

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-

OUZOU FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA
MATIERE FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE
PHARMACEUTIQUE

THEME

Synthèse de nouvelles chalcones à effet thérapeutique : approche théorique

Présenté par : CHEKRI NABILA ET BOUDISSA FERIEL

Dépôt du mémoire le : 22 /11/2020

Membre de jury :

| | | | |
|-----------------------------------|-----|-------|--------------|
| M ^{me} BENZAZZOUZ Amina | MCB | UMMTO | Présidente |
| M ^{me} HIKEM Djamila | MCA | UMMTO | Promotrice |
| M ^{me} IGHILAHRIZ Karima | MCB | UMMTO | Examinatrice |

Remerciements

On tient à remercier, Dieu le tout puissant pour nous avoir donné de la force, la patience et le courage afin de munir ce travail à sa fin.

Nos remerciements vont à :

Notre promotrice madame **OUKACHA Djamila** épouse **HIKEM** , maitre de conférence classe A à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou de nous encadrer et de nous diriger, pour sa gentillesse, ses encouragements, son soutien, ses critiques et conseils qui ont été toujours constructifs et bénéfique pour la réalisation de ce travail avec beaucoup de compétence , d'enthousiasme et disponibilité .Soyez assuré madame de nos profond gratitude et respect .

Madame **BENAZZOUZ Amina**, maitre de conférence classe B à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

Madame **IGHILAHRIZ Karima**, maitre de conférence classe B à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner notre travail.

Également à tous nos enseignants pour tout ce qu'ils nous ont apporté tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Mes vifs dédicaces accompagné d'un profond d'amour à :

Mes plus chers parents Hocine et Fatima

À ceux qui m'ont arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour incessible .Vous étiez mon support dans ma vie, qui m'ont appris, supporté et dirigé vers la gloire, qui ont su m'inculquer le sens de la responsabilité,

De l'optimisme et la confiance en soi.

Que ce travail puisse exaucer vos vœux tant formulés. Le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et la longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Mes frères Amar, Arezki et Essaid, de tous les frères vous êtes les meilleurs. Vous avez été et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humains, vos persévérances et perfectionnisme .Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

La plus douce et merveilleuse de toutes les sœur Ferroudja et son mari Arezki, tu es la source inépuisable de tendresse, de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mes grandes mères ainsi que toute ma famille.

Ma chère binôme Nabila et toutes sa familles.

Tous mes amis spécialement Rebiha, Sylia, Sabrina, Nassima

Et kamelia.

Tous mes camarades de la section chimie pharmaceutique et la promo 2019 /2020.

Boudissa Ferial

Dédicace

Aujourd'hui, ma carrière scolaire se termine, aujourd'hui j'ai récolté les fruits d'un long voyage avec ses peines et ses joies.

Merci d'abord à dieu, avec un cœur honnête rempli d'amour et de gratitude, je dédie ce mémoire de fin d'étude :

*À qui dieu a choisi le paradis sous ses pieds et m'accablé d'amour et d'affection et m'a fait ressentir l'amour et la sécurité dans ma vie, à celle a toujours souhaité que ses yeux me voient en ce jour pour être fière de moi : mon adorable mère **Aouchal Dahbia**.*

*A la lumière qui illuminé mon chemin et la lampe dont la lumière ne s'éteint jamais et qui a exercé l'effort des années pour me voir prendre les échelons du succès : mon cher père **Chekri Boussad**.*

*Aux étoiles de mon ciel scintillant, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études : mes sœurs **Fadia, Amel** et son mari **Sofiane, Tinhinane, Lina** .et mes frère : **Menad, Nabil, Zinedine, Laarbi***

*A la plus belle fille du monde que j'adore : ma nièce **Ikrame**.
A mon fiancé : **Hamid Ifrah** Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

A mes beaux-parents, mes belles sœurs et mes beaux-frères.

