existent en équilibre l'un avec l'autre [17].

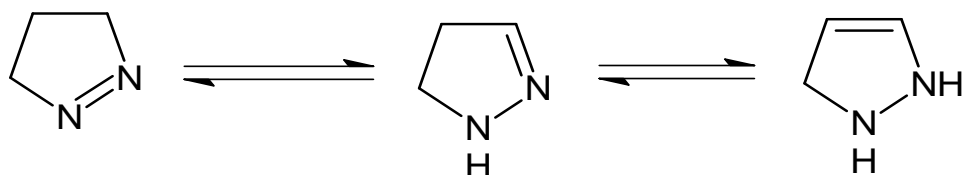


Schéma I. 03 : Les trois formes tautomères partiellement réduites de pyrazole.

I.2.1-Intérêt biologique des pyrazolines

Une attention considérable a été portée sur les pyrazolines en raison de leurs activités biologiques intéressantes. Ces composés hétérocycliques largement présents dans la nature sous forme d'alcaloïdes, des vitamines, des pigments et en tant que constituants de la cellule végétale et animale. Ils sont des antifongiques [18], antidépresseurs, anticonvulsivants [19], antitumorales [20]. Les pyrazoles sont rapporté comme antimicrobiens [21], antivirales, antipyrétiques, anti-inflammatoires [22], tranquillisants, antihypertenseurs [23], antiarrhythmis [24], antituberculeuses [25], psychoanaleptiques et antidiabétiques [26].

Ils ont aussi un potentiel antipyrétique-analgésique, myorelaxant, antiépileptique et insecticide. Sans négliger que les dérivés de pyrazolines présentent également une activité cytotoxique, une activité d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, une activité herbicide et modulateurs cannabinoïde CB1-récepteur. Leur intérêt est étendu aussi au domaine des colorants et des coupleurs de colorants [27].

I.2.2-Exemple de médicaments contenant l'unité pyrazoline

Les 2-pyrazolines affichent un large spectre d'activités pharmacologiques potentielles et ils sont présents dans un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives ; telles que phénazone **13**; amidopyrine **14** (Antalgique et antipyrétique) ; methampyrone **15** (analgésique et antipyrétique), 6-mecraptopurine **16** (antitumoral) tandearil (anti-inflammatoire); édaravone **17** (neuroprotecteur) ; allopurinol **18** (traitement vétérinaire) ; dipyrone **19** (analgésique, antipyrétique et antirhumatismale) ; flubendazole **20** (anthelminthique) ; 5,7 dinitroindazole **21** (anti-bactérien); muzolimine **22** (diurétique) et 7-amino 5- nitroindazole **23** (anti-bactérien). Les changements dans leur structure ont offert un haut degré de diversité qui a fait ses preuves utiles pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques ayant une meilleure activité et une toxicité moindre [16,27- 28-29].

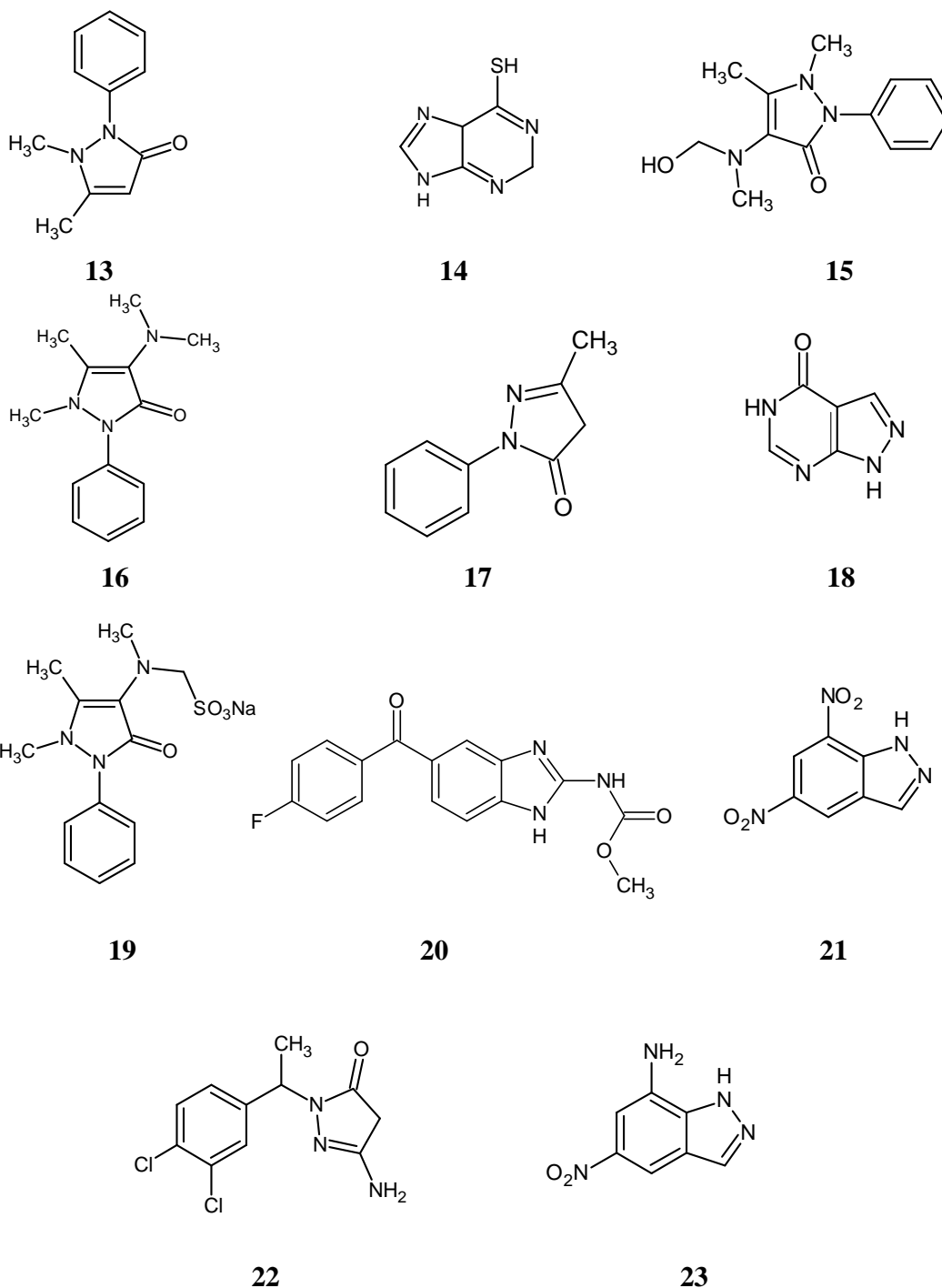


Fig. I.07 : Composés biologiquement actifs comportant le noyau pyrazoline.

I.2.3-Synthèse des pyrazolines

Les pyrazolines ont une variété de procédés de synthèse, mais une des méthodes les plus populaires est celle de Fischer et Knoevenagel [30-31], à partir des cétones α,β -insaturé et de phenylhydrazine dans l'acide acétique. Cependant, selon la réactivité des

molécules de départ et des besoins du chimiste, les pyrazolines peuvent être préparé dans différents solvants en catalyse acides ou basiques (schéma I.04) [32].

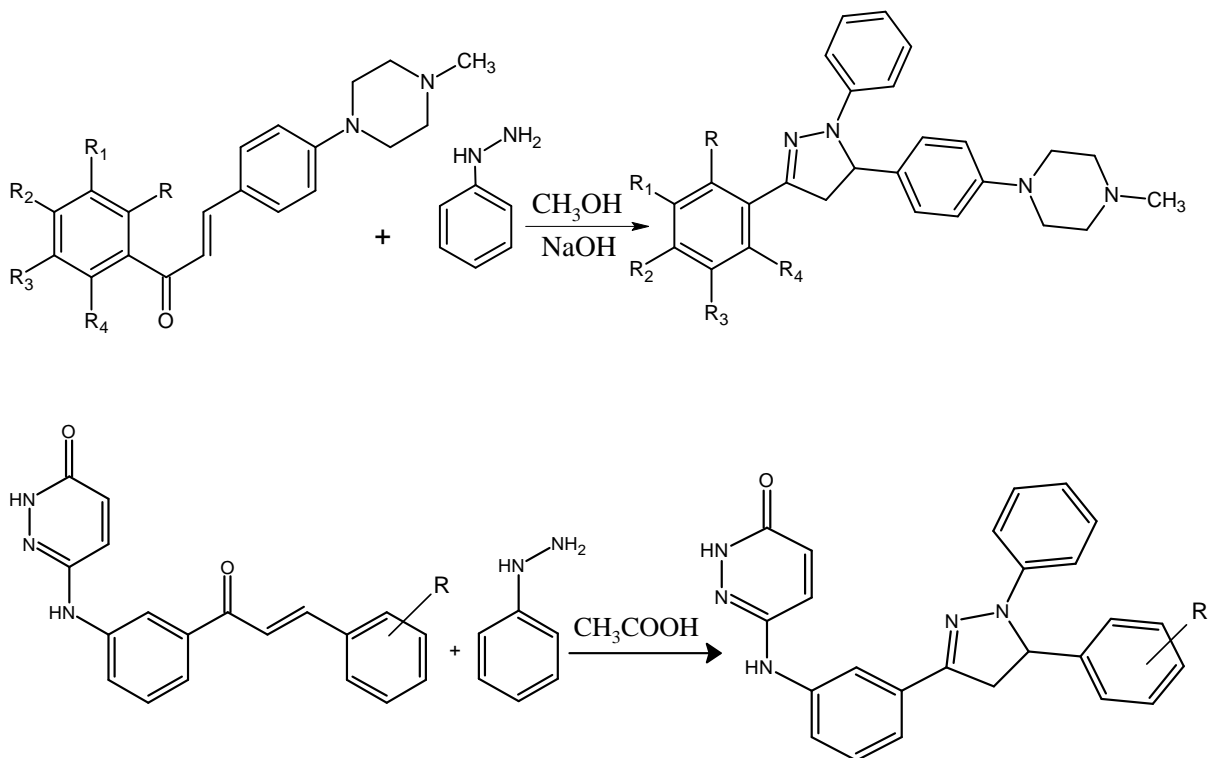
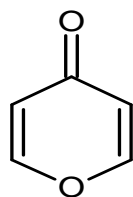


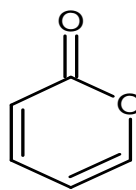
Schéma I.04 : Formation de pyrazolines.

I.3. 2-Pyrones

La chimie des 2-pyrones a connu un développement considérable dû à la mise en évidence de leur présence dans des composés naturels et leur application dans le domaine biologique et alimentaire [33]. Les pyrones constituent une famille de six chaînons cycliques insaturés. Ces hétérocycles comportent un atome d'oxygène dans leur composition. Le motif chimique γ -pyrone est la forme vinylogue de α -pyrone et par conséquent, ces deux systèmes cycliques partagent des propriétés chimiques similaires [33].



γ -pyrone



α -pyrone

Fig.I.08 : Structure des pyrones.

I.3.1- Intérêt biologique des pyrones

La sous-unité 2-pyrone se trouve dans un certain nombre de produits naturels possédant une activité biologique à large spectre. Ces dérivés présentent une activité inhibitrice puissante contre *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*...etc. La croissance des activités inhibitrices de certains 2-pyrones ont été déterminées dans le carcinome ovarien humain. Ces études ont montré que la 2-pyrone présente un excellent potentiel en tant que nouvelle classe d'agents anticancéreux [34]. On relève que certaines α -pyrones constituent le noyau de base de la warfarine **24** (une molécule utilisée pour ses propriétés anticoagulantes), de la bulfatonine **25**, une pyrone stéroïdienne aux activités cardiotoniques importantes) [35] et également de l'ombelliférone **26**, un dérivé de la coumarine utilisé pour ses propriétés odoriférantes [36].

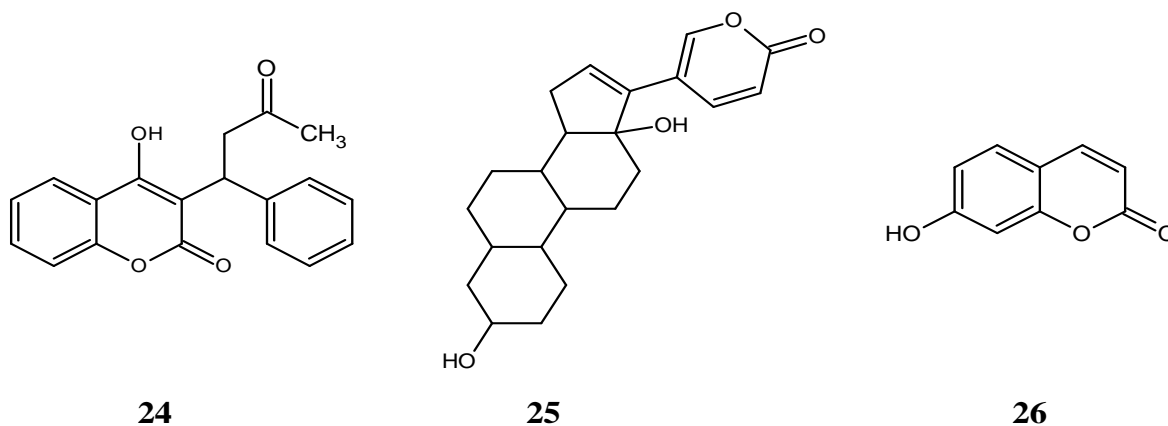


Fig.I.09 : Exemples de 2-pyrones bioactives.

Deux lactones à six chaînons, les salana-pyrones **27** et **28** isolées à partir de champignons, présentent des propriétés phytotoxiques originales [37]. D'autre part le squelette 4-hydroxy-pyran-2-one a montré une activité inhibitrice de l'enzyme HIV protéase [38].

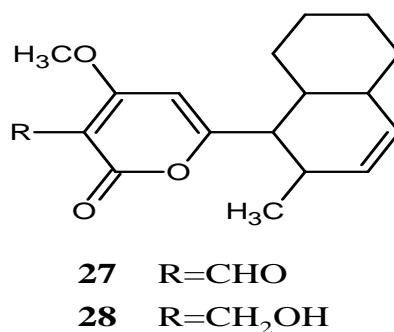


Fig. I.10: Composés phytotoxiques et inhibiteurs de l'enzyme HIV protéase.

La présence du motif structural 2-pyrone dans l'acide déhydroacétique DHA confère à celui-ci des propriétés intéressantes. Il est surtout utilisé comme antibiotique, fongicide [37] ou comme agent de conservation dans l'industrie alimentaire et cosmétique [39]. Plus récemment [40-41], des études ont montré que les 2-pyrones constituent des remarquables ligands, permettant l'accès à des complexes du Ruthénium Ru(II) et Ru(III) associés au DHA [42] et au dérivé thiosemicarbazide du DHA [43], ces derniers présentent une activité antivirale et antifongique.

De nombreuses séries hétérocycliques, utilisant les pyrones comme matière première, ont été synthétisées. Parmi ces séries, nous citons les benzodiazépines [44].

I.3.2-Exemples de médicament possédant le cycle pyrone

- **Les furo-coumarines (psoralènes)**

Les psoralènes et leurs dérivés ont été utilisés durant plusieurs années dans le traitement des maladies de la peau comme l'eczéma et le vitiligo. Ce sont des hétérocycles oxygénés ayant comme structure de base le benzo-2-pyrone [45].

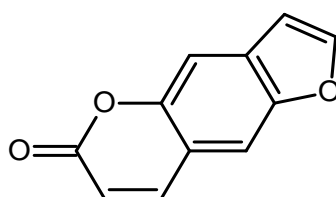


Fig. I.11 : psoralène

- **Les coumarines**

Les coumarines sont des composés organiques aromatiques de la famille des benzo-pyrones. Elles sont connues par leurs nombreuses utilisations dans l'industrie des cosmétiques (comme additifs), l'industrie pharmaceutique et agro-chimique [46]. Elles possèdent diverses propriétés biologiques, elles sont utilisées comme agents anti coagulants et elles sont très fluorescentes. Elles sont employées aussi dans la préparation des insecticides [46]. La majorité des coumarines et leurs dérivées ont été soumises à de profondes investigations dans le but d'évaluer leurs effets sur la santé humaine. Les recherches ont montré qu'elles peuvent être des agents anti HIV, antitumoraux, anticancéreux, antimicrobiens et anti-inflammatoires [47].

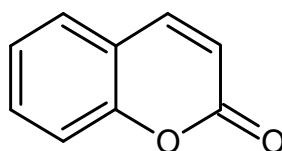


Fig. I.12: Coumarine

I.4-Thiazoles

L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles ou synthétiques bioactives. Plusieurs méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés notamment hétérocycliques comme le thiazole [48].

Les thiazoles et leurs dérivés constituent aujourd'hui un important groupe de produits organiques, ils sont préparés généralement par la synthèse de Hantzsch [49-50]. En utilisant la condensation des α -halogencétones avec les dérivés de thiourée [51-52] ou de thioamide [53-54].

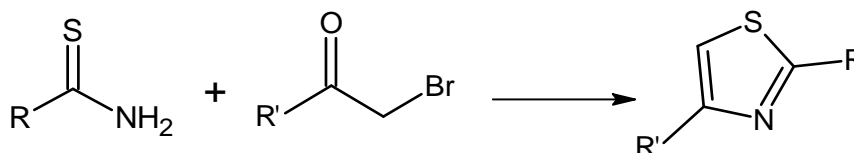


Schéma I.05 : Réaction de Hantzsch.

Ces composés sont employés comme précurseurs pour la synthèse des molécules biologiquement actives [55-56].

I.4.1-Intérêt biologique du thiazole

Le noyau thiazolique se retrouve dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques [57-58]. Ils sont utilisés comme agents antibactériens [60-61], tranquillisants anti parkinson [61], anticonvulsivants [62], antiulcéreux [63], immunosuppresseurs et inhibiteurs des enzymes [64].

Les composés hétérocycliques substitués avec un groupement amine peuvent présenter des propriétés tératogéniques et mutagéniques en raison de leur possibilité de former des complexes non covalents avec de l'ADN [64-57]. C'est pourquoi les dérivés N-acylé de la 2-aminothiazole sont des drogues potentiellement moins toxiques qui sont : hypoglycémiques, anti-inflammatoires et antiasthmatiques [58]. En conséquence, ces

dernières années, plusieurs nouvelles méthodes de préparation de ces composés ont été rapportées, y compris la synthèse sur support solide [65-66].

Les 2-aminothiazoles possèdent des activités biologiques polyvalentes. Beaucoup d'exemples sont illustrés dans la littérature. Ils sont utilisés comme précurseurs dans la synthèse de médicaments tels que les antibiotiques (sulfathiazole) et antihelminthique (thiabendazole). Par ailleurs, les récentes recherches ont montré que ce sont aussi des inhibiteurs d'enzymes tels que la kunurenine3-hydroxylase [67].

I.4.2-Exemples de molécules actives comportant du thiazole

Les composés contenant le groupement thiazolique figurent parmi les plus importantes classes pharmacologique; ils possèdent des activités biologique polyvalentes certains d'entre eux sont bien connu par leur activités anti-inflammatoires tel que le fentiazac **29** et le meloxicam **30**. On peut citer aussi les nizatidines qui sont employés pour lutter contre l'ulcère [68].

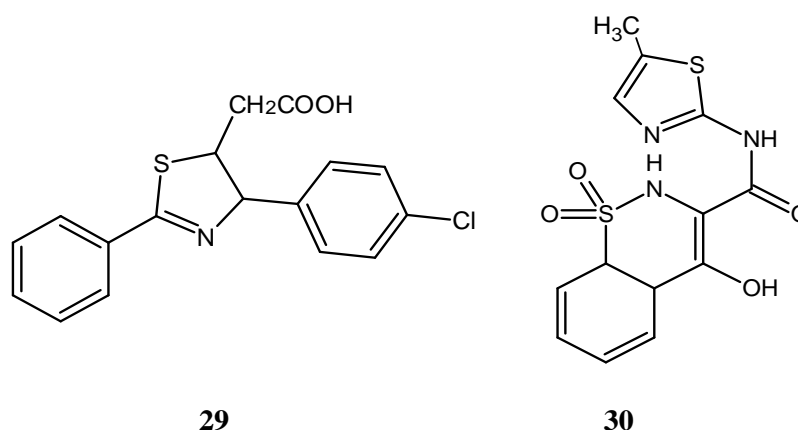


Fig.I.13: Exemples de molécules bioactives contenant le thiazole.

Les thiazoles bicycliques jouent un rôle vital dans les organismes vivants. Cette classe de composé attire beaucoup d'intérêt en raison de leur forte teneur en soufre et de leurs diverses activités biologiques telles que la lutte contre les tumeurs bénignes et la lutte contre le cancer [67-69].

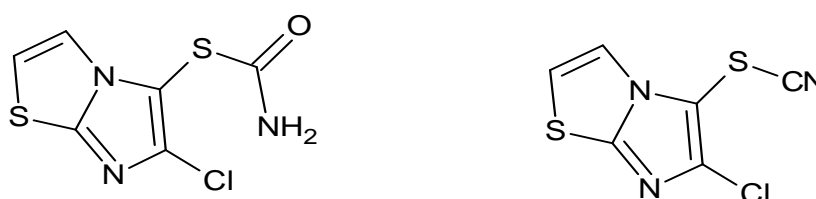


Fig. I.14: Thiazoles bicycliques.

- **Thiamine**

Vitamine hydrosoluble du groupe B nommée B₁ constituée d'un cycle pyrimidique et d'un cycle thiazolique, tous les deux portant des chaînes latérales. Elle est nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux et des muscles. C'est un agent préventif et curatif du bériberi et c'est un facteur de croissance de microorganismes [70].

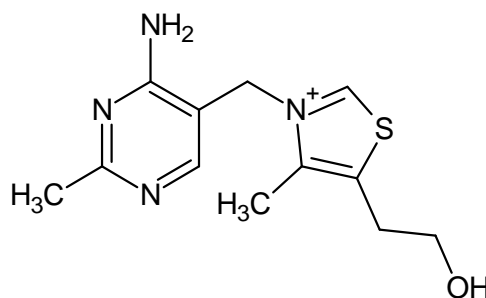


Fig. I.15: Thiamine.

- **L'épothilones B**

C'est une nouvelle classe de molécules cytotoxiques, très utilisée en chimio thérapeutique. Plusieurs analogues d'épothilones sont en cours de développement clinique pour le traitement de divers cancers, bien qu'aucun ne soit pour le moment approuvé par l'autorité réglementaire internationale FDA. Les épothilones ne peuvent être pour le moment administrées à l'homme que dans le contexte d'un essai clinique [71].

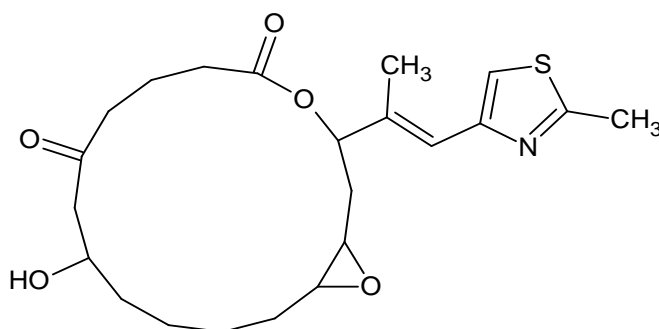


Fig.I.16 : L'épothilone B.

- **Thiazoloquinone**

C'est un thiazole accolé à une structure paraquinone. Il inhibe les phosphatases CDC25 et il est actif sur les tumeurs de souris xénogreffées. La combinaison de ce composé avec le paclitaxel en faible concentration, inhibe la prolifération des cellules de cancer colorectal [72].

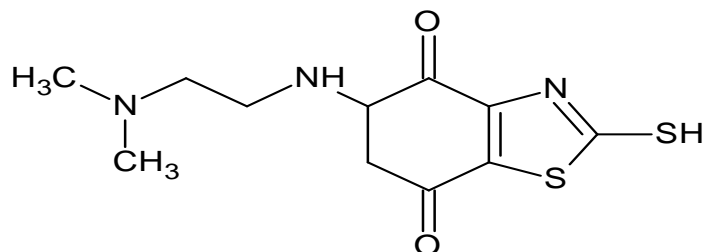


Fig. I.17:Thiazoloquinone

CHAPITRE II
SYNTHSE ET DISCUSSION
DES RESULTATS

II.1-Introduction

La chimie des hétérocycles est une branche très importante de la chimie organique et elle représente le fondement de la biologie et de la médecine. Récemment, la synthèse de molécules hétérocyclique riche en azote a été un point très intéressant dans le domaine pharmaceutique et agrochimique [45].