*Sans oublier ma binôme **Feriel**, pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet et sa familles.*

*À tous mes amies : **Malissa, Rebiha, Feriel, Sabrina, Kamelia, Nassima, Lydia, Lydia** ; au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs inoubliable.*

À tout la promotion M2 Chimie Pharmaceutique 2019-2020

Chekri Nabila

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE | 1 |
| CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES | |
| I.1.Définition | 2 |
| I.2.Historique | 3 |
| I.3.Préparation des chalcones | 3 |
| ➤ Mécanisme réactionnel en milieu basique..... | 4 |
| I.4.Intérêt biologiques des chalcones | 5 |
| ➤ Activité anti-oxydante | 5 |
| ➤ Activité anticancéreuse | 6 |
| ➤ Activité anti-inflammatoire | 7 |
| ➤ Activité antimicrobienne..... | 8 |
| ➤ Autres activités | 8 |
| I.5.Quelques chalcones à effet thérapeutiques | 10 |
| I.5.1. Chalcones fluorés | 10 |
| I.5.2. Chalcones aminés | 11 |
| CHAPITRE II : SYNTHESES BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA PREPARATION DE NOUVELLE CHALCONES A EFFET THERAPEUTIQUE | |
| II.1. Introduction | 13 |
| II.2. Synthèses des chalcones | 13 |
| II.2.1. Biosynthèse | 13 |
| II.2.2. Synthèse organique..... | 14 |
| II.2.2.1. Condensation de Claisen Schmidt..... | 14 |
| ➤ Mécanisme réactionnel en milieu acide | 14 |
| II.2.2.2. Réaction de Wittig | 15 |

| | |
|---|-----------|
| II.2.2.3. Réactions de couplage | 16 |
| ➤ Couplage de Suzuki-Miyaura | 16 |
| ➤ Couplage de Huck | 16 |
| ➤ Couplage de Sonogashira | 16 |
| II.2.2.4. Réaction de Friedels et Crafts | 17 |
| ➤ Mécanisme réactionnel | 17 |
| II.3. Nouvelles chalcones à effet thérapeutique | 18 |
| II.3.1. Nouvelles chalcones naturelles | 18 |
| II.3.1.1. Banalochalcone | 18 |
| II.3.1.2. Lanceoleins | 19 |
| II.3.2. Nouvelles chalcones synthétiques | 20 |
| II.3.2.1. Nouvelles 3-indolyl-1-pyridyl-2-propènones | 20 |
| II.3.2.2. Nouvelles chalcones dérivés d'indol et naphthalène | 21 |
| II.3.2.3. Nouvelles chalcones à base de bis-1, 2,3-triazole | 22 |
| II.3.2.4. Nouvelles chalcones dérivé de benzothiazole | 23 |
| II.3.2.5. Nouveaux dérivés de l'imidazole-chalcone | 24 |
| II.4. Utilisation des chalcones comme un intermédiaire dans la synthèse des hétérocycles à effet thérapeutique | 25 |
| II.4.1. Synthèse de nouvelles pyrimidines fusionnées au 5-benzofuranyle à partir de chalcone portant la fraction benzofurane | 27 |
| II.4.2. Synthèse de nouveaux azoles et azolopyrimidines à partir des chalcones | 29 |
| CONCLUSION GENERALE | 30 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | |

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

| | |
|---|----|
| Figure I.1 : Structure de chalcone et flavonoïde | 2 |
| Figure I.2 : Structure des deux stéréo-isomères Z et E | 2 |
| Figure I.3 : Chalcones à activité antioxydante | 5 |
| Figure I.4 : Chalcones à activité anticancéreuse | 6 |
| Figure I.5 : Chalcones à activité anti-inflammatoire..... | 7 |
| Figure I.6 : Chalcones à activité antimicrobienne..... | 8 |
| Figure I.7 : Chalcone à activité antipaludique | 9 |
| Figure I.8 : Chalcones à activité antidiabétique..... | 10 |

Chapitre II

| | |
|--|----|
| Figure II. 1 : Structure de balanochalcone isolée de <i>Balanophora laxiflora</i> Hemsl | 19 |
| Figure II.2 : Nouvelles chalcones isolée des fleurs de <i>Coreopsis lanceolata</i> | 19 |
| Figure II. 3 : Synthèse des pyrimidines et pyrimidinones à partir des chalcones..... | 28 |
| Figure II.4 : Composés plus actifs par rapport au cisplatine | 29 |

LISTE DES SCHEMAS

Chapitre I

| | |
|---|----|
| Schéma I.1 : Synthèse de chalcone par réaction de Claisen-Schmidt..... | 4 |
| Schéma I.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones | 4 |
| Schéma I.3 : Chalcones à activité antiparasitaire | 9 |
| Schéma I.4 : Synthèse des chalcones fluorées à activité antibactérienne..... | 11 |
| Schéma I.5 : Synthèse des chalcones aminés à activité antipaludique | 12 |

Chapitre II

| | |
|---|----|
| Schéma II.1 : Biosynthèse des chalcones..... | 13 |
| Schéma II.2 : Synthèse du chalcone par condensation claisen-schmidt | 14 |
| Schéma II.3 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones par condensation claisen-schmidt en milieu acide..... | 15 |
| Schéma II.4 : Préparation de chalcone par réaction de Wittig..... | 15 |
| Schéma II.5 : Préparation de chalcone par Couplage suzuki-Miyaura | 16 |
| Schéma II.6 : Préparation des chalcones par Couplage de Heck..... | 16 |
| Schéma II.7 : Préparation de chalcone par réaction de couplage d'isomérisation de Sonogashira | 17 |
| Schéma II.8 : Préparation de chalcone par réaction de Friedels et Crafts | 17 |
| Schéma II.9 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones par réaction de Friedels Et Crafts | 18 |
| Schéma II.10 : Synthèse des 3-indolyl-1-pyridyl-2-propénones 58a-g à activité Anticancéreuse | 20 |
| Schéma II.11 : Synthèse de nouveaux chalcones dérivé d'indole et de naphtalène | 21 |
| Schéma II .12 : Synthèse de chalcones à base de bis-1, 2,3-triazole | 22 |

LISTE DES SCHEMAS

| | |
|--|----|
| Schéma II.13 : Synthèse de nouvelles chalcones dérivé de benzothiazole à activité antibactérienne..... | 23 |
| Schéma II.14 : Synthèse des dérivés d'imidazole- chalcone à activité antifongique..... | 24 |
| Schéma II .15 : Différents hétérocycles synthétisés à partir d'une chalcone..... | 25 |
| Schéma II.16 : Etapes de synthèse de la nouvelle chalcone 66a-g | 26 |
| Schéma II .17: Synthèses des hétérocycles 67a, 68a, 69a-b, 70a-c, 71a à partir de la chalcone 66f | 26 |
| Schéma II.28 : Synthèse de chalcone dérivé de benzofurane | 27 |

LISTE DES ABRIVIATIONS

A549 : cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain

A-549 : cancer du poumon humain

AML12 : alpha mouse liver 12

Aq : aqueux

ATP : adénosine triphosphate

Bs : Bacillus subtilis

C. albicans : candida albicans

Cat : Catalyseur

CE50 : Concentration efficace

C. glabrata : candida glabrata

CHI : Chalcone isomérase

CHS : Chalcone synthase

CI50 : Concentration Inhibitrice

C. krusei : candida krusei

CMI : concentration minimale d'inhibition

CoA : Coenzyme A

C. parapsilosis : candida parapsilosis

C. ulcerans: Corynebacterium ulcerans

DMF : diméthylformamide

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

E. coli (Ec): Escherichia coli

Équiv : équivalent

Gly: β - D – Glucopyranosyl

LISTE DES ABRIVIATIONS

HCT15 : lignées cellulaires de cancer du colon humain

HCT116 : carcinome du colon humain

HepG2 : lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire humain

Lic A : Licochalcone A

LPS : lipopolysaccharides

MCF-7: cellules Michigan Cancer Foundation -7

MDA-MB-231: MD Anderson- Metastatic Breast-213

MDA-MB-435: MD Aderson-MetastaticBreast-435

MTT : test de transformation morphologique

P. aeruginosa (Pa) : Pseudomonas aeruginosa

P. falciparum : Plasmodium falciparum

Pf3D7 : Plasmodium falciparum (isolat 3D7)