Les pyrazolines et les thiazoles diversement substituées sont des agents biologiques intéressants, une attention considérable a été axée sur cette classe de composés. En outre, les pyrazolines ont joué un rôle crucial dans le développement de la théorie de la chimie hétérocyclique. Ils sont largement utilisés comme intermédiaire de synthèse d'autres molécules thérapeutiques [16].

En raison des activités thérapeutiques présentées dans le chapitre précédant, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une série de thiazole à partir des pyrazolines ; en utilisant la chalcone comme matière première.

II.2-Synthèse de chalcones

Récemment, la synthèse de chalcones a attiré une attention considérable dans la chimie organique pour leur utilisation comme intermédiaire réactionnel et en raison de leur large gamme d'activités biologiques et de leurs propriétés pharmacologiques cités dans le chapitre précédent.

Niting et col. [9] ont rapporté que la chalcone est un excellent intermédiaire de synthèse de flavone et qui présente une importante activité antifongique ; qui a été démontrée par leurs différents tests sur les champignons : *eryostides curvularia*, *drechslera tetramera*, *fusarium cicerg* et *bipolaris sorokiniana*.

Dans l'étude de Mohamed j. et col. [7] ; l'activité antibiotique des dérivées de chalcone a été démontré et assimilée à celles de l'ampicilline et vibromycine (molécules médicamenteuses commercialisées).

Pour notre étude, la synthèse d'une série de neuf chalcones **31a-i** a été le point de départ de synthèse d'une série de pyrazolines et de thiazoles. Le produit est obtenu par une simple réaction de condensation aldolique entre une acétophénone et un aldéhyde aromatique (différemment substitués en position para) dans un milieu basique. Ces chalcones sont obtenues avec des rendements différents selon la réactivité des réactifs mis en jeu.

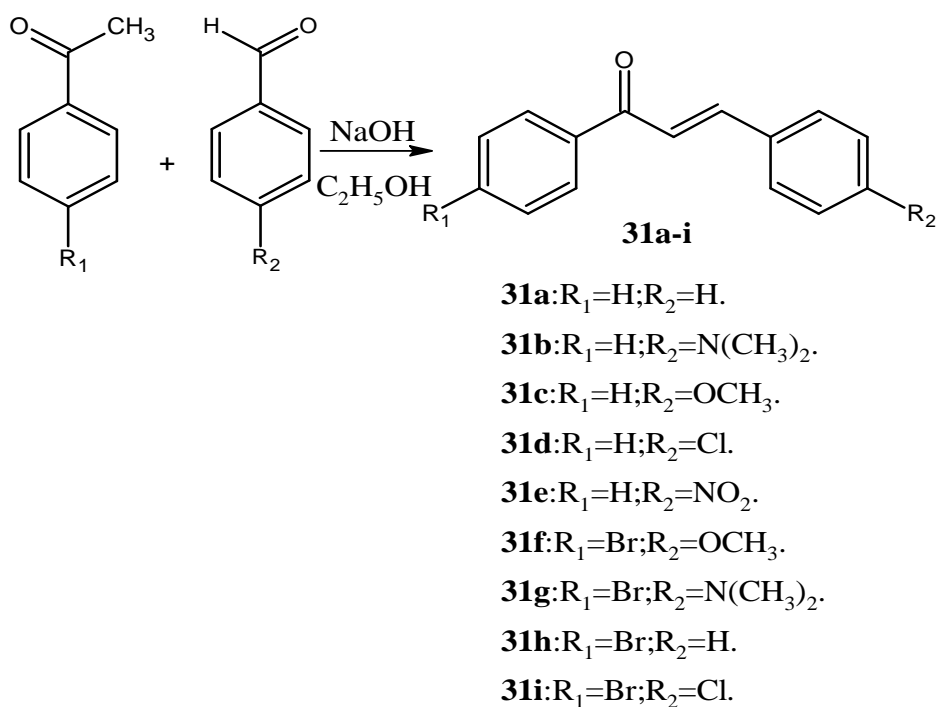


Schéma II.01 : Réaction de synthèse des chalcones **31a-i**.

Dans les conditions opératoires choisies, nous avons préparé une série de neuf produits **31a-i** dont les données physico-chimique (températures de fusion et rendements) sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau II.01 : Les rendements et points de fusion des composées **31a-i**.

Composé	Rd (%)	Pf (°C)	Pf (°C) rapportés de la littérature
31a	36	65	56-57 [73]
31b	77	108,12	111-113[73]
31c	70	72	74-75 [73]
31d	74	108,7	113-114[73]
31e	72	159	-
31f	24	71	-
31g	20	60	-
31h	14	54	-
31i	67	166	-

D'après ces résultats le meilleur rendement (76,5%) est obtenu en faisant réagir l'acétophénone et la 4-diméthylaminobenzaldéhyde, car le substituant $N(CH_3)_2$ est le meilleur groupement donneur par effet mésomère pour cette série de composés. Le rendement le plus faible (14,03%) a été enregistré avec la réaction de la bromoacétophénone et le benzaldéhyde non substitué.

II.2.1-Etude par chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique analytique rapide, simple et peu coûteuse. Elle s'applique aux molécules pures, aux extraits (mélange complexes et métabolites) et aux échantillons biologiques. La phase stationnaire est constituée d'une couche mince et uniforme de 0,25 mm d'épaisseur, d'une substance séchée et finement pulvérisée, appliquée sur un support approprié ; dans notre cas, nous avons utilisé des plaques de gel de silice 60E254 (phase normale) prêtent à l'emploi à support en aluminium. La phase mobile ou éluant généralement un mélange binaire ou tertiaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité.

La CCM n'est pas suffisante pour identifier un produit ; mais elle permet la séparation de différentes substances dans un but d'analyse ou de purification. Elle permet aussi de déterminer le temps nécessaire pour atteindre la fin d'une réaction chimique. La pureté de chaque produit obtenu **31a-i** a été confirmée en utilisant comme éluant du chloroforme. On a constaté la présence d'une seule tache dont les Rfs obtenus sont donnés par la relation suivante :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcouru par le composé}}{\text{Distance parcouru par l'éluant}}$$

Tableau II.02 : Les différents rapports frontaux des composés **31a-i**.

Composé	Eluant chloroforme (ml)	Rapport frontal (Rf)
31a	7	0,76
31b	7	0,79
31c	7	0,59
31d	7	0,73
31e	7	0,66
31f	7	0,69
31g	7	0,63
31h	7	0,55
31i	7	0,75

Les rapports frontaux obtenus des composés **31a-i** sont tous différents de ceux des produits de départ, nous pouvons alors déduire que la réaction a eu lieu.

II.2.2-Etude par spectroscopie infrarouge des composés **31a-i**

Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, la spectroscopie infrarouge est employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon, elle permet aussi l'identification d'un groupement fonctionnel.

Les spectres infrarouges des composés **31a-i** ont été réalisés afin de confirmer la structure des composés obtenus lors des différentes réactions. Cette étude a confirmé la conservation du cycle benzénique par la présence des bandes d'élongation intenses dans le domaine d'absorption qui la caractérise $1500-1600\text{ cm}^{-1}$. Ces spectres montrent des bandes à $1641-1697\text{ cm}^{-1}$ et $3000-3100\text{ cm}^{-1}$ qui caractérisent respectivement le C=O (cétone α , β -insaturée) et la liaison C=C (alcène). Le tableau suivant regroupe les résultats enregistrés pour les composés **31a-i**.

Tableau II.03 : Résultats des spectres infrarouge des chalcones 31a-i.

Composé	Bandes caractéristiques enregistrées (cm ⁻¹)
31a	1665(C=O), 1593(C=C) aromatique, 980(C-H) alcène, 774(C-H) aromatique.
31b	3013(C=C) alcène, 1641(C=O), 1560(C=C) aromatique, 1160(C-N), 989(C-H) alcène, 726(C-H) aromatique.
31c	3016(C=C) alcène, 1659(C=O), 1568(C=C) aromatique, 980 (C-H) alcène, 779(C-H) aromatique.
31d	3057(C=C) alcène, 1673(C=O), 1600(C=C) aromatique, 973(C-H) alcène, 765 (C-H) aromatique, 685(C-Cl).
31e	3057(C=C) alcène, 1665(C=O), 1603(O-NO), 1593(C=C) aromatique, 973(C-H) alcène, 763(C-H) aromatique.
31f	3000(C=C) alcène, 1665(C=O), 1512(C=C) aromatique, 1248(C-O), 854(C-H) alcène, 699(C-H) aromatique, 572(C-Br).
31h	3008(C=C) alcène, 1681(C=O), 1600(C=C) alcène, 980(C-H) alcène, 683(C-H) aromatique, 548(C-Br).
31i	2952(C=C) alcène, 1681(C=O), 1600(C=C) alcène, 1447(C=C) aromatique, 756(C-H) aromatique, 683(C-H) alcène, 613(C-Cl), 540(C-Br).

II.2.3-Etude par spectroscopie UV/visible des composés 31a-i

La spectrophotométrie UV-Visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique et la longueur d'onde d'absorption d'une substance chimique donnée en solution.

La relation de Beer-Lambert décrit qu'à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution) alors, pour une solution limpide contenant une seule substance absorbant est :

$$A_{\lambda} = C.l.\epsilon_{\lambda}$$

A_{λ} : L'absorbance de la solution pour la longueur d'onde λ (sans unité).

C : Concentration de la substance absorbante (mol.m⁻³).

l : Longueur de trajet optique (m).

ϵ_{λ} : Coefficient d'extinction molaire de la substance à absorber la lumière la longueur d'onde λ ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{m}^2$).

Les spectres d'absorption UV des chalcones ont été réalisés juste après dissolution des produits dans l'acétate d'éthyle. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 240 à 500 nm. Les spectres obtenus ont montré une seule bande d'absorption à l'exception du (2E)-1-[4-(Diméthylamino)phényl]-3-phenylprop-2-en-1-one **31b**.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-dessous

Tableau II.04 : Résultats des spectres UV/vis. des composés **31a-i**.

Produit	λ_{max} (nm)	$\Delta\lambda_{\text{max}}$ (nm)
31a	302	-
31b	397	95
	260	
31c	334	32
31d	307	5
31e	311	9
31f	260	-
31i	257	-

Comme on pouvait s'y attendre, la nature des substituants portés par le phényle affecte le spectre d'absorption UV-visible. Dans cette étude le composé **31a** constitue notre composé de référence (composé non substitué).

Nous remarquons que les composés obtenus absorbent dans le domaine de l'ultra-violet : $257\text{nm} \leq \lambda \leq 397\text{nm}$. Le passage à un groupement phényle substitué en para provoque un déplacement vers les longueurs d'onde les plus élevées dans les cas des composés **31a-e** en absence du R_2 .

Quand nous passons du groupement H au groupement N, N-diméthylamino $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un déplacement bathochromique très important (95nm) est constaté. Donc nous pourrions déduire que le groupement $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ est le meilleur groupement donneur par effet mésomère pour cette série de composés ($\lambda_{\text{max}} = 397\text{nm}$).

Cet effet bathochrome est dû à la conjugaison entre le groupement aryle et le système π du noyau chalcone, qui est responsable d'une transition électronique d'origine $\pi \rightarrow \pi^*$.

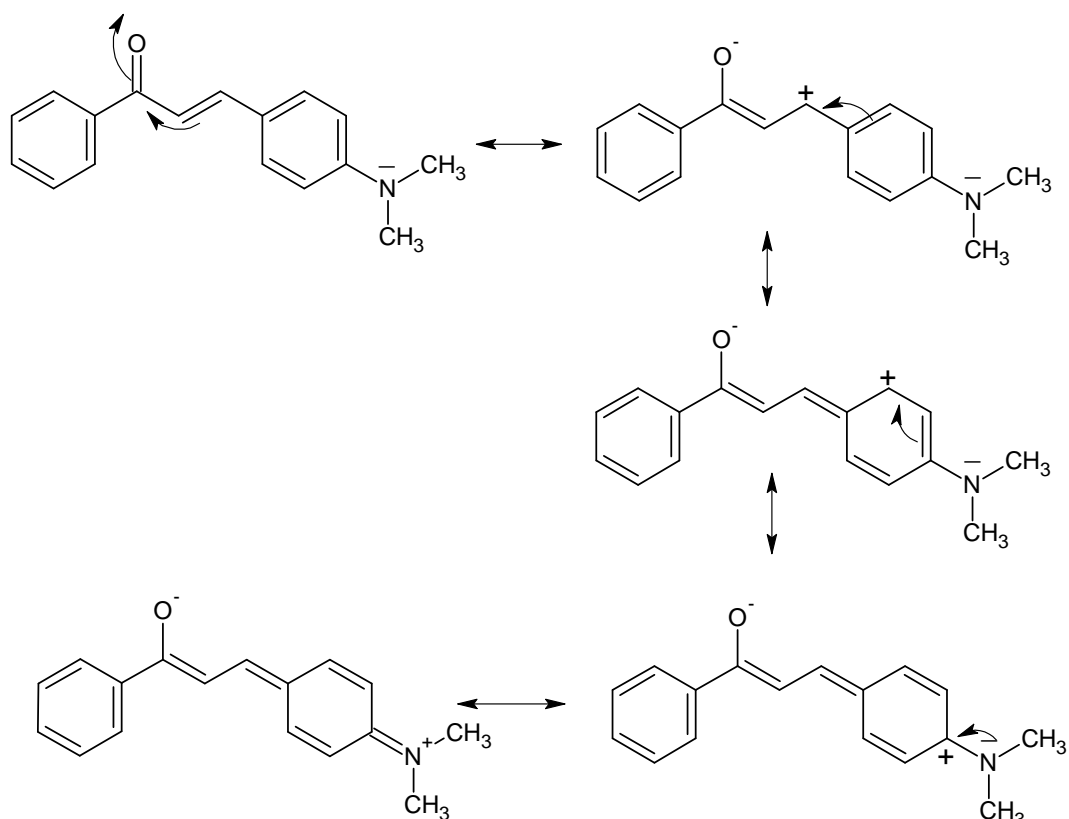


Schéma II.02 : Principales formes limites du composé **31b**

II.2.4-Mécanisme de formation des chalcones **31a-i**

La littérature révèle que ce type de réaction est favorisé au milieu basique. Le mécanisme de formation des composés **31a-i** doit être le suivant :

Vu la mobilité du proton du groupement méthyle de l'acétophénone, celui-ci est arraché par la base (OH⁻), formant ainsi l'anion **31'**. Ce dernier à son tour attaque le carbone de la fonction carbonyle du benzaldéhyde, conduisant au chalcone **31** après une déshydratation.

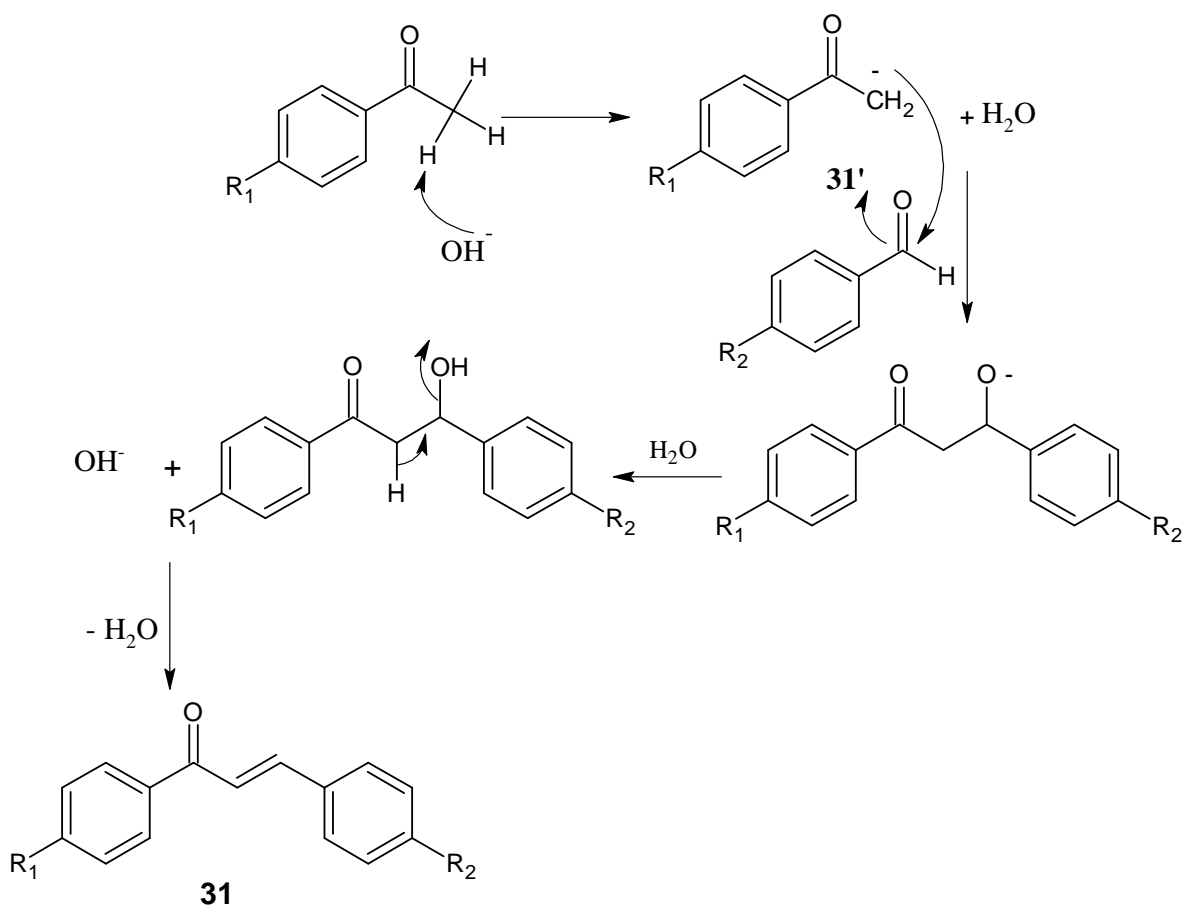
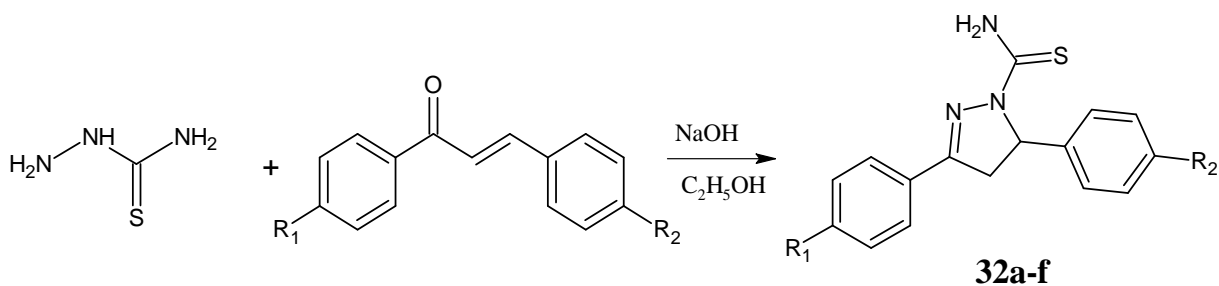


Schéma II.03 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones **31a-i**.

II.3-Synthèse des pyrazolines à partir des chalcones **31a-i**

Les pyrazolines sont une classe très importante des hétérocycles ; Ce qui a attiré l'attention de plusieurs chercheurs. Babu et col. [27] ont synthétisé une série de pyrazolines dont l'activité antioxydante a été démontrée et comparé à celle des médicaments comme l'acide ascorbique (aspirine).

Dans le cas de notre étude, nous avons adopté la méthode d'Özdemir et col. [27] pour la synthèse d'une série de pyrazolines **32a-f**. Ces derniers ont été préparés par condensation des chalcones synthétisées avec la thiosemicarbazide après un chauffage au reflux pendant 10h.



32a: $R_1=H; R_2=H$.

32b: $R_1=H; R_2=N(CH_3)_2$.

32c: $R_1=H; R_2=OCH_3$.

32d: $R_1=H; R_2=Cl$.

32e: $R_1=Br; R_2=OCH_3$.

32f: $R_1=Br; R_2=N(CH_3)_2$.

Schéma II.04 : Synthèse des pyrazolines **32a-f**.

Les produits obtenus **32a-f** sont ensuite caractérisés, en commençant par mesurer leurs températures de fusion et calculer leurs rendements. Ces résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II.05 : Rendements et points de fusion des composés **32a-f**.

Composé	Rd (%)	Pf (°C)	Pf (°C) de la littérature
32a	23	92	-
32b	57	142	-
32c	69	145	-
32d	30	183	183-189[74]
32e	87	123	-
32f	68	72	-

II.3.1-Etude par chromatographie sur couche mince des composés **32a-f**

La pureté de chaque produit obtenu est confirmée par la CCM en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme et méthanol. Nous avons obtenus une seule tâche

différente de celles des produits de départ **31a-i**. Les rapports frontaux sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau II.06 : Les différents rapports frontaux des composés **32a-i**.

Composé	Eluant (chloroforme/méthanol)	Rapport frontal
	ml/gouttes	(Rf)
32a	7/5	0,80
32b	7/5	0,52
32c	7/5	0,55
32d	7/5	0,66
32e	7/5	0,53
32f	7/5	0,66

La CCM n'est pas suffisante pour identifier un produit mais elle apporte des renseignements susceptibles d'orienter vers une hypothèse de structure telle que la coloration, rapport frontal. Donc on pourra suggérer que la réaction à évoluer vers la formation du produit **32a-f**.

II.3.2-Etude par spectroscopie infrarouge des composés **32a-f**

Cette analyse a confirmé la présence du cycle pyrazoline par l'apparition des bandes $1587-1576\text{ cm}^{-1}$ et $763-702\text{ cm}^{-1}$ qui correspondent respectivement à C=N et N-N. Ces spectres ont montré également la présence des bandes dans le domaine 3440cm^{-1} et $1077-1184\text{cm}^{-1}$ qui caractérisent respectivement la liaison N-H (NH_2) et la fonction C=S. Le tableau suivant regroupe les données de cette méthode d'analyse.

Tableau II.07: Résultats des spectres infrarouges enregistrés des pyrazolines **32a-f**.

Composé	Bandes caractéristiques enregistrées (cm^{-1})
32a	3442(N-H), 3250(=C-Cl), 1576(C=N), 1515(C=C), 1442(CH_2), 1077(C=S), 757(N-N), 691(C-H) aromatique.
32b	3451(N-H), 3266(=C-H) aromatique, 1442(CH_2), 1576(C=N), 1516(C=C) aromatique, 1184(C=S), 747(N-N).
32c	3451(N-H), 1587(C=N), 1515(C=C) aromatique, 1458(CH_2), 1345(C-N), 1192(C-O), 1088(C=S), 763(N-N).
32f	3101(=C-H) aromatique, 1629(C=C) aromatique, 1557(C=N), 1446(CH_2), 1089(C=S), 702(N-N).

II.3.3-Etude par spectroscopie UV/visible des pyrazolines 32a-f

Les spectres d'absorption sont obtenus juste après la dissolution dans l'acétate d'éthyle. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 240 à 500 nm.

Les spectres obtenus montrent une seule bande d'absorption dans le domaine de l'ultra-violet ; à l'exception du composé **32b** qui présente une bande supplémentaire dans le domaine du visible (λ_{\max} = 401nm).

Les longueurs d'ondes (λ) des maximum d'absorption des composés **32a-f** sont regroupés dans le tableau II.08.

Tableau II.08 : Résultats des spectres UV/Vis.des composés **32a-f**.

Produit	λ_{abs} nm
32a	329
32b	401
	331
	256
32c	330
32d	327
32e	327
32f	321

II.3.4-Mécanisme de formation des pyrazolines 32a-f

Le calcul semi-empirique des charges nettes de Mulliken par la méthode du logiciel MOPAC, via l'interface Chem 3D avec la méthode MNDO [75] de la thiosemicarbazide, (Fig. II.01) confirme que le proton (NH) est plus acide que celui du groupement (NH_2) par conséquent, il est plus réactif.

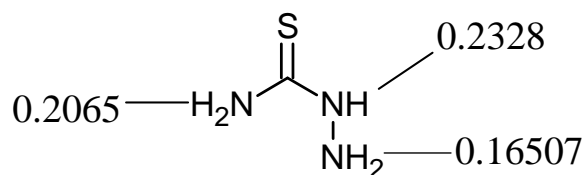


Fig. II.01 : Calcul semi-empirique des charges nettes de Mulliken de la thiosemicarbazide.

D'après ces résultats, nous pouvons déduire que le mécanisme est le suivant :
La réaction est initiée par l'arrachement du proton acide de la thiosemicarbazide (celui de NH) par la base OH^- conduisant à la formation d'un anion. Ce dernier s'additionne sur la chalcone **31** selon une addition de Michael pour donner l'intermédiaire **32'**, qui à son tour subit une condensation intramoléculaire par l'attaque de l'azote (NH_2) sur le groupement carbonyle, pour conduire à la formation du pyrazoline **32** après une déshydratation.

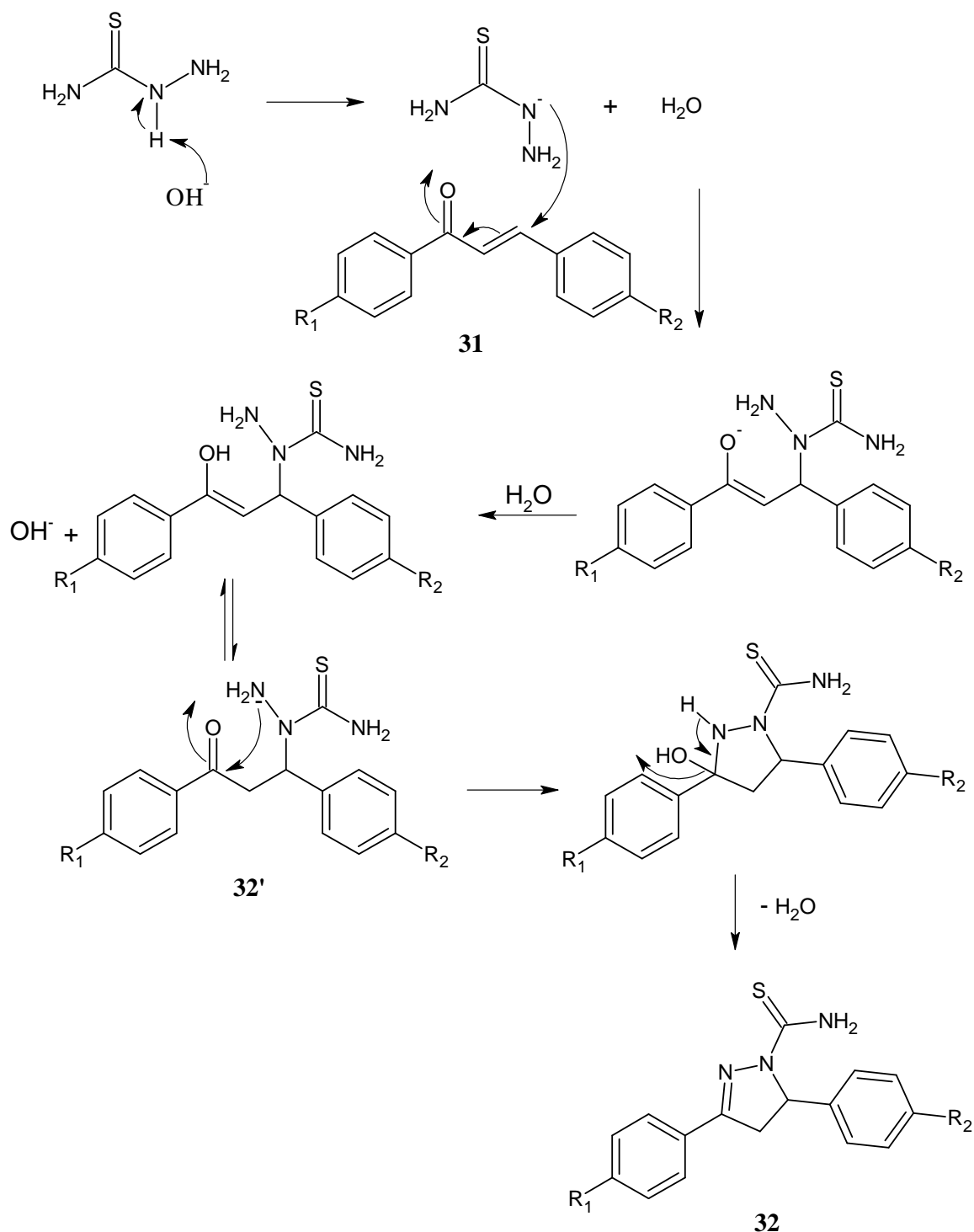


Schéma II.05 : Mécanisme de formation des pyrazolines **32a-f**.

II.4-Condensation des pyrazolines **32a-f** avec la 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one (DHABr)

Le pyrazoline-1-carbothiamide est considéré comme étant un précurseur clé dans la synthèse des hétérocycles d'intérêt biologique. Ce fragment est doué d'une réactivité chimique vis-à-vis de différents agents électrophiles. Donc nous avons exploité la réactivité chimique de ce précurseur afin de lui appliquer de nouveaux réactifs électrophiles dans le but d'aboutir à des dérivés thiazoles.

Dans cette partie nous abordons l'action des pyrazolines **32a-f** sur la 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one connue par le nom DHABr. Pour cela, nous avons fait réagir les pyrazoline-1-carbothiamides préalablement synthétisés avec DHABr en quantité équimolaire dans l'éthanol.

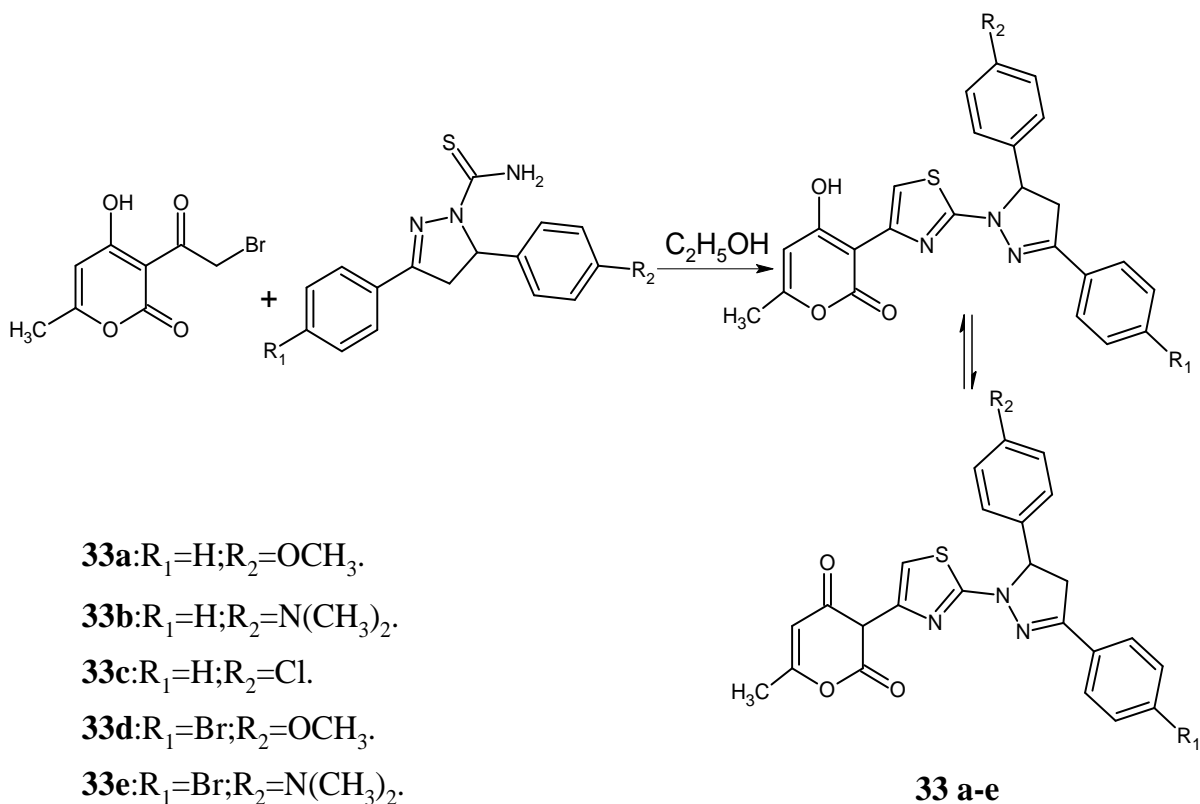


Schéma II.06 : Réaction du pyrazoline **32** avec la DAHBr.

Dans les conditions opératoires choisies, nous avons préparé une série de cinq produits **33a-e**, dont les données physico-chimique : températures de fusion et rendements sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau II.09 : Rendements et points de fusion des composés **33a-e**.

Composé	Rendement (%)	Pt de fusion (°C)
33a	58	220,36
33b	89	289,69
33c	63	251,90
33d	40	213,22
33e	30	235,55

II.4.1-Etude par chromatographie sur couche mince des composés **33a-e**

La pureté de chaque produit **33a-e** obtenu est confirmée par CCM, en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme et de méthanol. Nous avons obtenus une seule tâche différente de celles obtenues pour les produits de départ **32a-f**. Les Rf's sont reportés dans le tableau suivant

Tableau II.10 : Les différents rapports frontaux des composés **33a-e**.

Composé	Eluant (chloroforme/méthanol)	
	ml/gouttes	Rf
33a	7/5	0,37
33b	7/5	0,83
33c	7/5	0,42
33d	7/5	0,37
33e	7/5	0,50

II.4.2-Etude par spectroscopie infrarouge des composés **33a-e**

Le spectre IR de ces composés **33a-e** montrent des bandes communes et d'autres bandes spécifiques aux différents substituants. Donc on remarque l'apparition de bandes larges et intenses dans le domaine qui caractérise le cycle pyronique à 1690-1716 cm^{-1} , comme nous avons l'apparition d'une bande qui caractérise C=N à 1571-1589 cm^{-1} et une autre bande à 687-693 cm^{-1} qui caractérise la liaison C-S du cycle thiazole. L'absence de la bande d'absorption à 3600-3500 cm^{-1} caractéristique du groupement hydroxyle (OH), nous

laisse déduire que nos composés sont sous la forme cétonique comme le montre le schéma suivant :

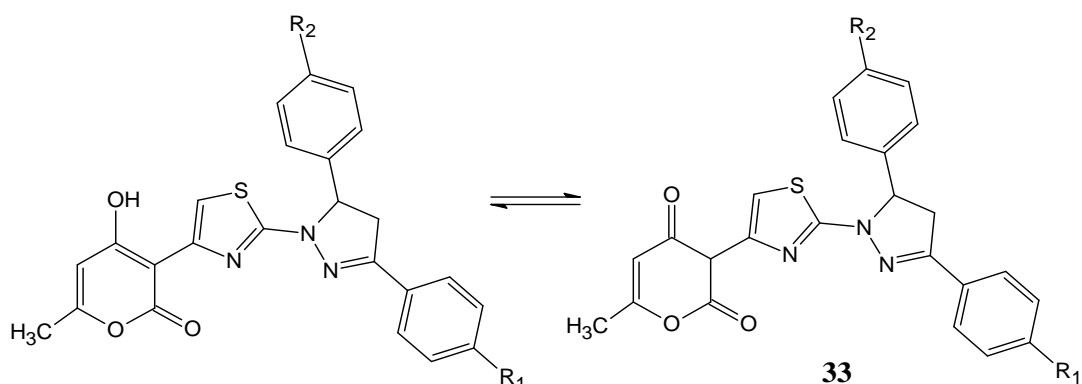


Schéma II.07 : Les deux formes tautomères des composés **33a-e**

Le tableau II.11 regroupe les résultats enregistrés pour les composés **33a-e**.

Tableau II.11 : Résultats des spectres infrarouges enregistrés pour les composés **33a-e**.

Composé	Bandes caractéristiques enregistrées (cm ⁻¹)
33a	3142(C=C) aromatique, 1692(C=O) pyronique, 1587(C=N), 1538(C=C) aromatique, 1442 (CH ₂), 1245(C-O-C) pyronique, 1180(C-N), 691(C-S).
33b	1690(C=O) pyronique, 1589(C=N), 1539(C=C) aromatique, 1454 (CH ₂), 1268(C-O-C) pyronique, 1203(C-N), 1039(N-CH ₃), 687(C-S).
33c	3159(C=C) aromatique, 1693(C=O) pyronique, 1579(C=N), 1543(C=C) aromatique, 1434 (CH ₂), 1257(C-O-C) pyronique, 1209(C-N), 758(C-Cl), 684(C-S).
33d	3166(C=C) aromatique, 1716(C=O) pyronique, 1652(C=C) aromatique, 1587(C=N), 1443 (CH ₂), 1248(C-O-C) pyronique, 1200(C-N), 693(C-S).
33e	3158(C=C) aromatique, 1684(C=O) pyronique, 1571(C=N), 1443 (CH ₂), 1248(C-O-C) pyronique, 1128(C-N), 1040(C-O), 693(C-S).

II.4.3-Etude par spectroscopie UV/Visible des composés 33a-e

Les spectres d'absorption sont obtenus juste après la dissolution des produits **33a-e** dans l'acétate d'éthyle. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 240 à 500 nm; les spectres obtenus nous permettent de voir deux bandes d'absorption dans le domaine de

l'ultra-violet pour l'ensemble des thiazoles **33a-e**. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau II.12 : Résultats des spectres UV/Vis. des composés **33a-e**.

Produit	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$
33a	271
	347
33b	263
	349
33c	272
	344
33d	278
	341
33e	277
	341

II.4.4-Mécanisme de formation des thiazoles **33a-e**

Le calcul empirique des charges nettes de Mulliken par la méthode du logiciel MOPAC, via l'interface Chem 3D avec la méthode MNDO [75] du composé **32c**, (Fig. II.02) confirme que le soufre est plus nucléophile que l'azote (NH_2) par conséquent, il est plus réactif.

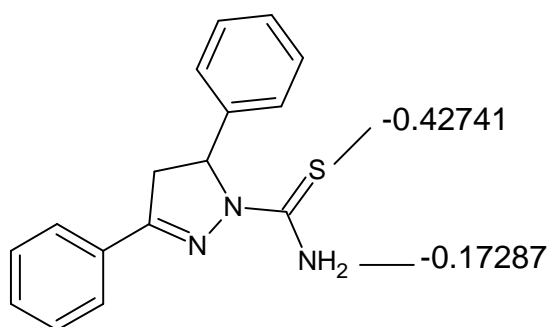


Fig. II.02 : Calcul empirique des charges nettes de Mulliken du composé **32c**.

A la lumière de ces données nous pouvons conclure que les composés **33a-e** sont obtenus par le mécanisme classique, décrit par la formation des thiazoles de Hantzsch :

La réaction débute par une attaque nucléophile de l'atome de soufre du dérivé pyrazoline sur le groupement méthylène de DHABr avec le départ de l'atome de brome.

Dans la deuxième étape, les intermédiaires formés subissent une attaque intramoléculaire par l'attaque de l'azote (NH) sur le groupement carbonyle, pour conduire à la formation des thiazoles **33a-e** après une déshydratation.

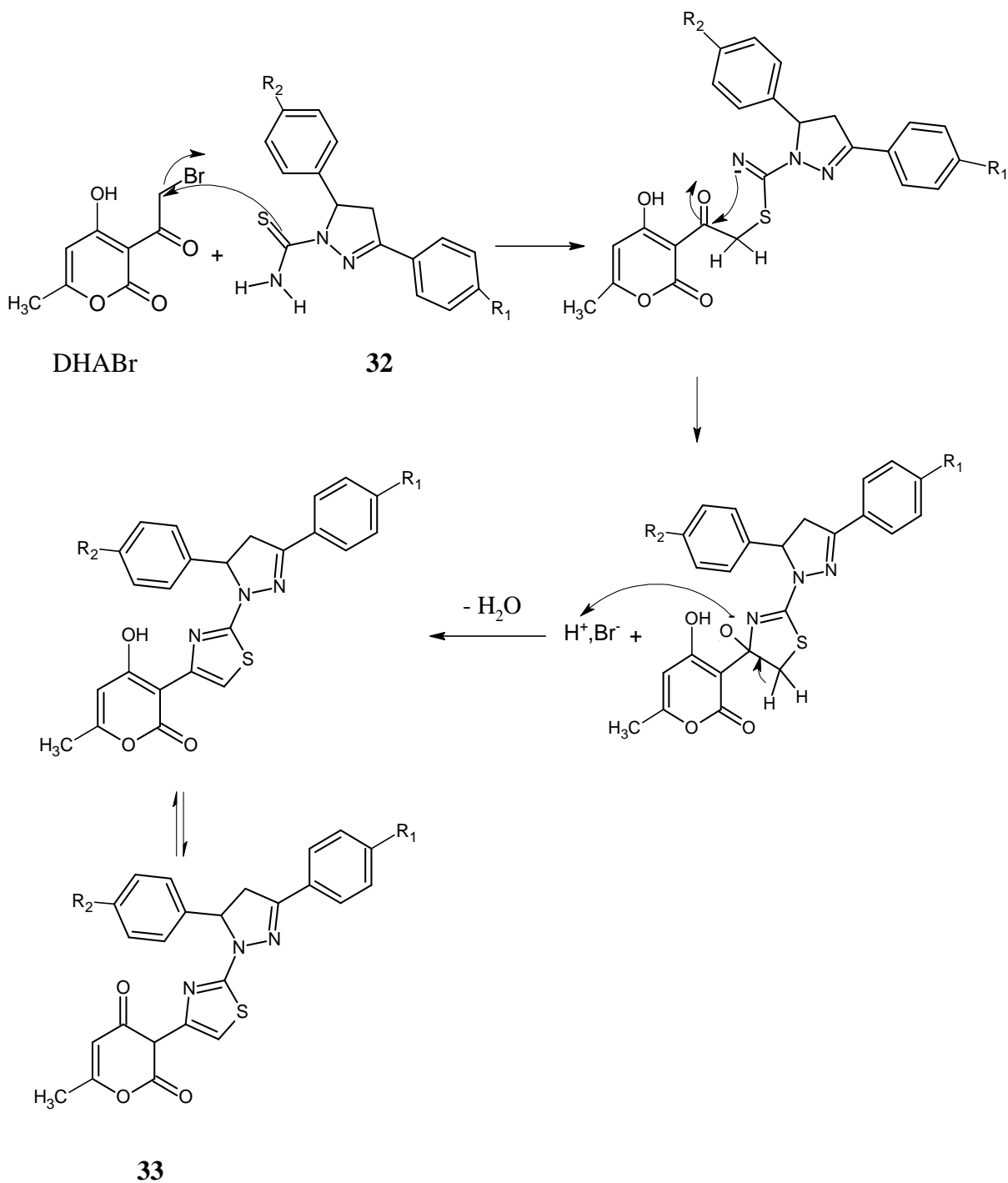


Schéma II.08 : Mécanisme de formation des thiazoles **33a-e**.

II.5-Conclusion

Dans la première partie le but que nous nous étions fixé était de synthétiser une série de dérivés de chalcones par réaction de condensation d'une acétophénone et d'un benzaldéhyde par catalyse basique a été atteint. On remarque que les substituants liées aux noyaux benzéniques influents sur les rendements des réactions. Les produits obtenus ont été bien identifiés en utilisant les différentes techniques d'analyse usuelle (UV/Visible et IR).

La condensation de thiosemicarbazide avec chalcones préparés, a permet d'aboutir à des hétérocycles azotés (pyrazolines). L'étude de différentes données spectroscopiques nous a permis de conclure la formation de ces dérivés, qui sont décrit dans la littérature comme agents thérapeutique.

Enfin, l'étude de la réactivité de 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one vis à vis des dérivés de pyrazolines **32a-f**, a donné naissance aux dérivés de 2-[3-(4-bromophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-phenyl-1,3-thiazole **33a-e** qui sont de nouveaux hétérocycles non décrit dans la littérature.

CHAPITRE III

PARTIE EXPERIMENTALE

III.1-Appareillage

Point de fusion

Les points de fusion (Pf), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont déterminés par un appareil scientifique de type STUAR MELTING POINT (SMP 3) équipé d'un microscope.

Chromatographie sur couche mince

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (épaisseur : 0,2 mm) de MERCK.

Les produits ont été dissouts dans le chloroforme, et l'éluant utilisé est un mélange de deux solvants de polarités différentes, chloroforme/méthanol.

Les plaques ont été révélées avec l'iode sublimé et la présence d'une seule tache confirme la pureté de nos produits.

Spectrométrie Infrarouge

Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur un Spectrophotomètre : BRUKER TENSOR 27 IR spectrophotometer. Les nombres d'ondes sont donnés en cm^{-1} .

Spectroscopie par UV/visible

Les mesures en spectrophotométrie UV-visible sont réalisées à température ambiante du laboratoire. Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un appareil de marque Thermo EVOLUTION 220 UV/vis Spectrophotometer.

III.2-Matériels

Les solvants utilisés pour l'analyse en CCM sont CHCl_3 et MeOH qui est apportés de Sigma Aldrich de degrés de pureté 99%-99,4% respectivement.

Le solvant utilisé dans la spectroscopie UV-visible est l'acétate d'éthyle qui est apporté par Merck Eurolab de degré de pureté 99%-99.6%.

Le solvant utilisé dans les réactions et les recristallisations est : EtOH est apporté de sigma Aldrich de degré de pureté de 95%.

Les aldéhydes utilisés sont commerciaux.

III.3-Manipulation

III.3.1- Synthèse des chalcones 31a-i

Dans un réacteur muni d'un agitateur magnétique on introduit 0,5g de NaOH et 10ml d'éthanol. Après la solubilité totale de la soude on rajoute 0,0125 mol d'acétophénone (ou bromoacétophénone) et 0,0125 mol d'aldéhyde aromatique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique à température ambiante pendant deux heures. Après refroidissement et filtration, le résidu est recristallisé dans l'éthanol.

III.3.2-Synthèse des Pyrazolines 32a-f

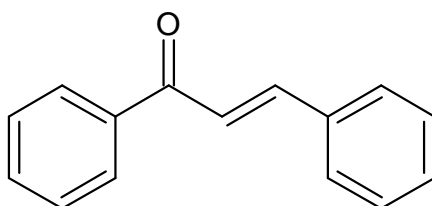
Dans un ballon mono col de 50 ml on introduit 0,5g de NaOH et 7 ml d'éthanol. Après la solubilité totale de la soude on rajoute 0,025 mol de chalcone **31a-i** et 0,025 mol de thiosemicarbazide. La réaction est maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant dix heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

III.3.3-Synthèse des thiazoles 33a-e

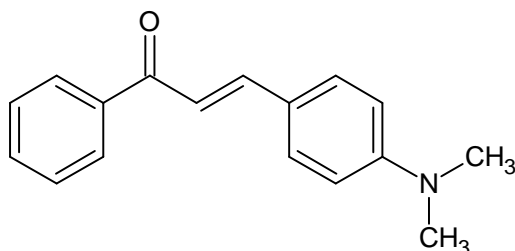
Un mélange de 0,0012 mol de 3-(bromoacetyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (DHABr), 0,0012 mol de pyrazolines **32a-f** et 10 ml d'éthanol est porté au reflux pendant huit heures. Après refroidissement et filtration, le produit est recristallisé dans l'éthanol.