P. mirabilis : Proteus mirabilis

PTP1B : Protéine Tyrosine Phosphatases 1B

RAW264.7 : cellules des macrophages

Rha: α - L -rhamnopyranosyl

6-Rha-Glc: O- α - L -rhamnopyranosyl (\rightarrow 6)- β - D - Glucopyranosyl

Rs : Ralstonia solanacearum

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

S. aureus (Sa): Staphylococcus aureus

S. faecalis : Enterococcus faecalis

S. pyrogenes : Staphylococcus pyrogenes

LISTE DES ABRIVIATIONS

S.typhi: Salmonella Typhi

Tol : toluène

T .r : temps de la réaction

Xac : Xanthomonas axonopodis pv. Citri

Xoo : Xanthomonas oryzae pv. Oryzae

**INTRODUCTION
GENERALE**

La recherche de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules actifs à la fois simple et efficace sont devenu un centre d'intérêt des chimistes.

Les composés organiques constituent une thématique de recherche en développement très importante si on se fie au nombre de publications sortant chaque année. En effet les composés portant un groupe carbonyle conjugué à une double liaison carbone-carbone sont des sous-unités importantes des espèces biologiquement actives à savoir les chalcones.

Les chalcones sont des composés unique au sein de la famille des flavonoïdes présentent deux noyaux aromatiques reliés par une chaîne tri-carbonée cétonique α , β - insaturée, ces composés phénoliques peuvent être d'origine naturelle, hémi-synthétique ou totalement synthétique qui possèdent divers propriétés pharmacologiques très intéressante. Les altérations chimiques dans leurs structures par conjugaison avec des pharmacophores comprenant des hétérocycles contenant des hétéroatomes "S, N, O" et des interactions avec d'autres substances conduisent à des améliorations de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs profils biologiques qui donnent naissance à des nouvelles chalcones de plus en plus actifs.

Ces composés déclenchent un flux de travail croissant en chimie au bénéfice 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, elles constituent également une classe d'intermédiaires très utiles dans la synthèse de divers hétérocycles intéressant pour la recherche de nouveaux médicaments tels que les pyrimidines, les pyrazolines, les pyrazolesetc.

L'étude que nous avons entreprise dans le cadre de ce mémoire a pour objectif d'effectuer une approche théorique sur la synthèse des nouvelles chalcones à effet thérapeutique.

Ce manuscrit s'articule en deux chapitres dont le premier chapitre nous détaillons des généralités sur chalcones ainsi leurs historiques et les différentes activités biologiques connues sur les composés contenant ce motif .Dans le deuxième chapitre sont présentés les différentes méthodes de synthèse organiques et biosynthèse des chalcones ensuite quelques nouvelles chalcones récentes et leurs effet thérapeutique sont signalés puis quelques nouvelles chalcones utilisés comme des précurseurs clés dans la synthèse des composés hétérocycliques avec un bon profil pharmaceutique . Enfin ; cette étude est clôturée par une conclusion générale.

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CHALCONES

I.1. Définition

Les substances naturelles restent une source d'inspiration majeure pour le développement des principes pharmaceutiques actifs, en agrochimie, en cosmétique, comme pesticides biologiques et utilisées comme additifs pour les industries agroalimentaires [1]. Parmi ces composés les 1,3-diphényl-2-propén-1-ones qui sont un groupe de composés polyphénoliques appartiennent à la plus grande classe de métabolites secondaires végétaux [2]. Ils sont connus sous le terme générique "chalcone", un nom inventé par Kostanecki et Tambor [3]. Chimiquement, ils sont des flavonoïdes à chaîne ouverte dans lesquels deux cycles benzéniques aromatiques sont reliés par un groupement ènone à trois carbones (carbonylé α,β -insaturé)[4] (**Figure I.1**).