III.4-Résultats spectroscopiques

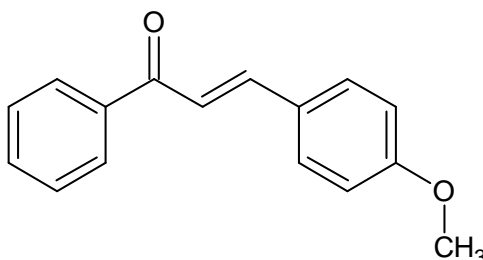
(2E)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one 31a



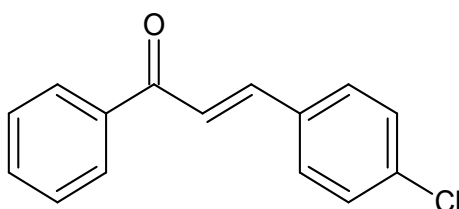
Ce composé est obtenu sous forme de Cristaux blancs , Pf =65 °C ; IR (ν , cm^{-1}) : 1665,1593,980, 774; UV (λ_{abs} , nm): 302

(2E)-3-[4-(Diméthylamino) Phényl]-1-phenylprop-2-en-1-one 31b

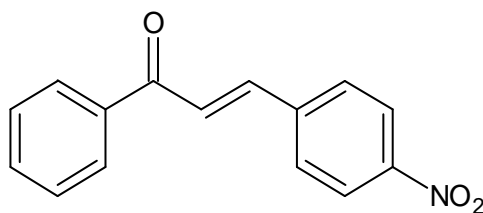
Ce composé est obtenu sous forme de Cristaux jaunes , Pf =108,12 °C ; IR (ν , cm^{-1}):3013, 1641, 1560, 1160, 989, 726; UV (λ_{abs} , nm): 397 et 260.

(2E)-3-(4-methoxyphényl)-1-phenylprop-2-en-1-one 31c

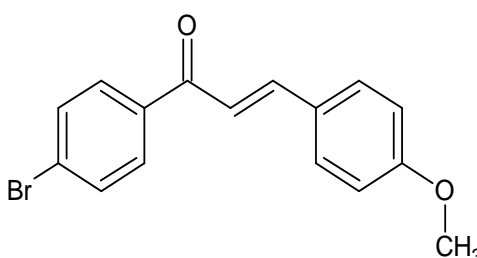
Ce composé est sous forme de cristaux blancs ; Pf =72 °C ; IR (ν , cm^{-1}): 3016, 1659, 1568, 980, 779; UV (λ_{abs} , nm): 334.

(2E)-3-(4-chlorophényl)-1-phenylprop-2-en-1-one 31d

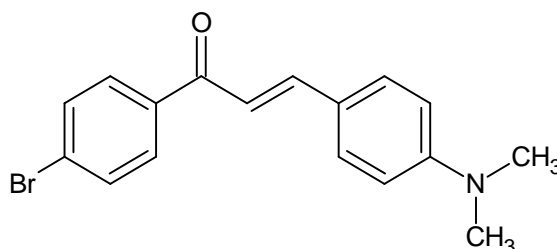
Ce composé est obtenu sous forme de Cristaux blancs , Pf =108,7°C ; IR (ν , cm^{-1}): 3057, 1673, 1600, 973, 765, 685; UV (λ_{abs} , nm): 307.

(2E)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one 31e

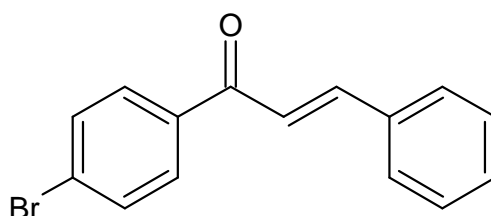
Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune, $P_f = 159^\circ\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 3057, 1665, 1603, 1593, 973, 763 ; UV (λ_{abs} , nm): 311.

(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one 31f

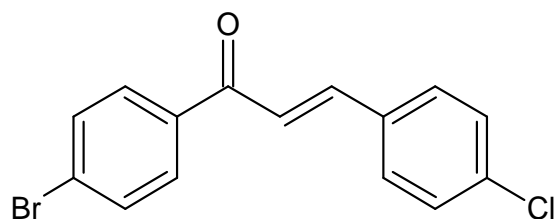
Ce composé est obtenu sous forme de cristaux blancs , $P_f = 71^\circ\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 3000, 1665, 1512, 1248, 854, 699, 572 ; UV (λ_{abs} , nm): 260.

(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-[4-(diméthylamino) phenyl] prop-2-en-1-one 31g

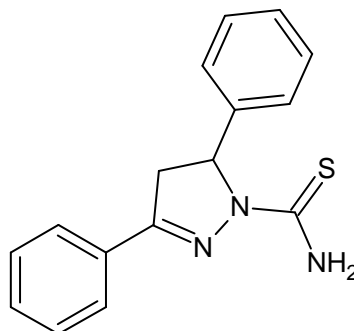
Ce composé est obtenu sous forme de cristaux blancs , $P_f = 60^\circ\text{C}$.

(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one 31h

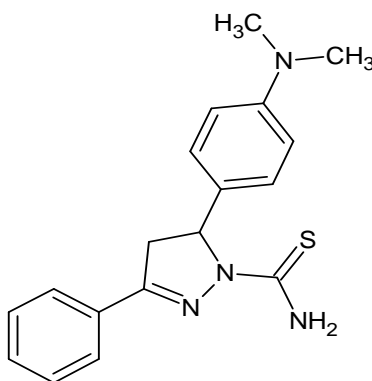
Ce composé est obtenu sous forme de cristaux gris, $P_f = 54^\circ\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 3008, 1681, 1600, 980, 683, 548 .

(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one 31i

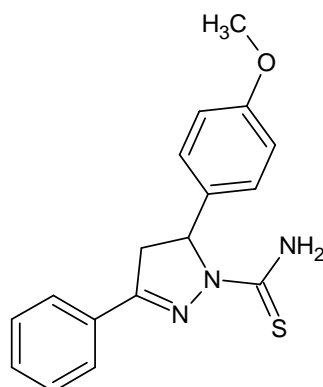
Ce composé est obtenu sous forme de cristaux blancs, $P_f = 166\text{ }^\circ\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 2952, 1681, 1600, 1447, 756, 683, 613, 540; UV(λ_{abs} , nm):257.

3, 5-diphenyl-4, 5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide 32a

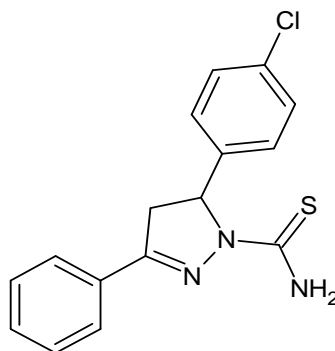
Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre blanche, $P_f=92\text{ }^\circ\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 3442, 3250, 1576, 1515, 1442, 1077, 757, 691 ; UV (λ_{abs} , nm):329.

5-[4-(dimethylamino) phenyl]-3-phenyl-4, 5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide 32b

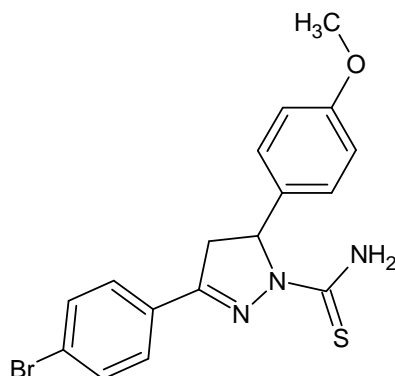
Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune , $P_f=142\text{ }^\circ\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 3451, 3266, 1442, 1576, 1516, 1184, 747 ; UV(λ_{abs} , nm):256; 331 et 401.

5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide 32c

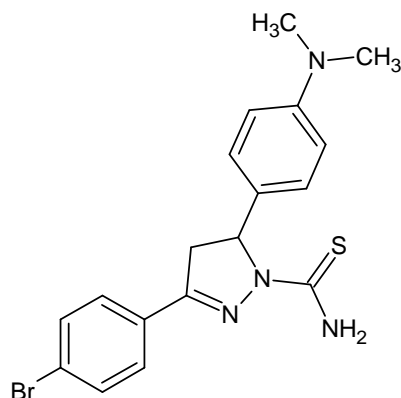
Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune clair, $P_f=145^{\circ}\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}): 3451, 1587, 1515, 1458, 1345, 1192, 1088, 763; UV (λ_{abs} , nm):330.

5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide 32d

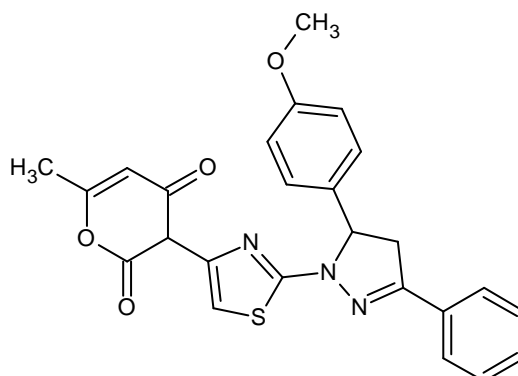
Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre blanche, $P_f=183^{\circ}\text{C}$; IR (ν , cm^{-1}):; UV(λ_{abs} , nm):327.

3-(4-bromophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide 32e

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre marron, $P_f= 123^{\circ}\text{C}$; UV(λ_{abs} , nm):327.

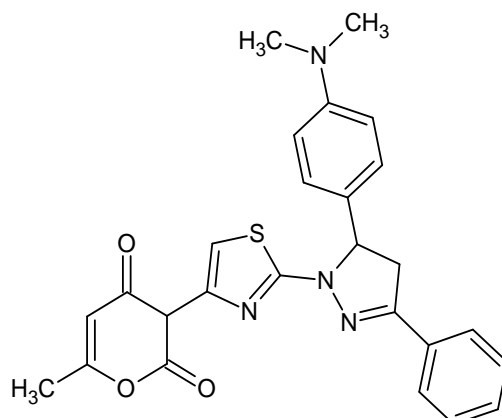
3-(4-bromophenyl)-5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide 32f

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre marron, Pf= 72°C ; IR (ν , cm^{-1}): 3101, 1629, 1557, 1446, 1089, 702 ; UV(λ_{abs} , nm):321.

3-{2-[3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione 33a

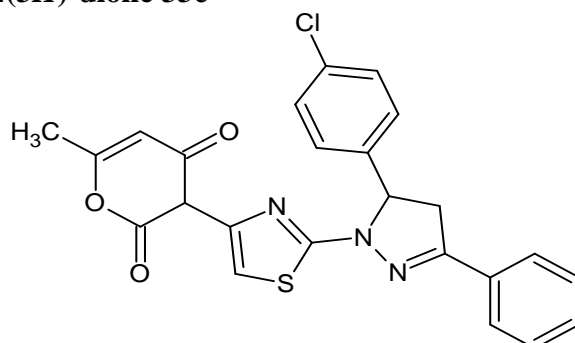
Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre marron, Pf=220,36 °C ; IR (ν , cm^{-1}) : 3142, 1692, 1587, 1538, 1442, 1245, 1180, 1096, 691; UV (λ_{abs} , nm):271 et 347.

3-{2-[3-(4-dimethylaminophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione 33b

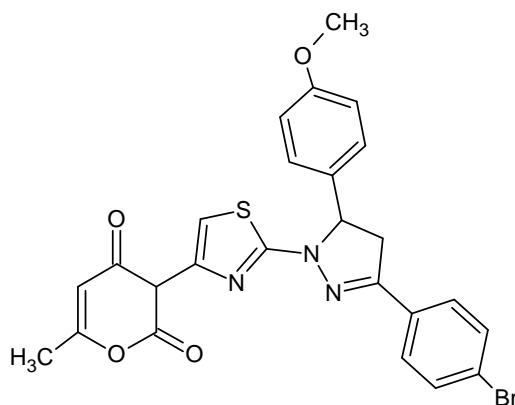


Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune, Pf=289,86 °C ; IR (ν , cm^{-1}) : 1690, 1589, 1539, 1539, 1454, 1268, 1203, 1039, 687; UV(λ_{abs} , nm): 263 et 349

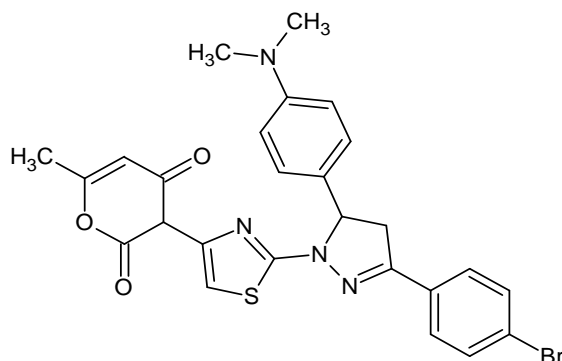
3-{2-[5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione 33c



Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre marron, Pf= 251,9°C ; IR (ν , cm^{-1}): 3159; 1693, 1579, 1543, 1434, 1257, 1209, 758, 684 ; UV(λ_{abs} , nm): 272 et 344.

3-{2-[3-(4-bromophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione 33d

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune, Pf= 213,22°C ; IR (ν , cm^{-1}): 3166, 1716, 1652, 1587, 1443, 1248, 1200, 693; UV(λ_{abs} , nm):278 et 341

3-{2-[3-(4-bromophenyl)-5-(dimethylamino)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione 33e

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre marron, Pf= 235,55°C ; IR (ν , cm^{-1}): 3158, 1684, 1571, 1443, 1248, 1128, 1040 , 693; UV(λ_{abs} ,nm):277et 341.

CONCLUSION GENERALE

Comme annoncé dans l'intitulé de ce travail, les objectifs que nous nous sommes assignés sont la synthèse et l'étude de la structure des dérivés hétérocycliques biologiquement actifs. Pour cela :

Après avoir réalisé une mise au point bibliographique sur les dérivés chalcone, pyrazoline, 2-pyrone, thiazole et leurs activités biologiques, nous avons effectué en trois étapes la synthèse des dérivés 3-[2-(4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-6-méthyl-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dione **33**.

Dans un premier temps, Nous avons fait réagir l'acétophénone (ou bromoacétophénone) avec les aldéhydes aromatiques substitués dans un milieu basique, afin d'obtenir une série de chalcones **31a-i**. Le traitement de ces dernières avec la thiosemicarbazide en présence de NaOH a permis d'accéder aux dérivés pyrazolines **32a-f** selon une addition de Michael. Etant des composés de départ, ces composés présentent des rendements différents et ils sont utilisés comme précurseurs hautement fonctionnalisés.

Par la suite, nous avons exploité la grande fonctionnalité des dérivés pyrazolines **32a-f**, qui ont été soumis à l'action de 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one (DHABr) qui mènent de façon spécifique aux produits **32a-e** possédant le motif thiazole condensé au noyau pyrazoline et 2-pyrone. Ces produits ont été isolés avec des bons rendements et leur mécanisme de formation sont décrits en détail.

Tous les produits synthétisés (**31a-i** ; **32a-f** et **33a-e**) ont été caractérisés par les différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (CCM, IR et UV/Visible).

Nos perspectives sont de poursuivre la caractérisation de ses produits en utilisant d'autres méthodes dont la chromatographie de masse et la RMN ^1H et ^{13}C .

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1].HADJ SALEM D. ; Thèse de doctorat ; Extraction, Identification, Caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes de *Nitraria retusa*, et synthèse de dérivées acyles de ces molécules par voie enzymatique ; université Nancy ; **2009**.
- [2].MONSERRAT J. ; Thèse de doctorat ; Synthèse, caractérisation et criblage biologique de nouveaux dérivés ferrocéniques des flavonoïdes: chalcones, aurones, avones et avonols ; Université Pierre et Marie Curie France; **2011**.
- [3].BEN HALIMA T. ; Thèse de doctorat ; Formation de liaisons carbone-carbone via activation d'alcools propargyliques ; Université de Québec ; **2011**.
- [4].RAJPUT S.S.; PATOLE S.S.; World journal of pharmaceutical research; 4; 7; 1566; **2015**.
- [5].YASSEEN MOWLANA M.; JAMEL ABDUL NASSER A.; KARTHIKEYAN R.; International Journal of Biomedical Research; 5; 12; **2014**.
- [6].ABDULLAH M.; ASIRI; HADI M.; MARWANI KHALID A.; ALAMAR MUHAMADI S.; AL-AMOUDI S. A.; KHAN SAMY A.; EL-DALY E.; Int. J. Electrochem.Sci.; 4;9; 799; **2014**.
- [7].MOHAMED J. E.; HUSSNIYIA A. A.; Sci. Revs. Chem. Commun.; 2; 2; 103; **2012**.
- [8].KAVITHA N.V.; DIVEKAR K.; PRIYADARSHINI B.; GAJANAN S.; MANJUNATH M.; Der Pharma Chemica; 3; 4; 55; **2011**.
- [9].NITIN G.G.; RAJPUT P.R.; BANEWAR V.W.; RAUT A.R.; Int. J.Pharm.Bio Science.; 3; 3; 389; **2012**.
- [10].Dr. PIERRICK H.; Journal des Femmes Santé; 3 ; 389 ; **2015**.
- [11].GERALDINE I.; Thèse de doctorat ; Contribution à la chimie des flavonoïdes : Accès à des analogues de pigments du vins rouges; Université de Louis-Pasteur France; **2007**.
- [12].DOUA H.; Thèse de doctorat d'état; Synthèse, étude réactionnelle et stéréochimie de nouveaux composés arylo-bêta-amino alcools via les oxiranes phénoliques dérivant des systèmes cyclohexanoniques après aromatisation; Université Mohamed V; Maroc; **2007**.
- [13].MOHAMED MAROUS HAMADA N.; YOUSEF N.; journal molécules; 20; 14068; **2015**.
- [14].CHASSAING S. ; Thèse de Doctorat ; Contribution à la chimie des flavonoïdes : Voie d'accès aux dihydroflavonols : vers une synthèse biomimétique de flavonols et une synthèse de tannins condensés. Vers une synthèse de pigments anthocyaniques sophistiqués ; Université de Strasbourg I France ; **2006**.
- [15].JASINSKI J.P; GOLEN A.J.; SAMSHUDDIN S.; NARAYANA B.; YATHIRAJAN H.S.; Crystals. ; 2; 1108; **2012**.

- [16].EICHER T.; HAUPTMANN S.; Edition George Thieme Verlag Stuttgart-New York; 179; **1995**.
- [17].M.DELAUNAY T. ; Thèse de doctorat ; Syntheses concises de pyrazoles et pyridones diversement fonctionnalisées dans le but d'effectuer des reactions de couplages croisés selectifs; Université Lyon 1 France; **2010**.
- [18].DESAI N.C. ; JOSHI V.V. ; RAJPARA K.M. ; VAGHANI H.V. ; SATODIYA H.M. ; journal of fluorine chemistry ; 142; 67; **2012**.
- [19].RAKESH C.; UJJWAL S.; ANSHU A.; PRABODH C. S.; VIJAYARAJ R.; Acta. Poloniae Pharmaceutica. Drug Research; 67; 1; 55; **2010**.
- [20].LOUDON J.D.; Elsevier Publishing Company; New York; **1957**.
- [21].RAZIEH F.; ALIYAN H.; BORDBAR M.; MOHAMMADI E.; Catalysis Journal; 2; 3; 79 ; **2010**.
- [22].EL-ENANY M. M.; EL-MELIGIE E. M. S.; ABDOU N. A.; EL-NASSAN H. B.; Oriental Journal of Chemistry; 26; 4; 1265; **2010**.
- [23].DEEPAK S.; RARSHIT A.; RITU V.; the Pharma. Innovation Journal; 3; 10; 05; **2014**.
- [24].GANESH A.; Int. J. Pharm. Bio. Sci.; 4; 2; 727; 2013.
- [25].TAJLUR R.; MOHD A. K.; BAHAR A.; Inter. Jour. Phar. Sci. Res.; 5; 8; 3226; **2014**.
- [26].JAYASHREEB S.; ARORA S.; VENUGOPALA K.N.; Asian Journal of Chemistry; 20; 1; 1; **2008**.
- [27].SHARSHIRA E.M.; HAMMADA N.M.M.; American Journal of Organic Chemistry; 2; 3; 69; **2012**.
- [28].BENUPANI S.; Thèse de Master; synthesis, caractérisation and biological évaluation of pyrazoline dérivatives Université de Jadavpur Inde; **2011**.
- [29].ABU BAKER M.; OSMAN L.; AZHARI H.; NOUR DAFFALLAH M. H.; ALI HASSAN A.; OSMAN; SAEED A.E.M; Der Pharmacia Letter; 8; 1; 8; **2016**.
- [30].SHANN S.; HANFI M. Z.; ZAMEERA M.; SHUBHANGI S. HINGOLEB M.A.B.; J. Chem.Pharm.Res.; 26; 441; **2010**.
- [31].SHRIKISHNA D.; TUPAREL L.; SATISH A.; SANTOSH D.; NALAGE V.; SIDHANATHE V.; BHOSAL R. D.; International Journal of Organic Chemistry; 2; 371; **2012**.
- [32].SHAHN N. S.; HANFI M.Z.; ZAMEER M.; HINGOLEB S.S.; BASEERA M. A. J. Chem. Pharm. Res. ; 2; 6; 441; **2010**.
- [33].JONGS K.; Marine drugs; 13; 1581; **2015**.

- [34].FAIRLUMB I. J.; MARRISON L.R.; DICKINSON J. M., LU F. J.; *Bioorg.Med. Chem.*; 12; 15; 99; **2004**.
- [35].SHIMIZU HIRANUMA S.; WATANABE T.; *Héterocycles*; 36; 2445; **1993**.
- [36].NAIR M. S. R.; CAREY S. T.; *MYCOLOGIA*; 71; 1089; **1979**.
- [37].TABUCHI H.; HAMAMOTO T.; SHAKYO S.; TEJIMA T.; ICHIHARA A.; *J. Org. Chem.* ; 59; 4749; **1994**.
- [38].SHON R. L.; DEASON J. R.; MIYANO M. J.; *Org. Chem.*; 51; 268; **1986**.
- [39].KAKEMI K.; ARITA T.; KIVUYAMA T.; YAKUZAIGAKU.; *Synth.Coll.*; 3; 231; **1995**.
- [40].CASABO J.; MARQUET J.; MORENO-MANAS M. M. P.; TEIXIDOR F.; FLORENCIO F.; MARTINES-CARRERA S.; GARCIA-BLANCO S.; *polyhedron*; 6; 1236; **1987**.
- [41].COMBA P.; *Coord. Chem. Rev.*; 1; 1; 123; **1993**.
- [42].CHITRAPRIYA N.; MAHALINGAM V.; ZELLER M.; JAYABALAN R.; SWAMINATHAN S.; NATARAJAN K.; *polyhedron*; 27; 939; **2008**.
- [43].KANNAN S.; SIVAGAMASUNDARI M.; Ramesh R.; Liu Y.; *J. Organo-metallic chem.*; 03; 23; **2008**.
- [44].EL ABBASSI M. M. ; ESSASSI E.M.; FIFANI J. ; *Tetrahedron letters* ; 28 ; 13 ; 1389 ; **1987**.
- [45].BANA E. ; Thèse de doctorat ; Inhibition des phosphatases CDC25 dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse ; étude mécanistique de nouveaux inhibiteurs; Université de Lorraine ; **2013**.
- [46].KONE D. ; Thèse de doctorat ; Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes-extraction, identification d'alcaloïdes caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante ; Université de Bamako ; **2009**.
- [47].DRIDI F.; Thèse de doctorat; Synthèse et caractérisation des dérivés quinoniques. Application du tannage et test biologiques ; Université de Boumerdes Algérie ; **2015**.
- [48].BENMANSOUR Y. ; Thèse de doctorat ; Synthèse, étude physico-chimique et activité biologique des complexes de cuivre et/ou nickel dérivés d'hydrazone et thiadiazole ; université Tlemcen Algérie ; **2015**.
- [49].HANTZASCH A.; WEBER J. H.;*Ber. Dsch. Chem. Ges*; 20; 3118; **1887**.
- [50].DEAN F.M.; *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*; 2nd Edn.; Butterworths; London; 176; **1963**.
- [51].KHAZI I. M.; MAHAJANSHETI C. S.; *MONASTH. Chem.*; 126; 759; **1995**.

- [52].PRAKACH R.; KUMAR A.; SINGH S. P.; AGGARWAL R.; PRAKASH O.; Indian J. Chem.; 10; 46; 1713; **2007**.
- [53].KALLURAYA B.; GUNAGA P.; RAMANA M. V.; Ind. J. Heterocycl. Chem.; 8; 241; **1999**.
- [54].FUCHIGAMI T.; NONAKA T.; J. Org. Chem.; 48; 3340; **1983**.
- [55].EI-DESOKYS I.; BONDOCK S. B.; ETMAN H. A.; FADDA A. A.; METWALLY M. A.; sulfur letters; 26; 3; 127; **2003**.
- [56].SHALINI M.; YOGESHWARI P.; SRIRAM D.; INDUJA S.; J. ZHEJIANG B.; Univ. Sci.; 8; 45; **2007**.
- [57].GREENAWAY J.C.; FANTEL A.G.; JUCHAU M.R.; Toxicol. Appl. Pharmacol.; 82; 307; **1986**.
- [58].COUSSE H.; MOUZIN G.; U. S. Patent; 424; 6271; **1981**.
- [59].SARAVANAN G.; ALAGARSAMY V.; CHANUKYA KUMAR G.; SAVITHRI Y.; PAVITRA T.G.V.; NARESH L.; CHANUKYA G.; AVINASH P. ; International Journal of Pharma and Bio Sciences ; 1; 3; **2010**.
- [60].HOLLA B. S.; KALLURAYA B.; SRIDHAR K. R.; DRAKE E.; THOMAS L. M.; BHANDARY K. K.; LEVINE M.S.; Eur. J. Med. Chem.; 29; 301; **1994**.
- [61].CLARCK J.M.; OLSEN S.J.; WEINBERG D.S.; DALVI M.; WHITHNEY R.R.; BONNER D.P.; SYKES R.B.; Antimicrob. Agents Chemother; 31; 226; **1987**.
- [62].KOCHIKIAN T. V.; HARYTYUNYAN E. V.; HARYTYUNYANE V. S.; AVETISYAN A. A.; Chemistry Of Heterocyclic Compounds; 42; 1; **2006**.
- [63].WILEY R. H.; ENGLAND D. C.; BEHR I. C.; Org. react.; 6; 367; **1951**.
- [64].VOODG C.E.; VAN DER STEEEL J.J.; VERHAREN H.W.; Mutat.Res.; 118; 153; **1983**.
- [65].ACHYUTA N. A.; OSTRESH J. M.; HOUGTEN R. A.; J. Comb. Chem.; 3; 623; **2001**.
- [66].MARINKO P.; KASRELIC J.; KRBAVC A.; KIKELJ D.; Tetrahedron Letters; 42; 8911; **2001**.
- [67].MAZRI R. ; Thèse de doctorat ; Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques; Université de Biskra Algérie ; **2015**.
- [68].SERGE K. ; guide de la chimie médicinale et des médicaments ; université paris sud France ; **2010**.
- [69].THIERRY J. ; Thèse de doctorat ; Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles d'intérêt biologique par méthodologie TDAE ; Université Aix-Marseille II France ; **2010**.
- [70].Dictionnaire médical de l'académie de médecine France ; version janvier **2016**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[71].MICHAEL J.; Thèse de doctorat; Towards the Total synthesis of Phacelocarpus-2-pyrone A: Novel 2-pyrone chemistry; Université de New York; **2010**.

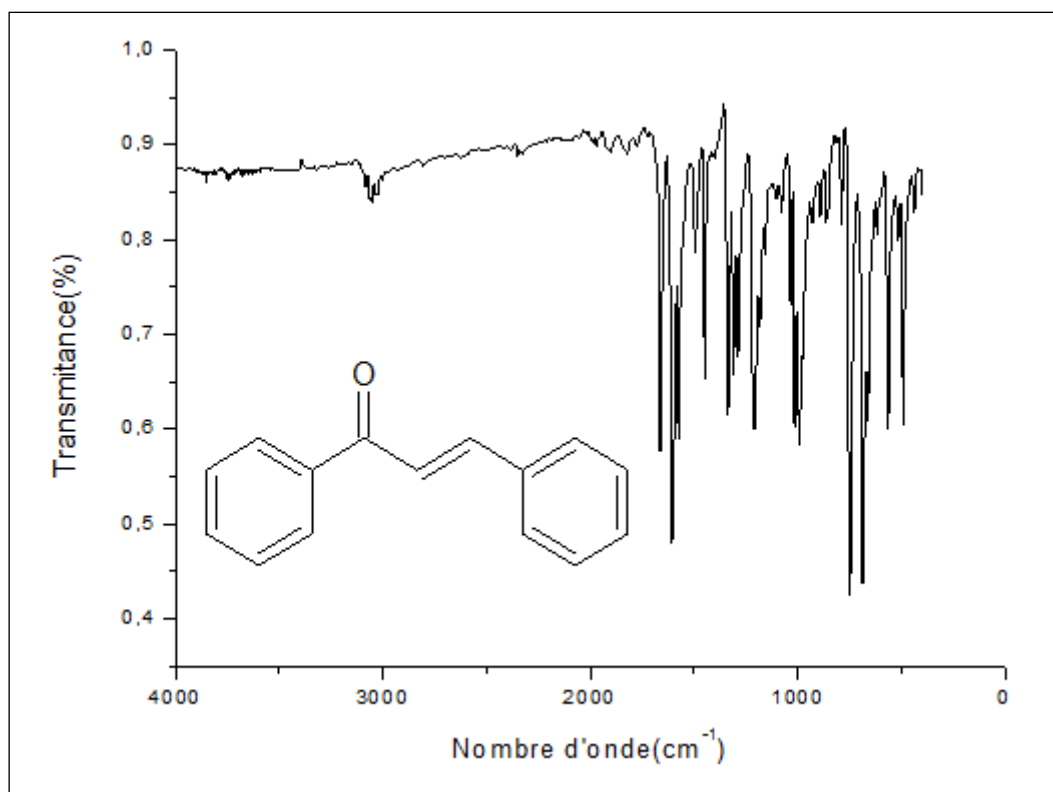
[72].RONSSERAY C. ; Thèse de doctorat ; Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multi composants et Synthèses d'hétérocycles ; université de paris France; **2012**.

[73].SUVITHA S.; SIDDIG. A., Al-MAMARY M.A.; SYAM M.; Molecules; 17; 06; 6179; **2012**.

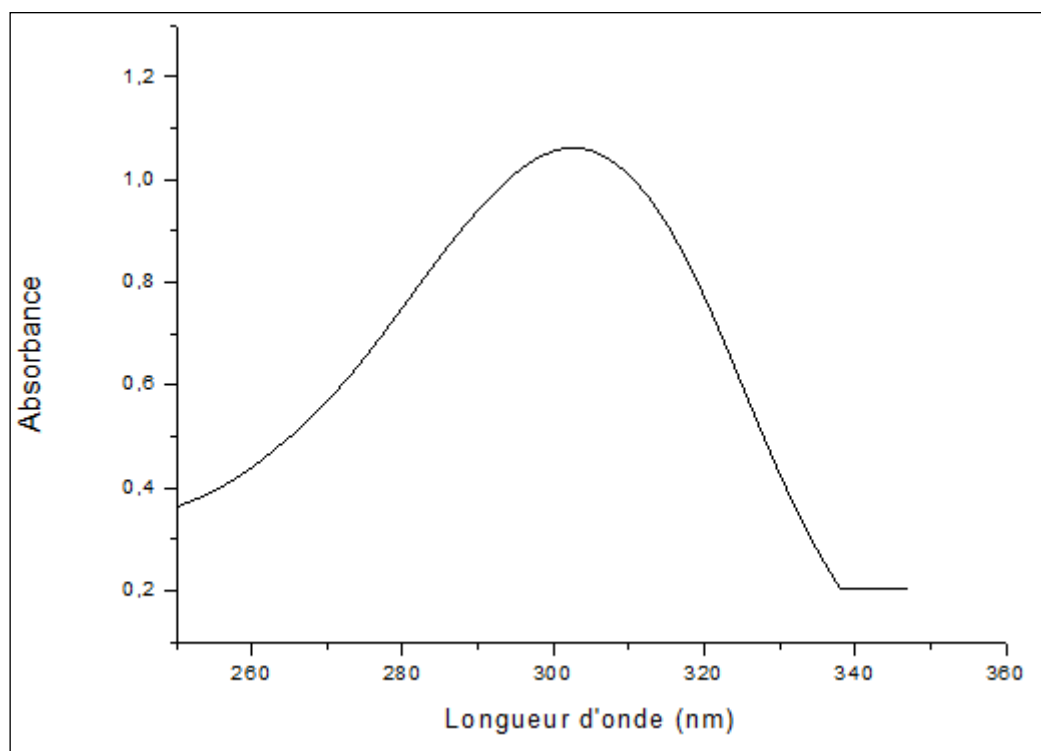
[74].CHIMENTI F. ; CARRADORI S.; SECCI D.; BOLASCO A. ; BIZZARRIB.; CHIMENTI P. ; GRANESE A.; YANEZ M. ; ORALLO F. ; European Journal of Medicinal Chemistry; 45; 800; **2010**.

[75].CS Chemdraw ultra; Version 8.0; 1985-2003 Cambridge Soft corporation, 100 Cambridge Park Drive, MA 02140, USA; **2003**.

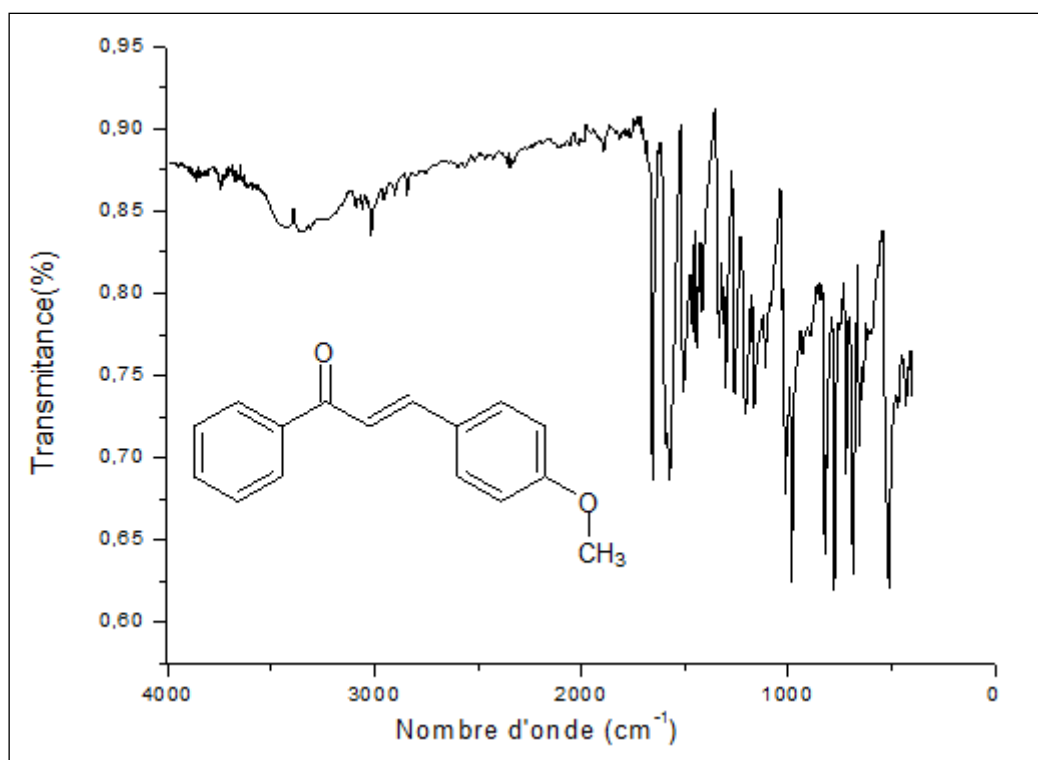
ANNEXE



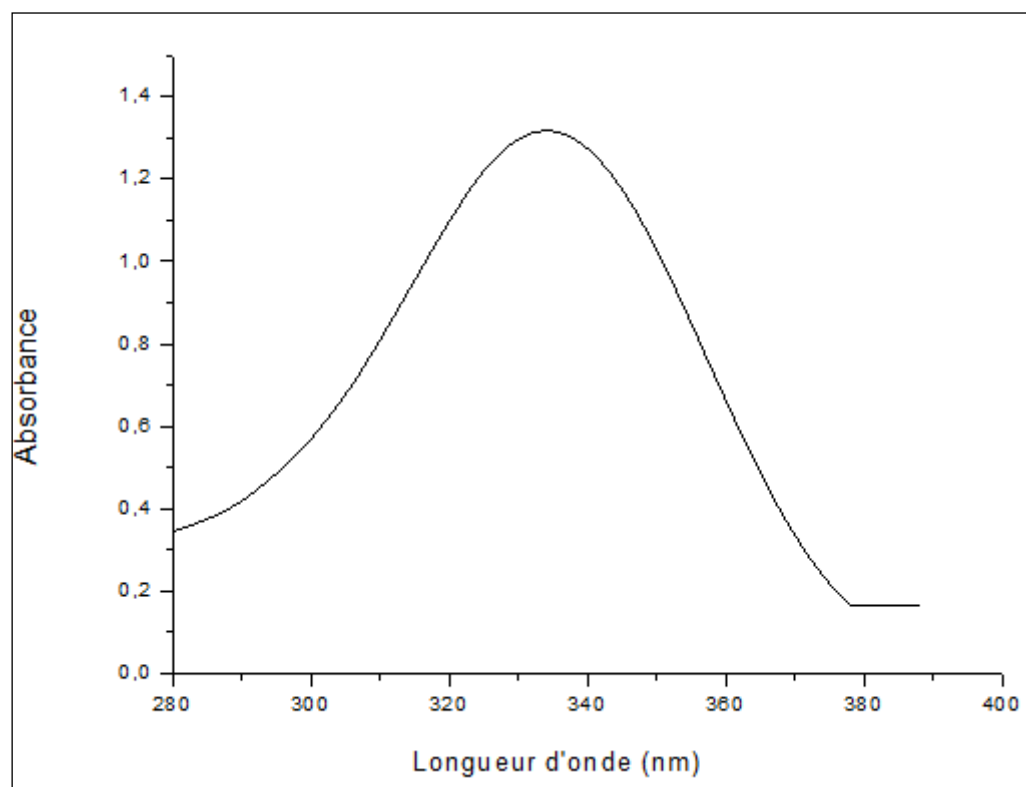
Spectre IR du composé 31a



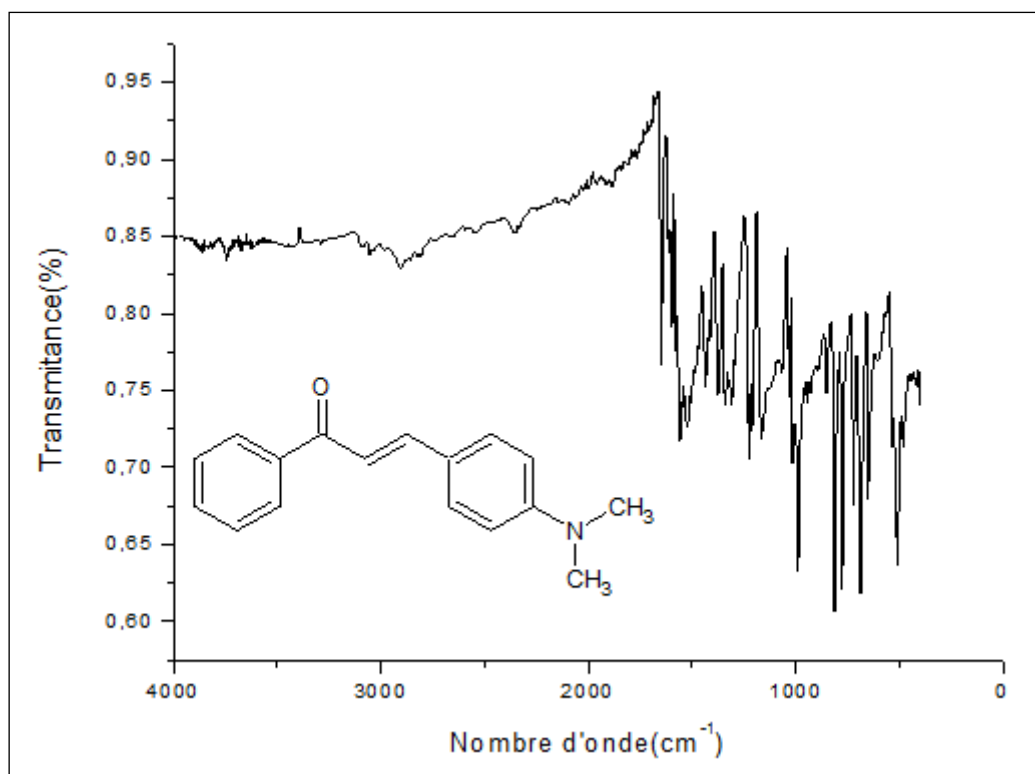
Spectre UV/Vis. du composé 31a



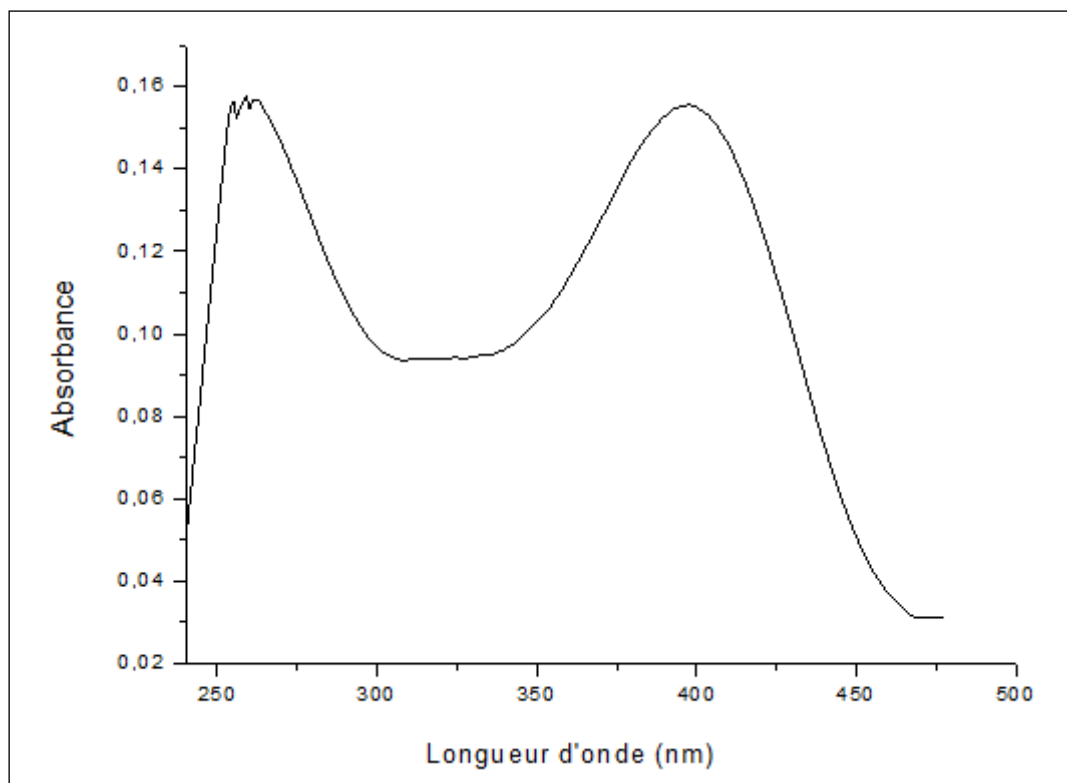
Spectre IR du composé 31c



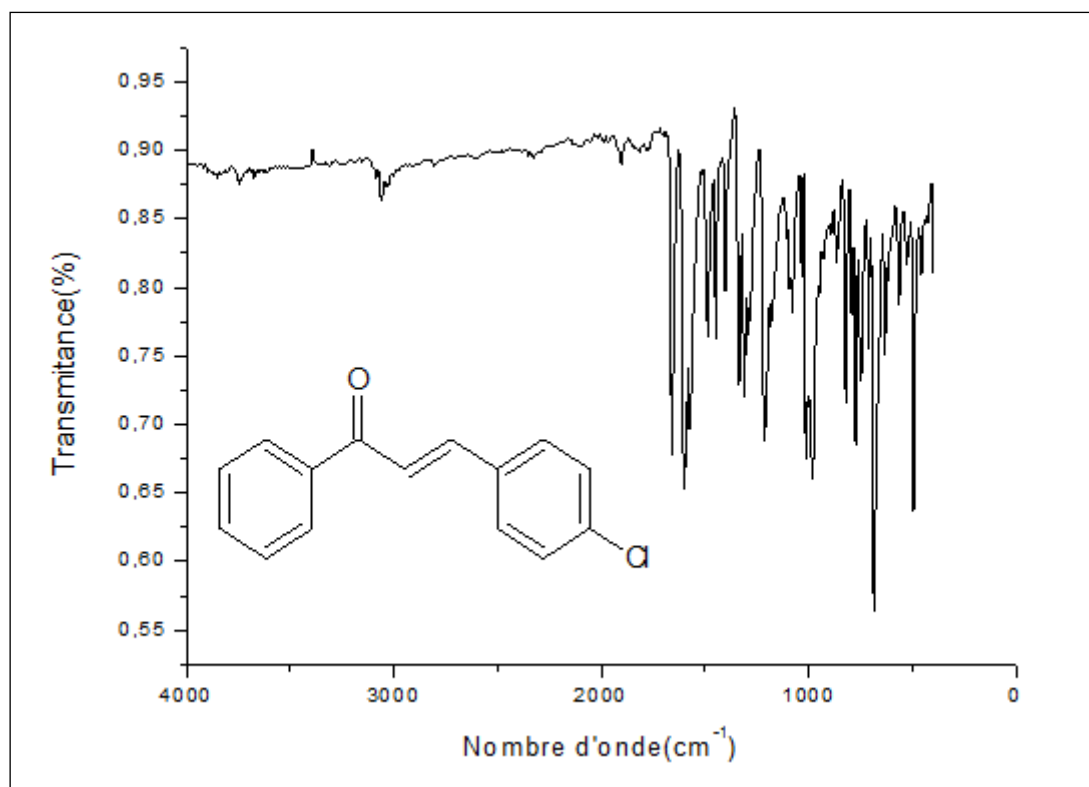
Spectre UV/Vis. du composé 31c



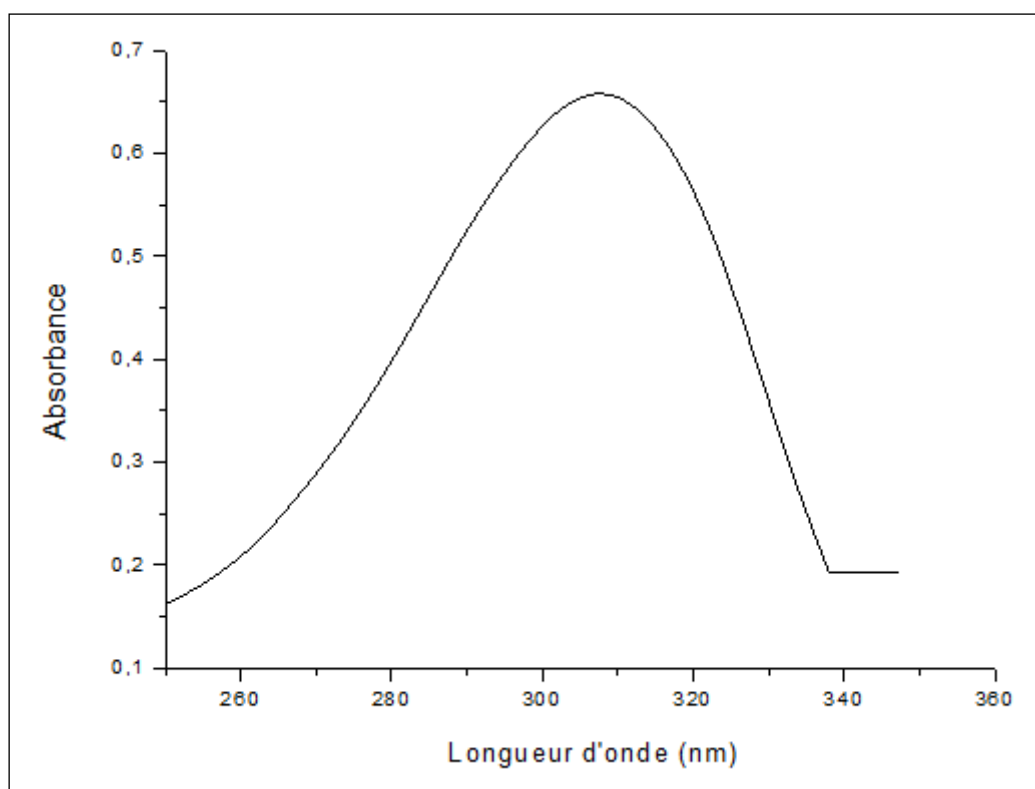
Spectre IR du composé 31b



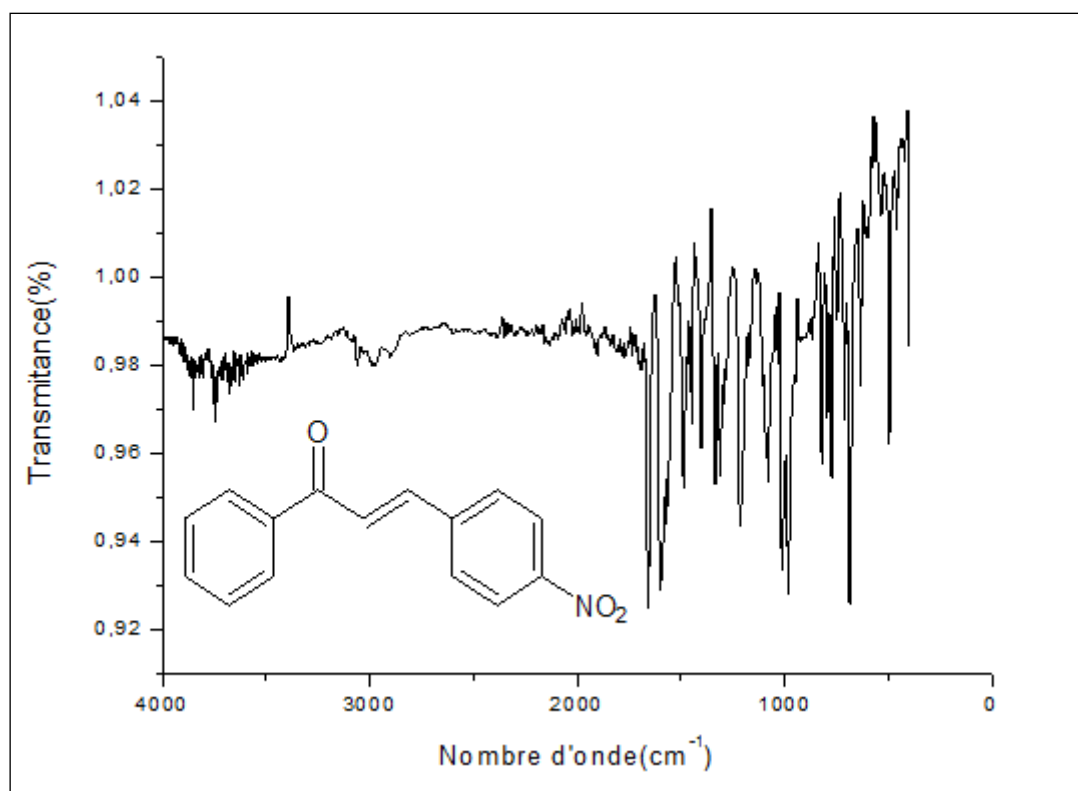
Spectre UV/Vis. du composé 31b



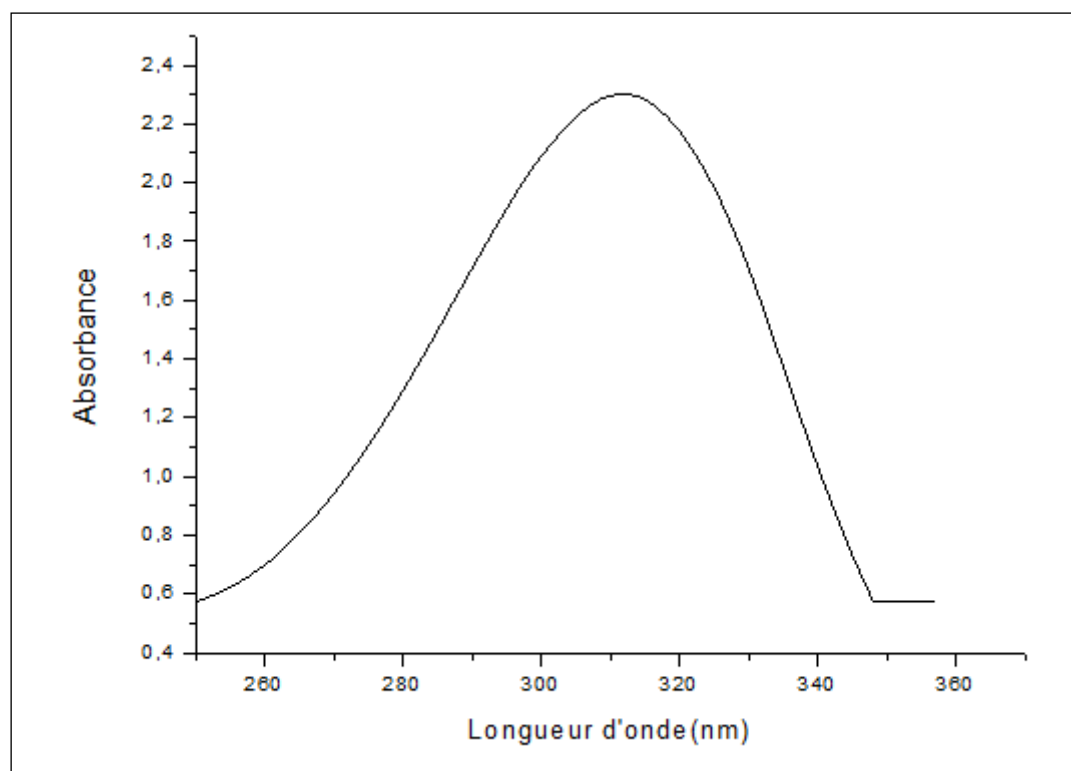
Spectre IR du composé 31d



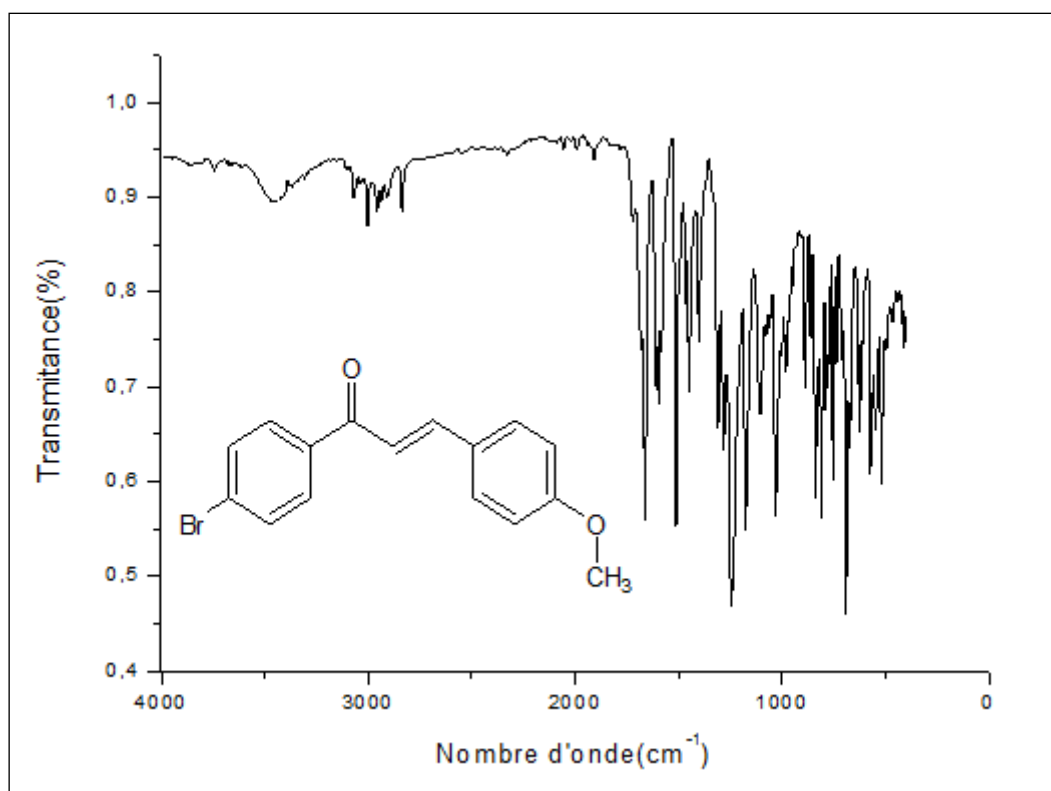
Spectre UV/Vis. du composé 31d



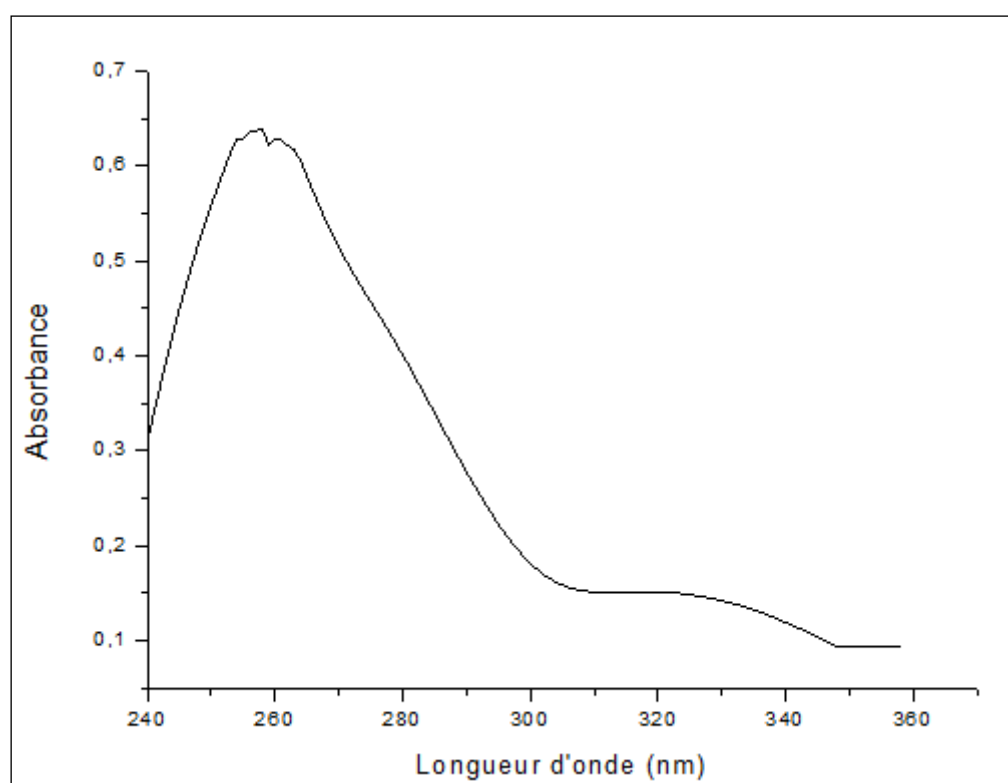
Spectre IR du composé 31 e



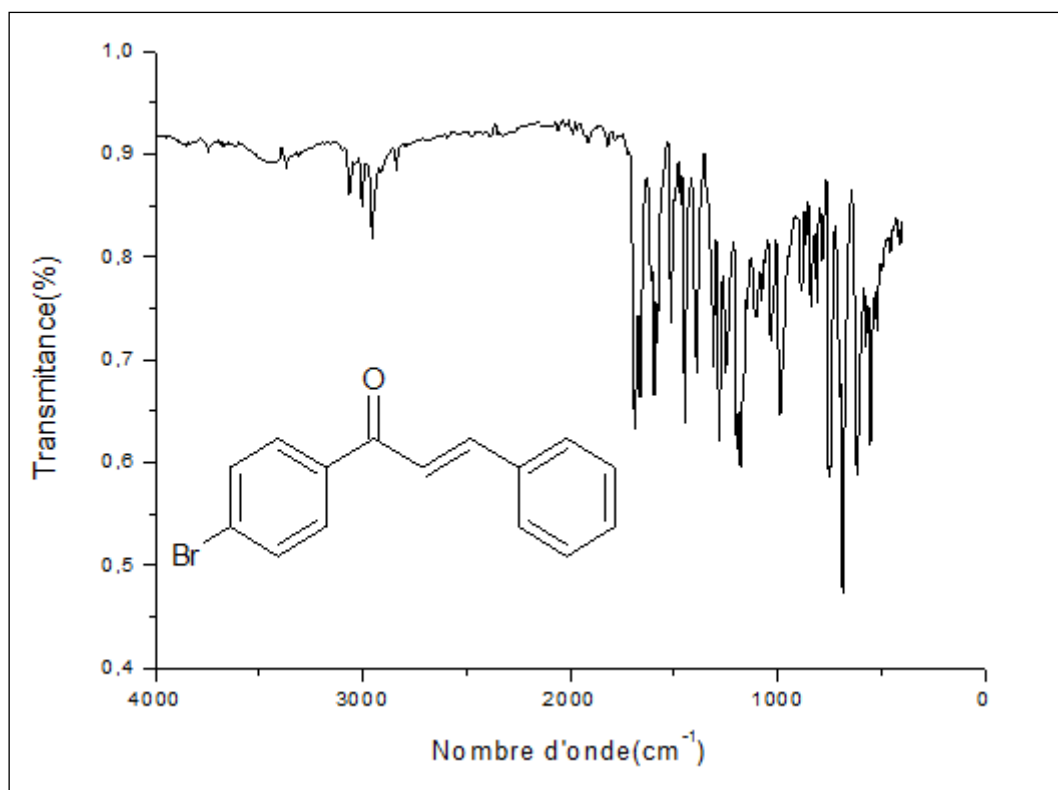
Spectre UV/Vis. du composé 31e



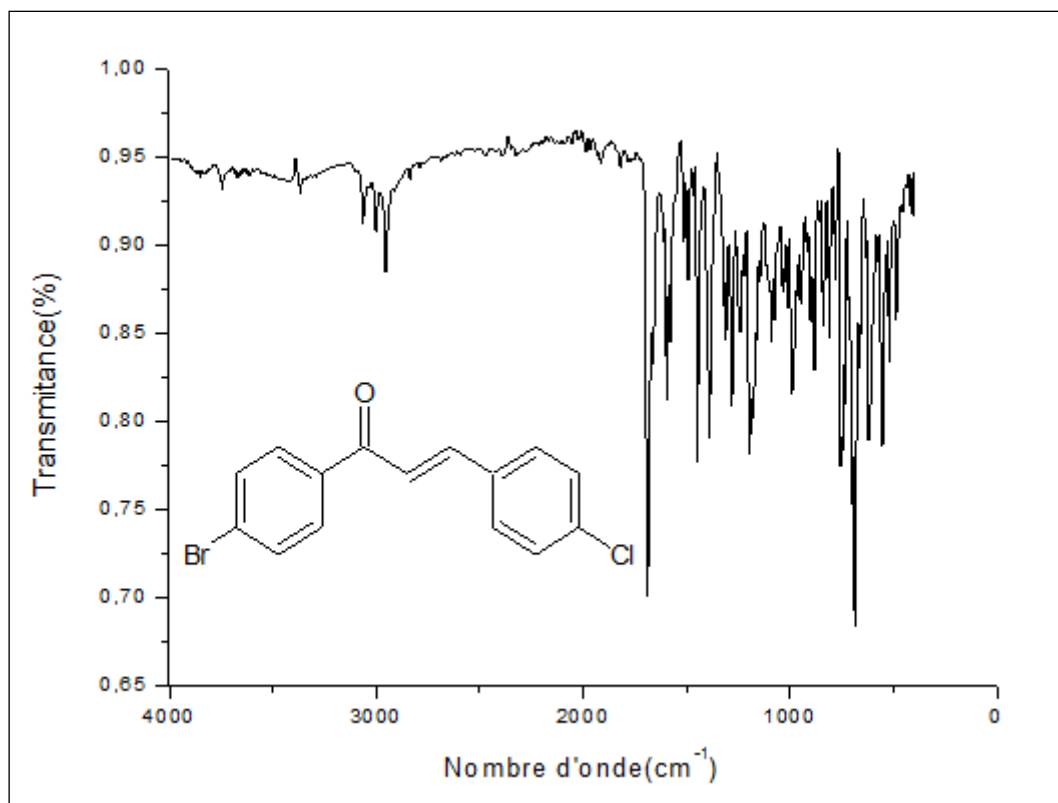
Spectre IR du composé 31f



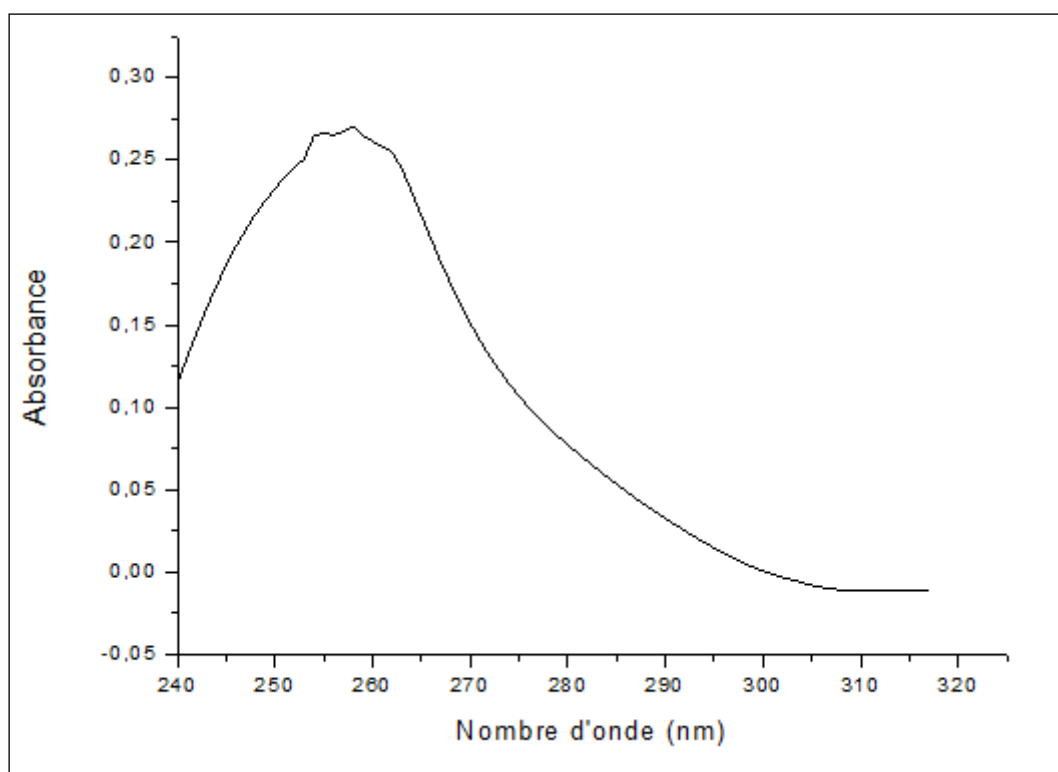
Spectre UV/Vis. du composé 31f



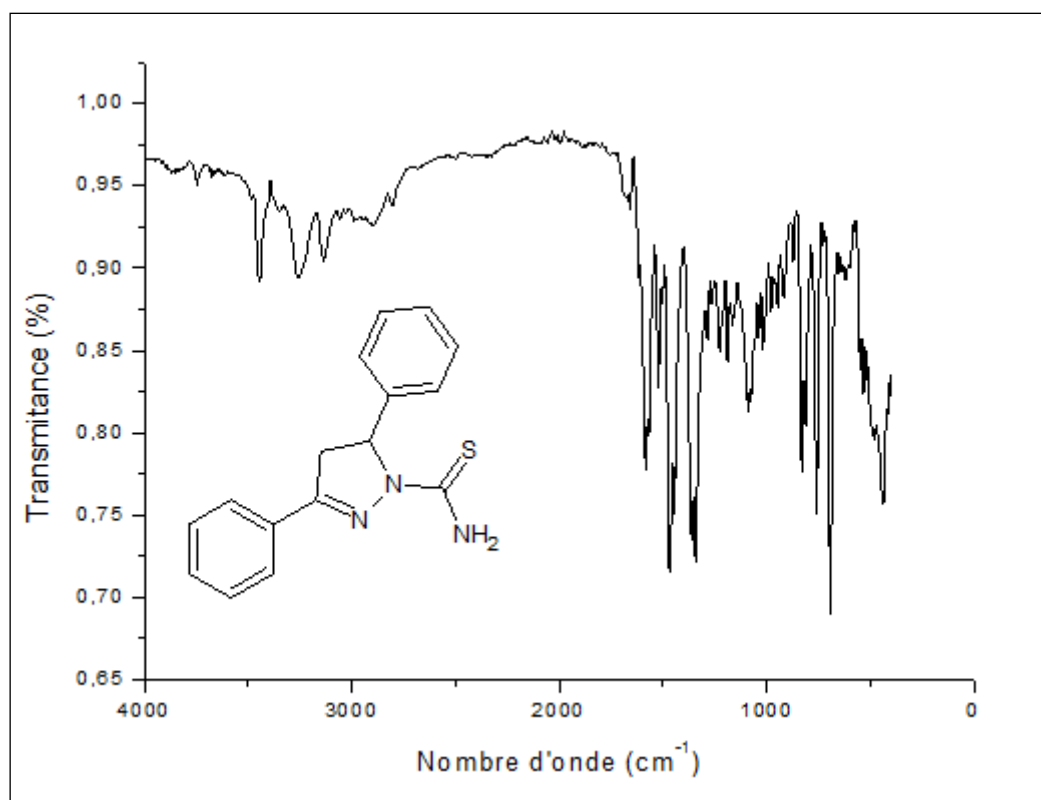
Spectre IR du composé 31 h



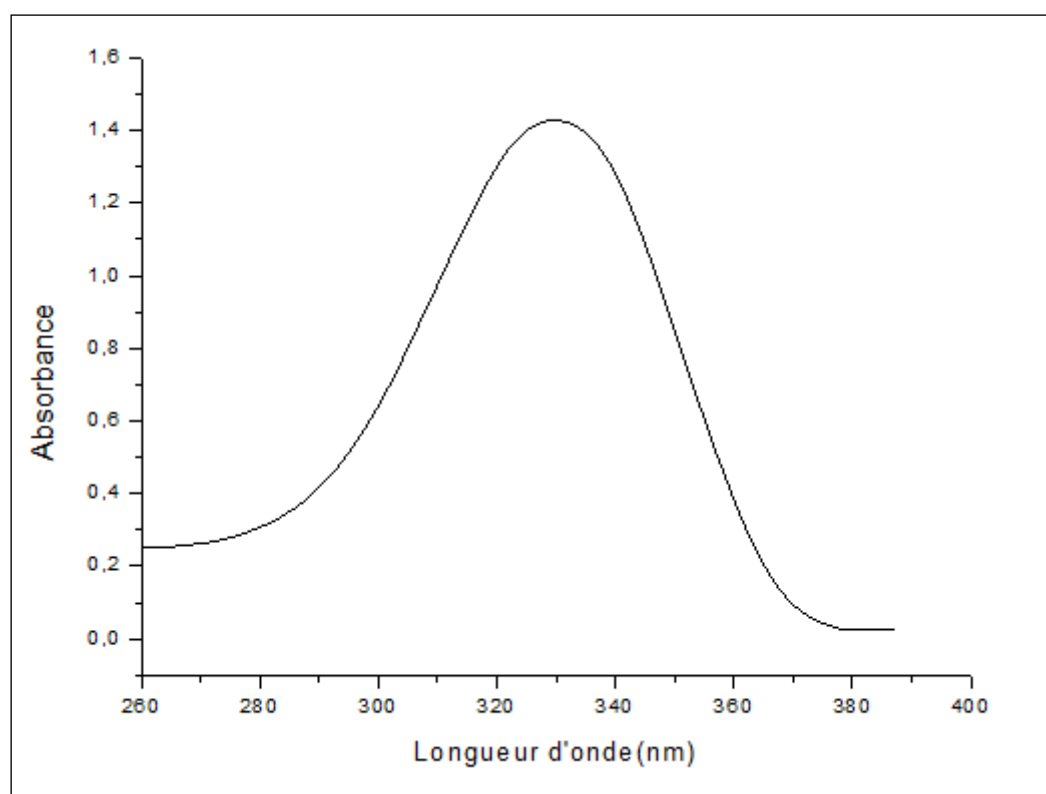
Spectre IR du composé 31i



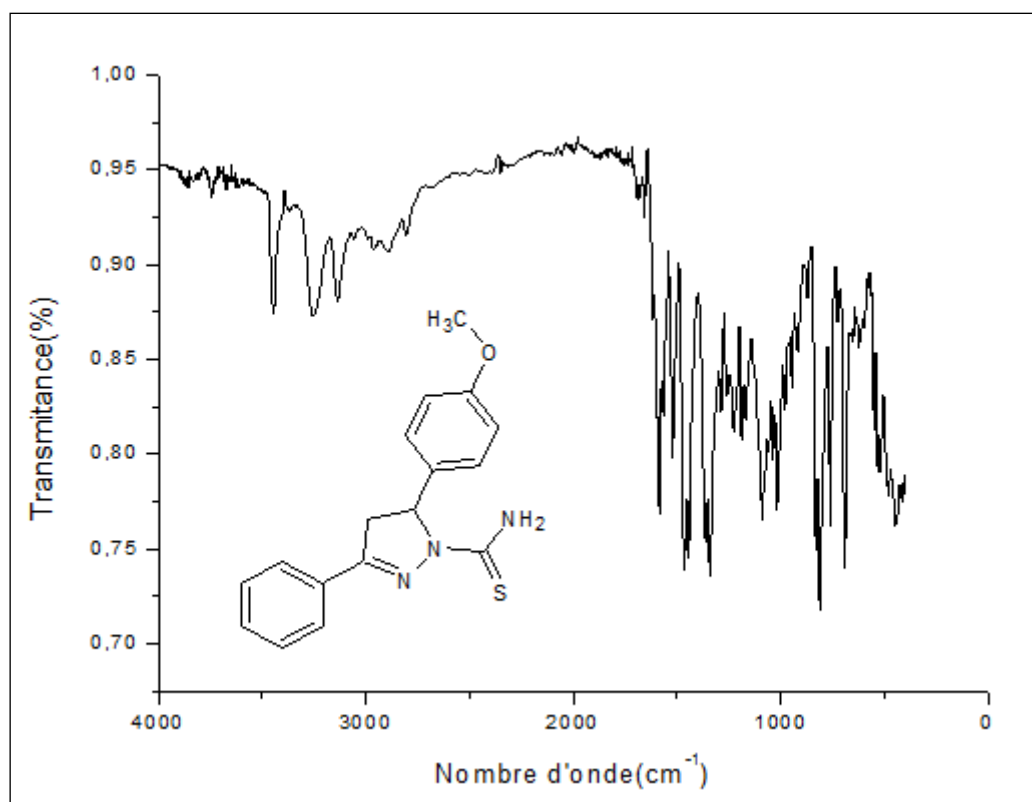
Spectre UV/Vis. du composé 31i



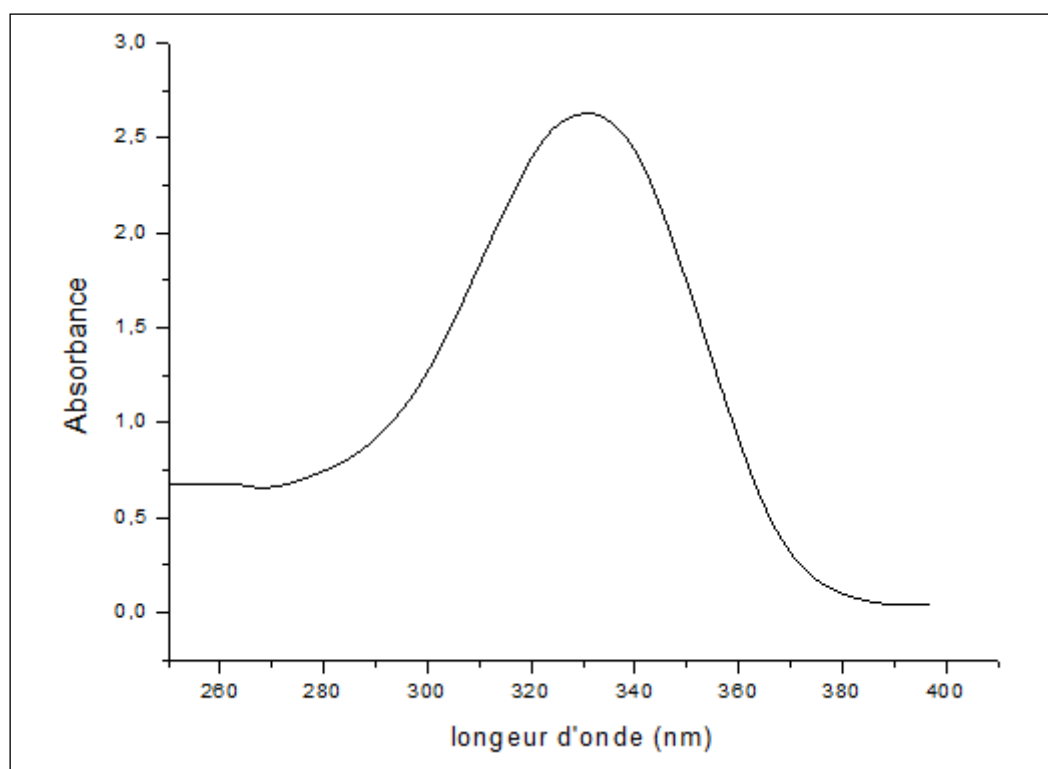
Spectre IR du composé 32a



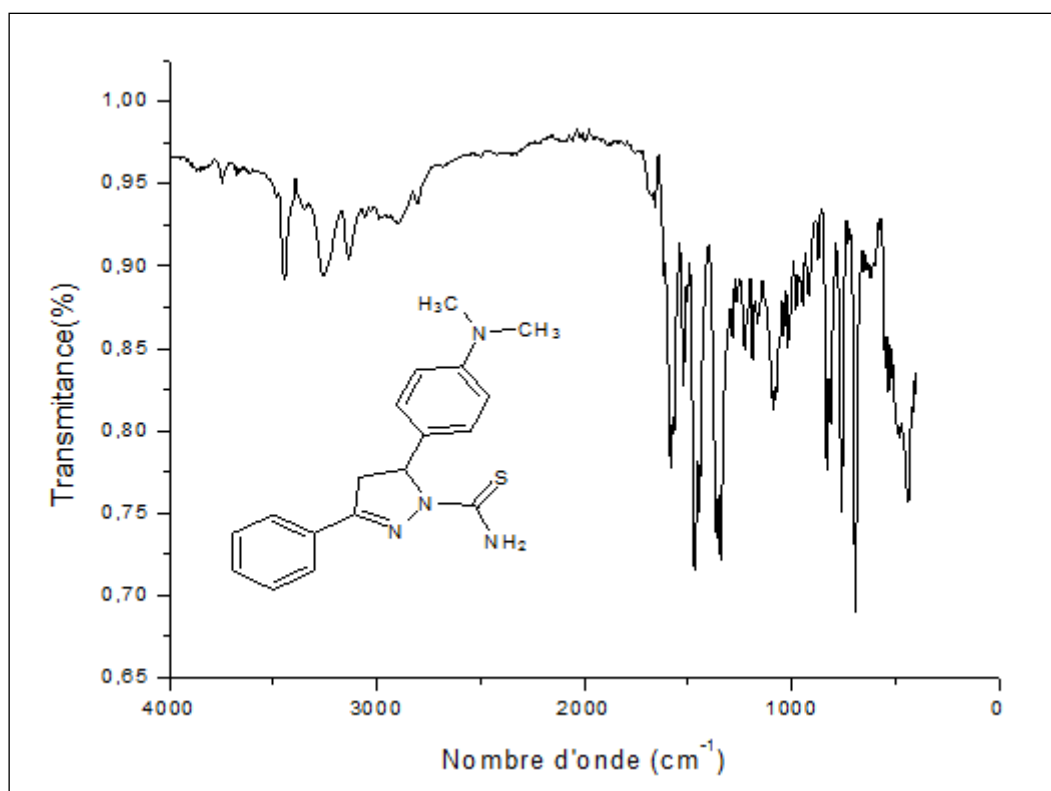
Spectre UV/Vis. du composé 32a



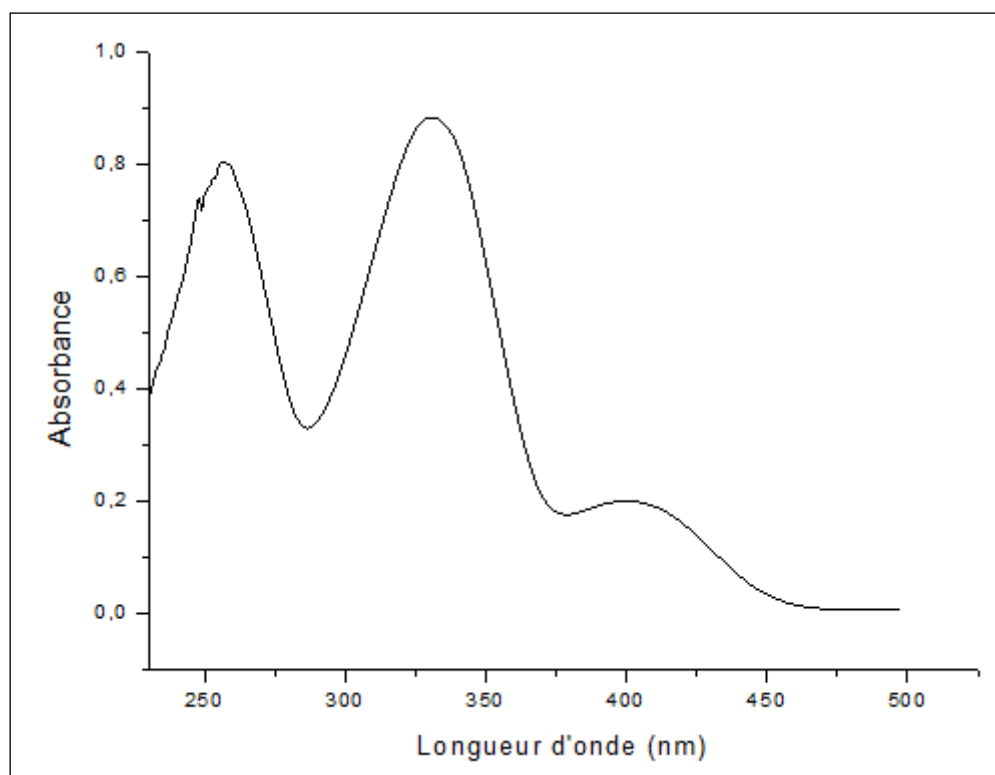
Spectre IR du composé 32c



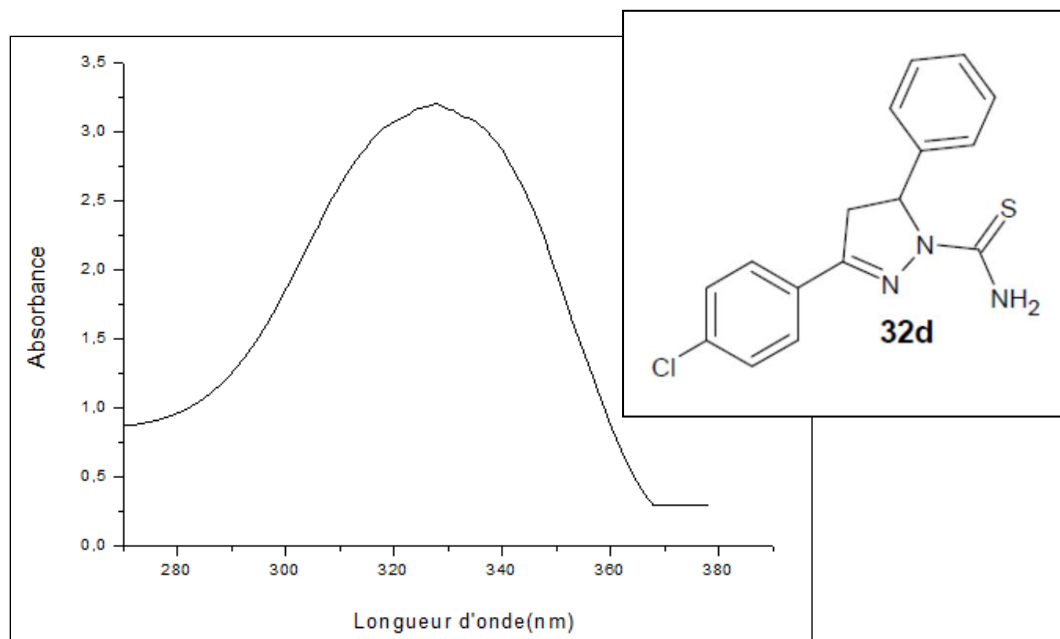
Spectre UV/Vis. du composé 32c



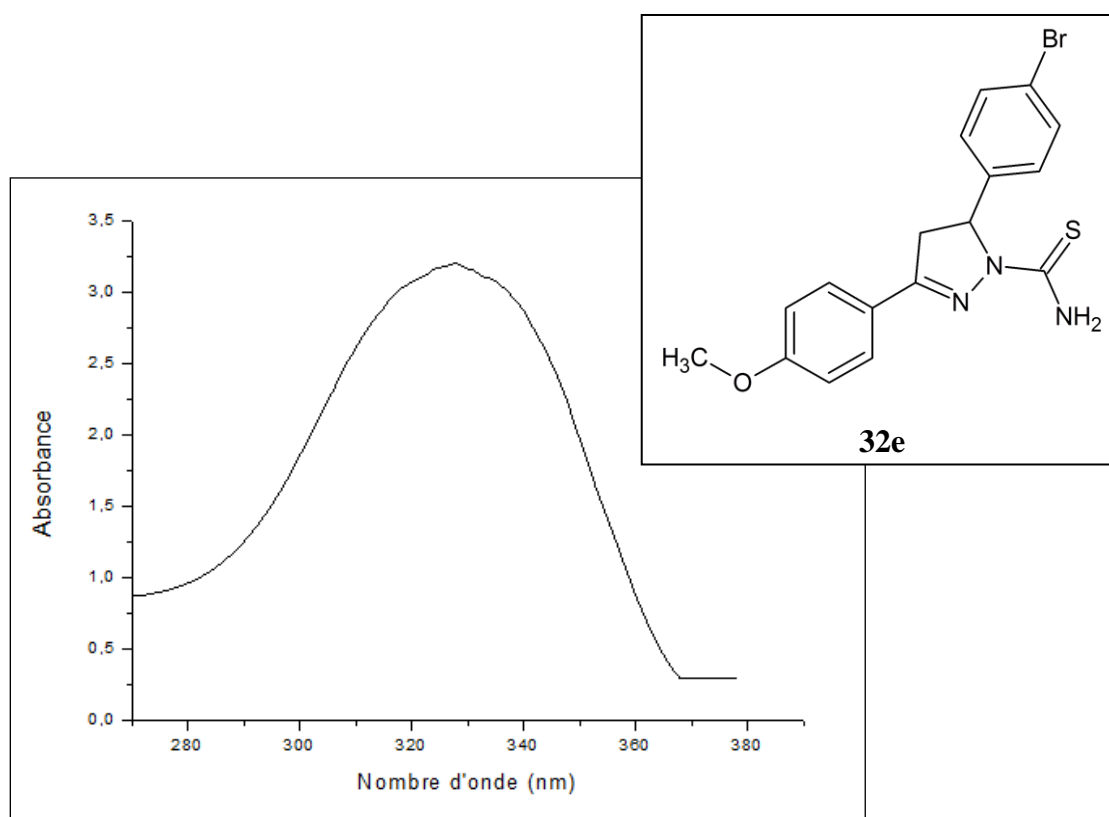
Spectre IR du composé 32b



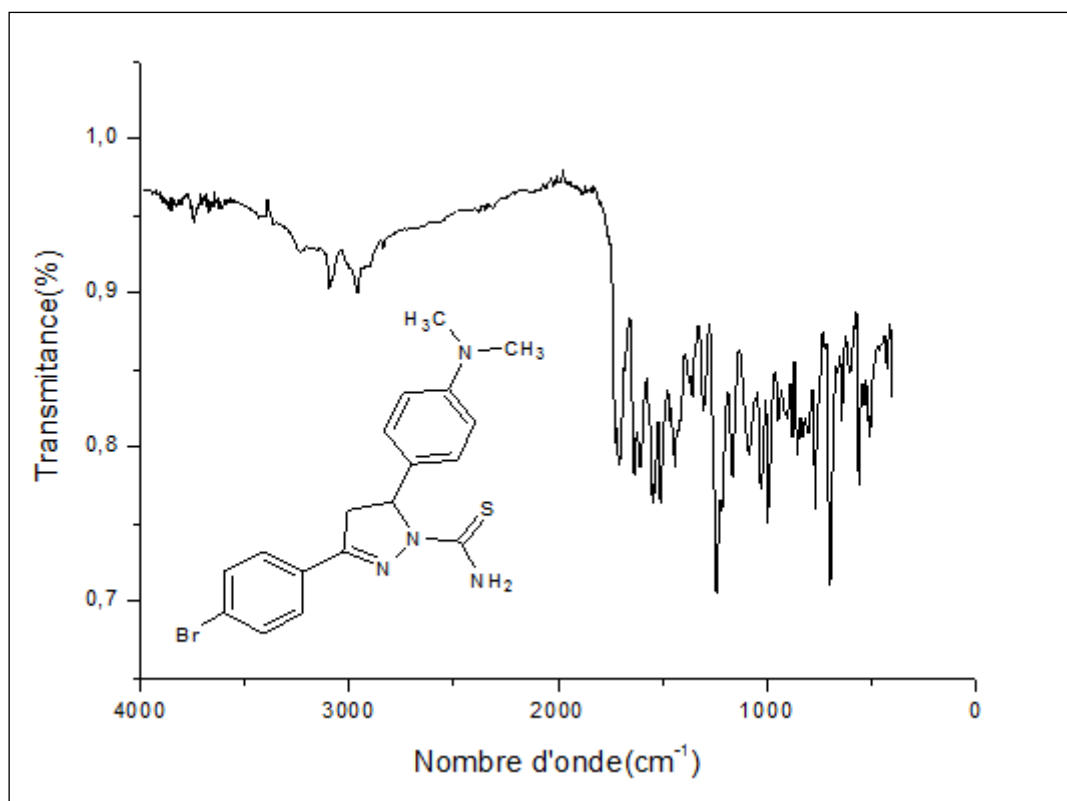
Spectre UV/Vis. du composé 32b



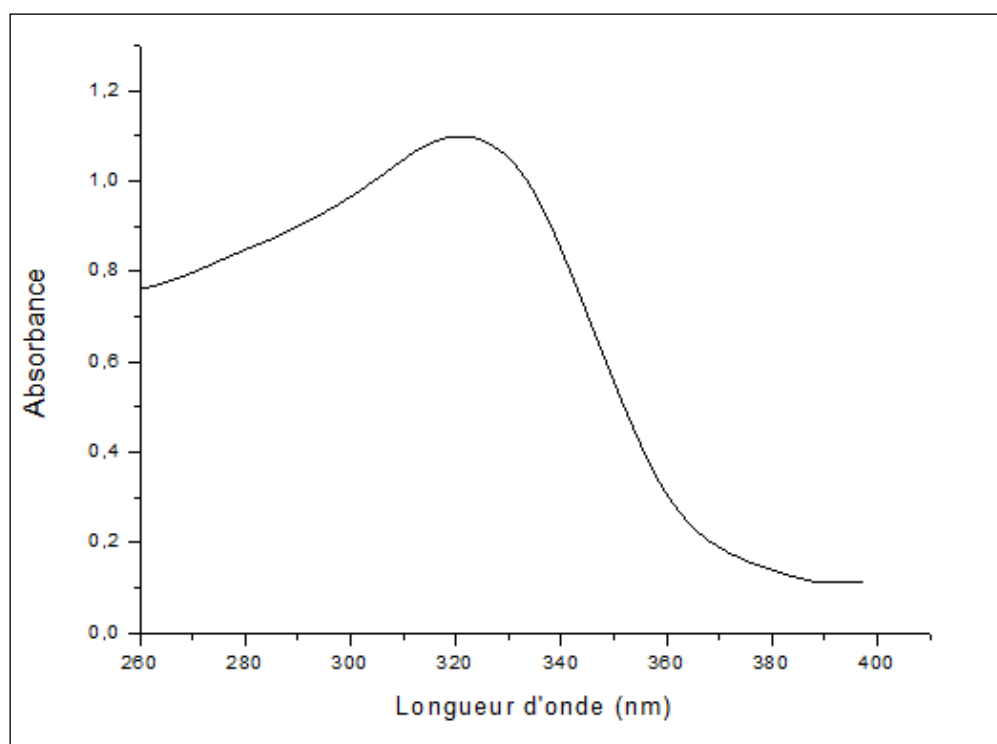
Spectre UV/Vis. du composé 32d



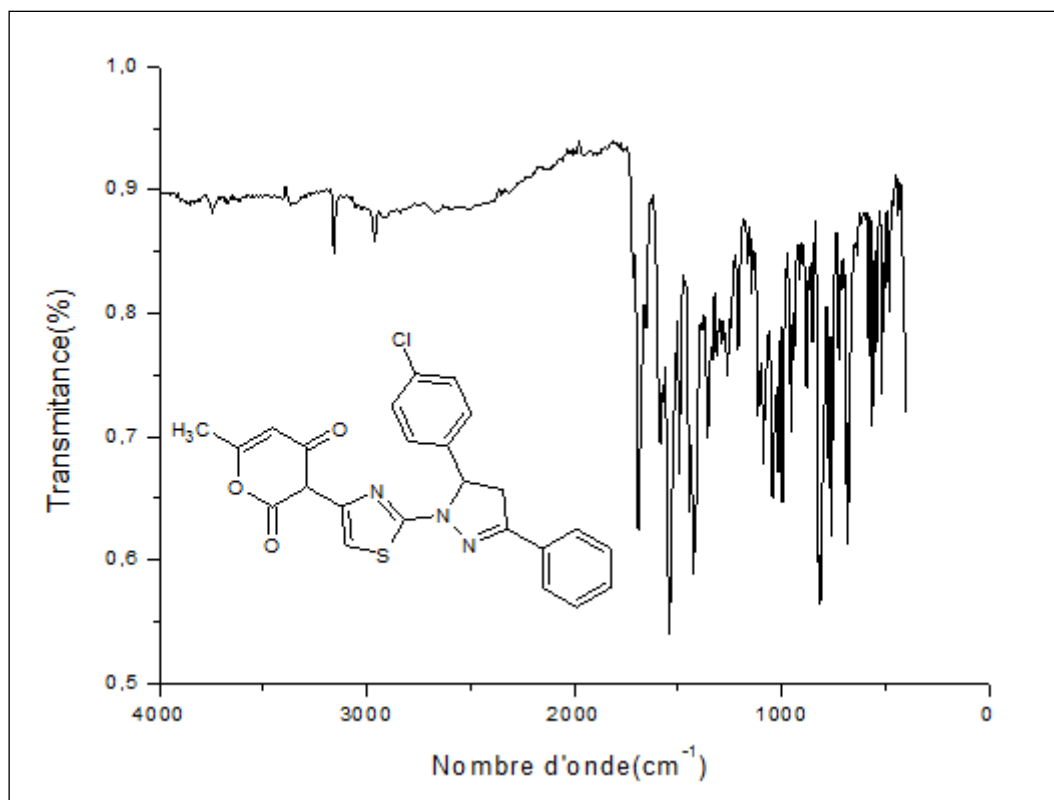
Spectre UV/Vis. du composé 32e



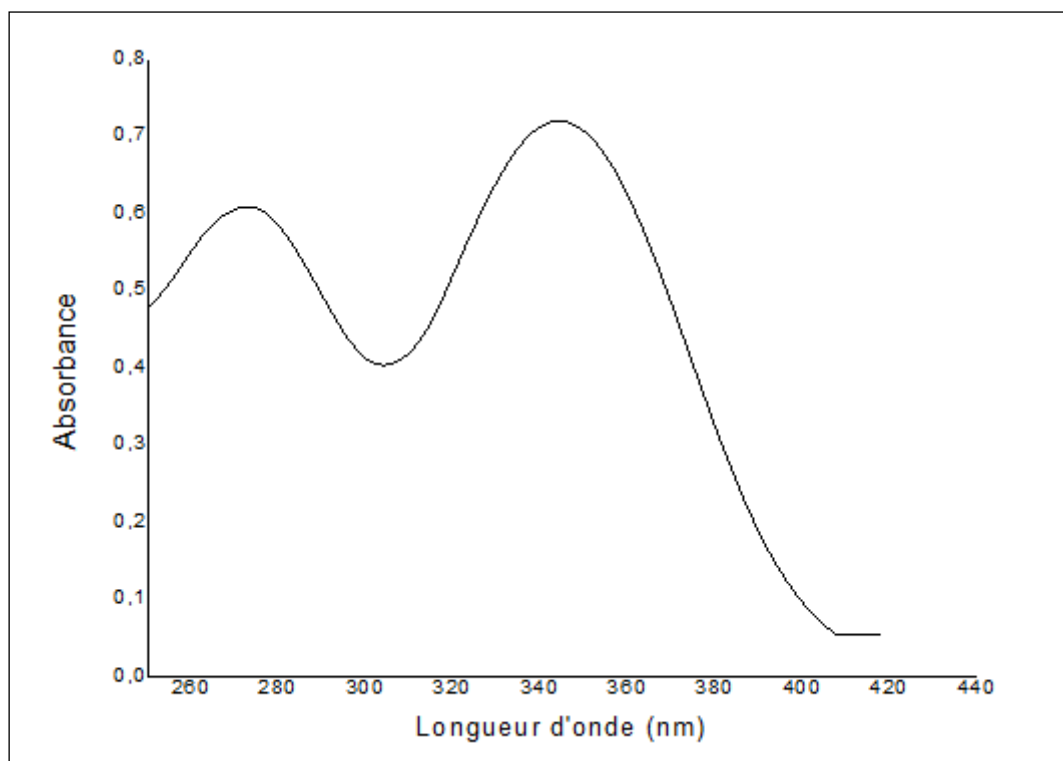
Spectre IR du composé 32f



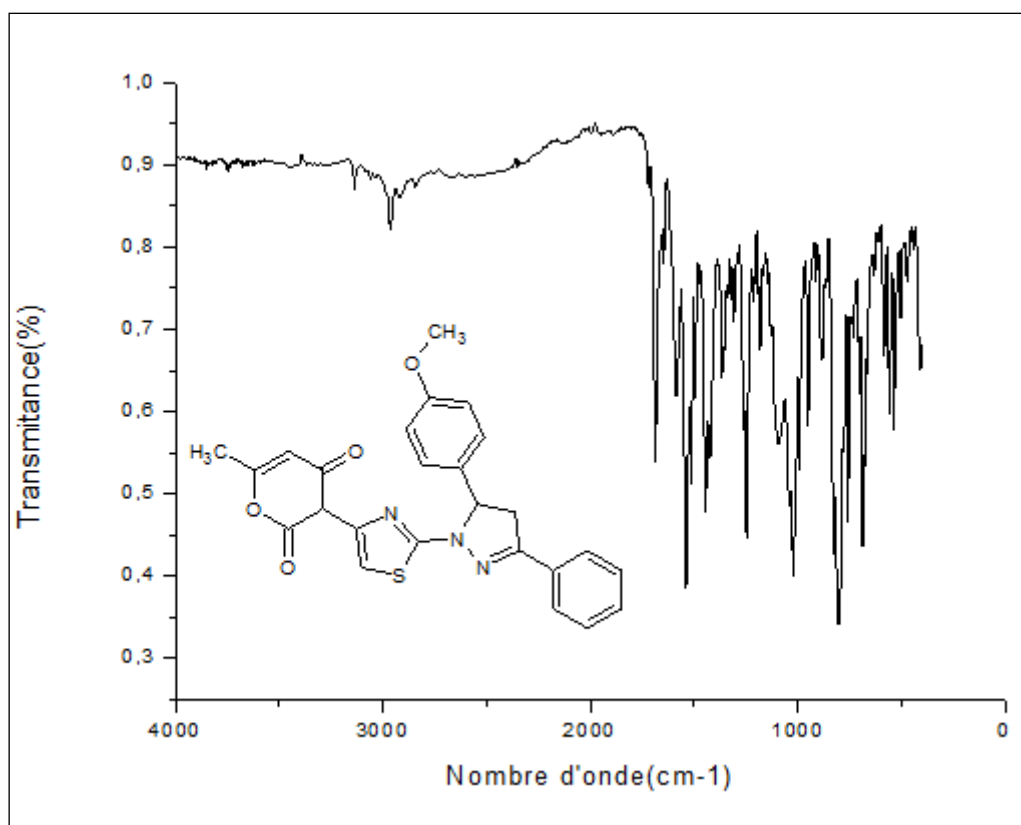
Spectre UV/Vis. du composé 32f



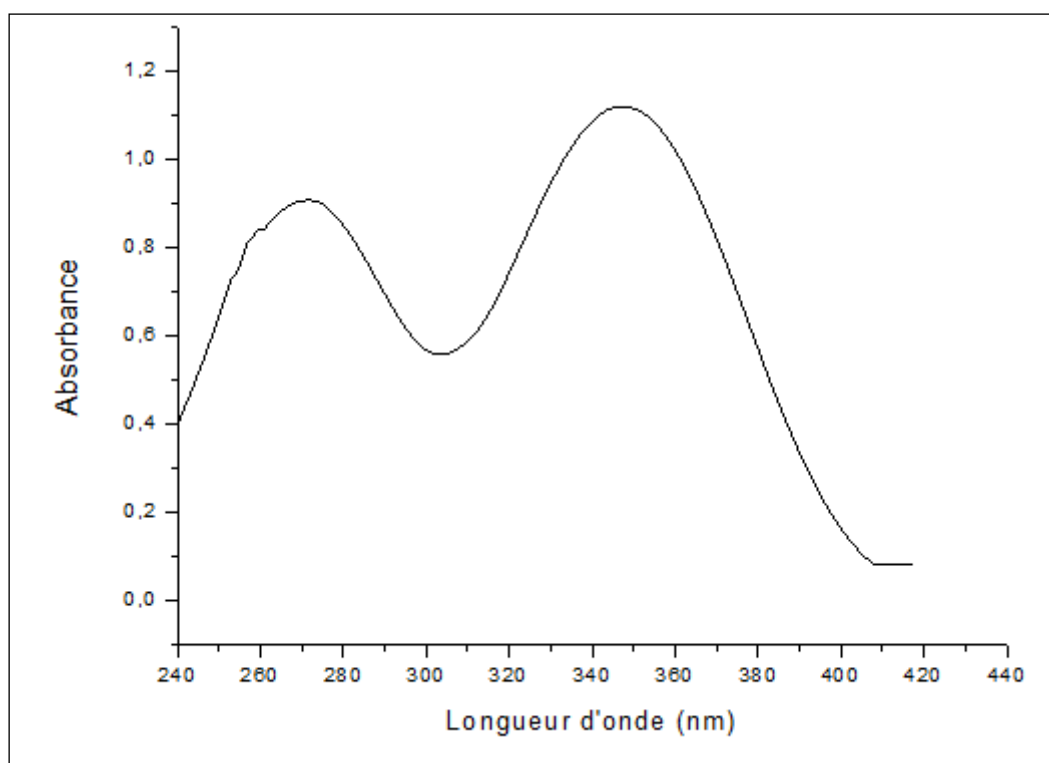
Spectre IR du composé 33c



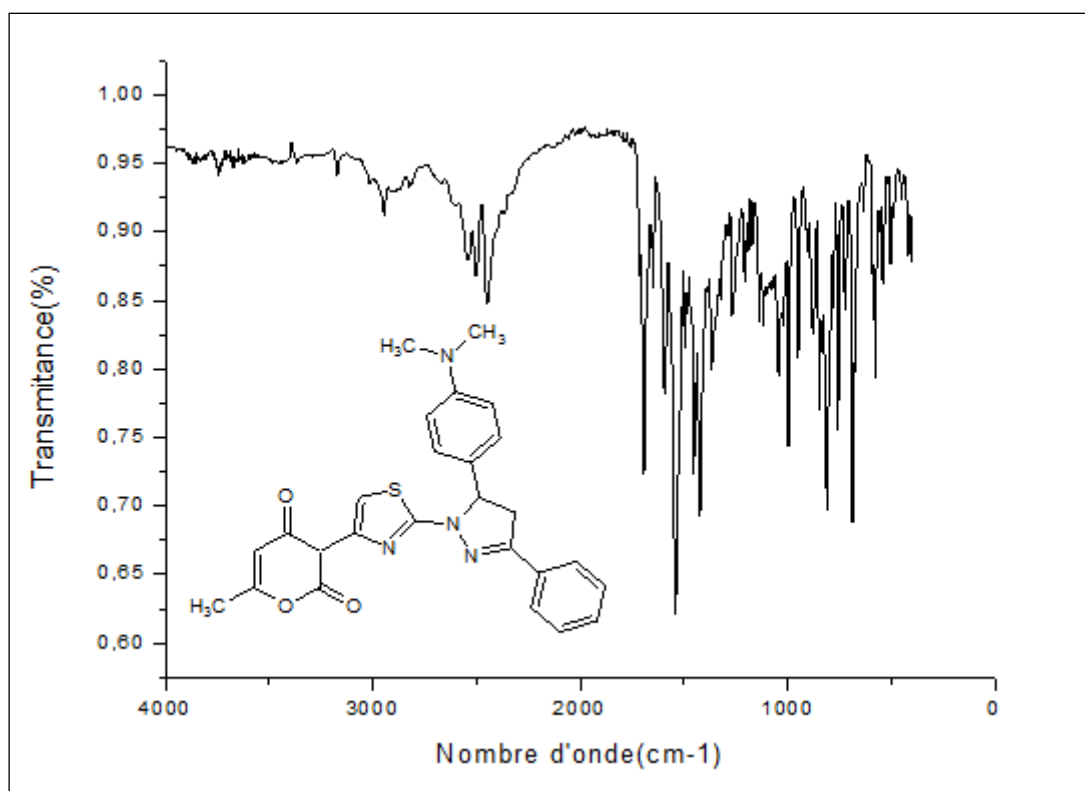
Spectre UV/Vis. du composé 33c



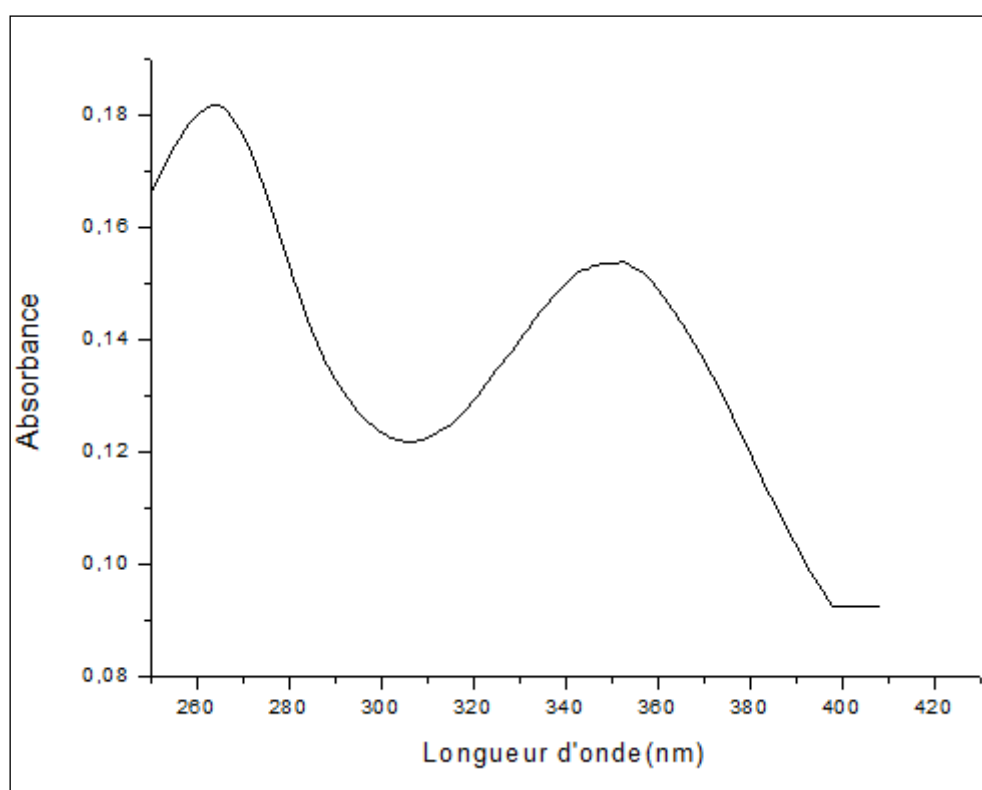
Spectre IR du composé 33a



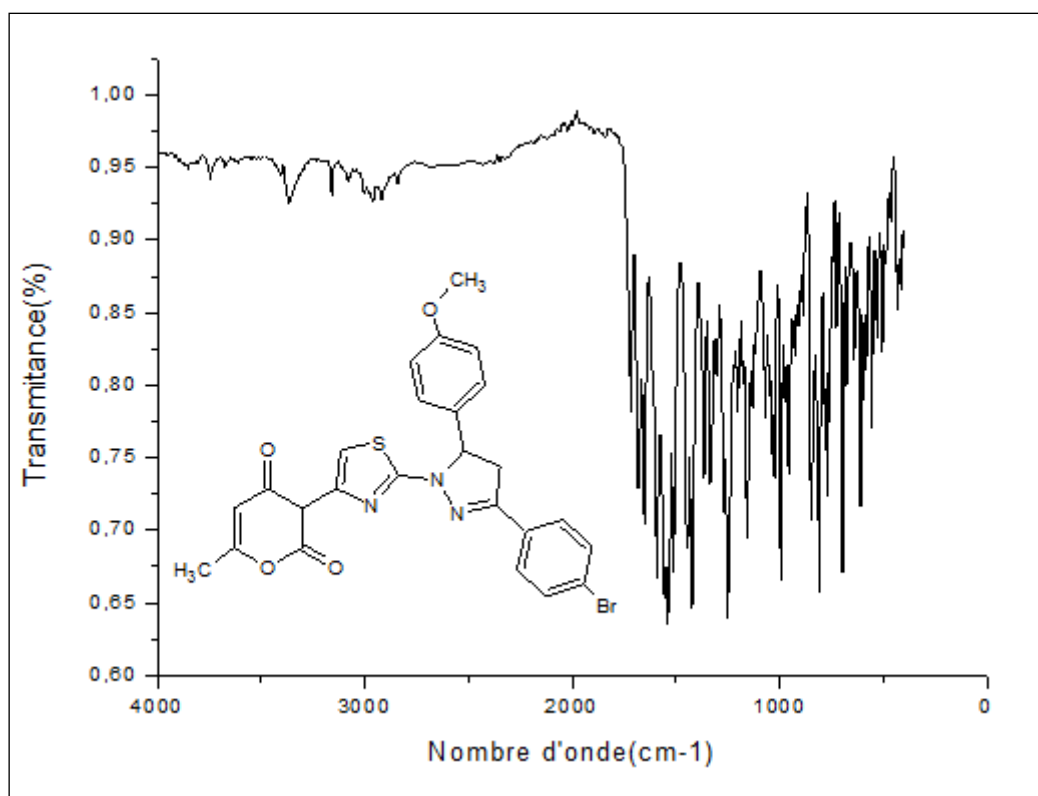
Spectre UV/Vis. du composé 33a



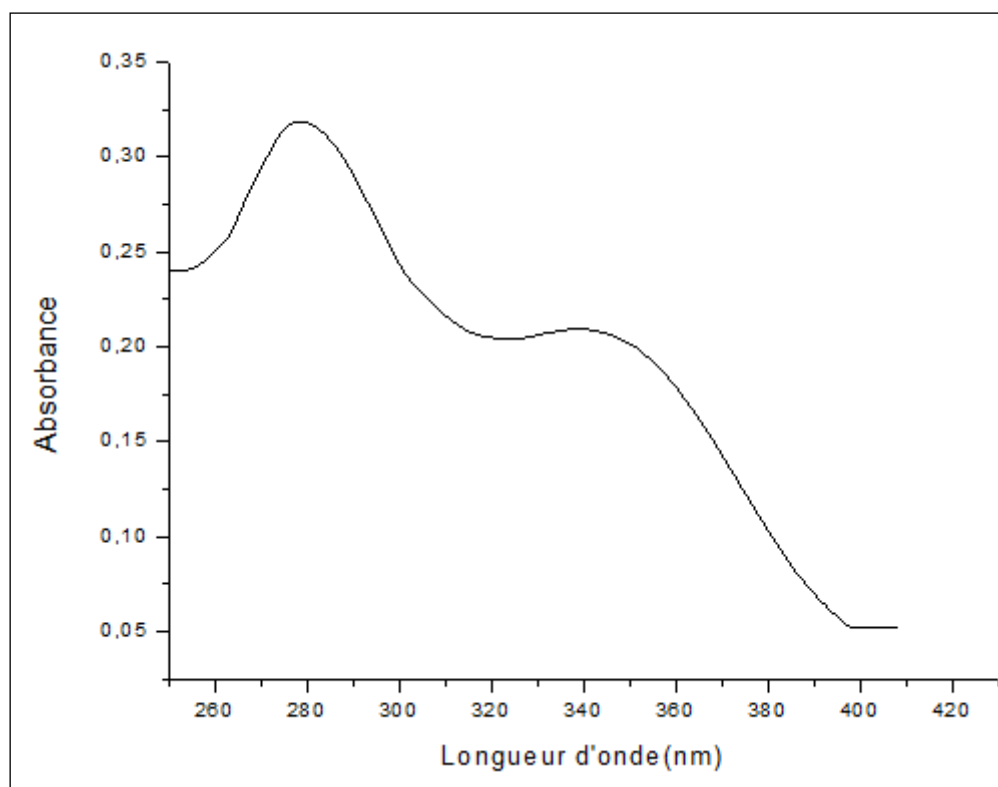
Spectre IR du composé 33b



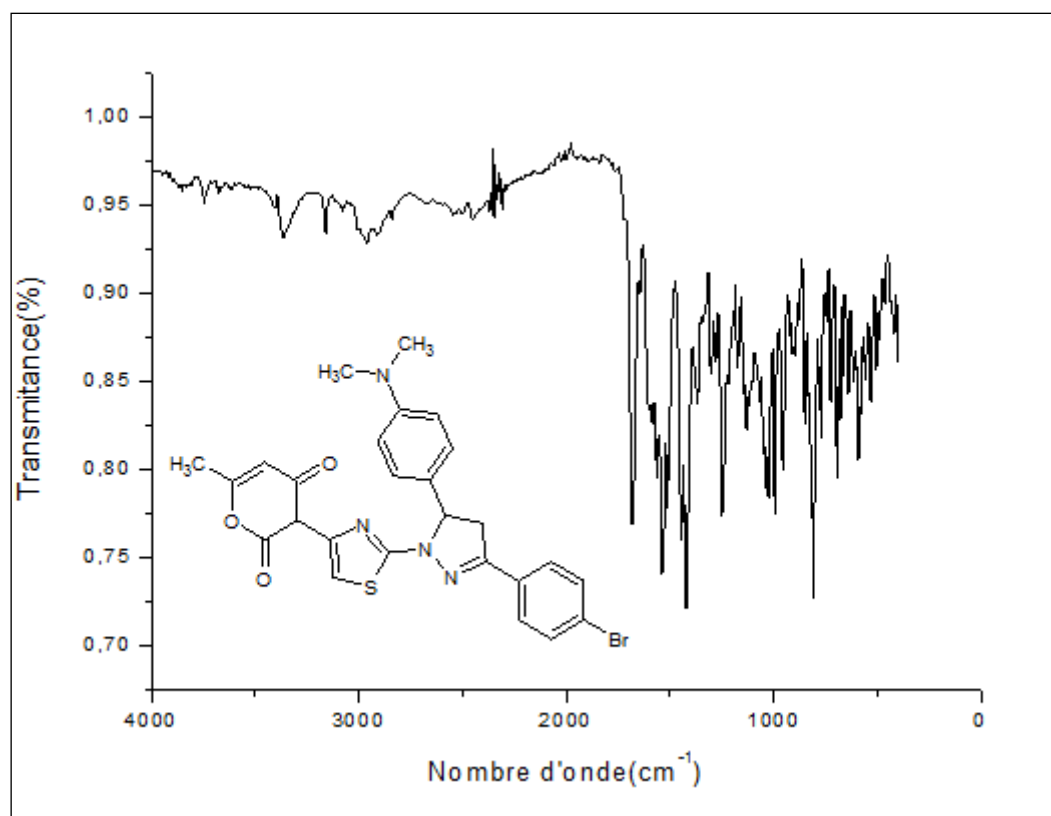
Spectre UV/Vis. du composé 33b



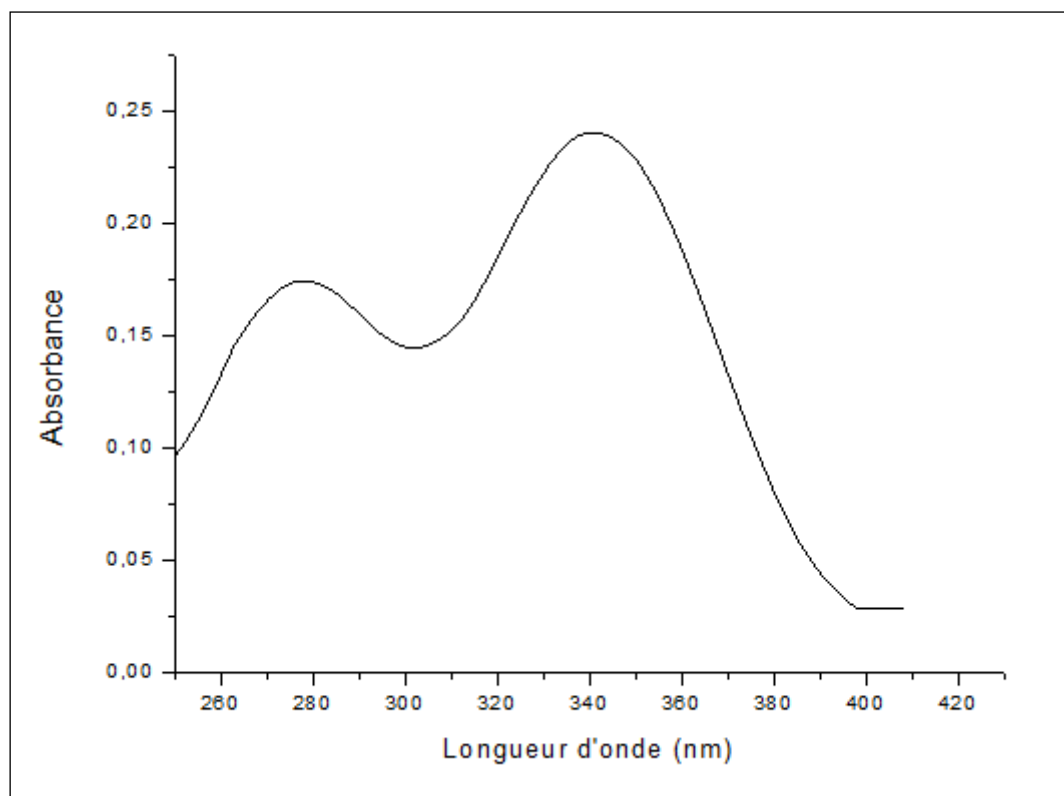
Spectre IR du composé 33d



Spectre UV/Vis. du composé 33d



Spectre IR du composé 33e



Spectre UV/Vis. du composé 33 e