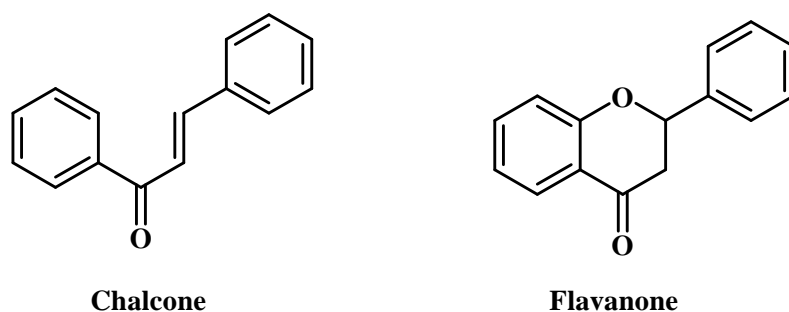


Figure I.1 : Structure de chalcone et flavonoïde.

Les chalcones peuvent exister sous forme de deux stéréo-isomères **Z 1** et **E 2** en fonction de la disposition des substituant autour de la double liaison centrale (**Figure I.2**), dont le stéréoisomère **E** est le plus abondant [5] car il est plus stable du point de vue de la thermodynamique. L'isomère **Z** est instable en raison de fort effet stériques entre le groupe carbonyle et le cycle **A** [6].

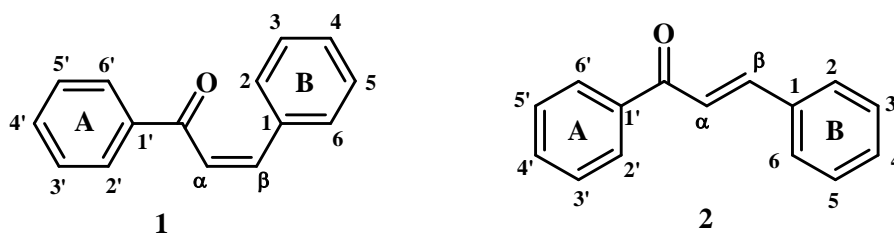


Figure I.2 : Structure des deux stéréo-isomères **Z** et **E**.

I.2. Historique

Les chalcones appartiennent à la famille des flavonoïdes [7]. Ils sont des composés naturels présents dans les plantes comestibles (plantes, fruits et les légumes), leur nom dérive d'un mot grec χαλκός qui signifie cuivre ou laiton.

- Le premier dihydrochalcone, la phlorizine (phloridzine), un flavonoïde naturel, a été initialement décrit par Philipp Lorentz Geiger en 1834. Le pharmacien allemand et professeur de pharmacie à l'université de Heidelberg l'a isolé de l'écorce de la racine de pomme.
- Un an plus tard, en 1835, Laurent-Guillaume de Koninck, un chimiste belge, a caractérisé la phlorizine et l'a nommée en utilisant les mots grecs φλόος pour "écorce" et φλόος'ρίζα pour "racine". La phlorizine se présente sous forme de cristaux minuscules et légèrement rosés et est peu soluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther.
- La première chalcone décrite comme un composé naturel était la carthamine, un pigment rouge naturel provenant du carthame (*Carthamus tinctorius*), une plante tinctoriale utilisée dans les Indes. La carthamine a été utilisée comme colorant dans l'antiquité et dans l'industrie européenne de la teinture de la laine ainsi qu'au Japon pour la fabrication de cosmétiques destinés aux geishas et aux kabuki artistes.
- Stanisław Kostanecki, un chimiste organique polonais qui a travaillé à l'université de Berne, en Suisse, a été le pionnier de la chimie de teintures végétales. En 1893, il a découvert que le dérivé phénolique du benzopyrène est une substance matricielle de chryisine, qu'il a nommé flavonoïde d'après le terme latin flavus. Kostanecki et Josef Tambor ont inventé le terme chalcone première fois.
- En 1925, H. F. Dean et M. Nierenstein ont décrit la relation isomérique impliquant l'ouverture de l'anneau des flavanones pour donner chalcones [8].

I.3. Préparation des chalcones

La réaction de Claisen-Schmidt est la réaction la plus connue en chimie organique. Cette réaction est une procédure simple pour la préparation des chalcones, dans laquelle l'acétophénone et de l'aldéhyde aromatique (dérivé de benzaldéhyde) subissent une condensation en présence d'une catalyse acide ou basique dans un solvant polaire [9]. Bien que le milieu basique soit le plus décrit dans la littérature (**Schéma I.1**) [10].

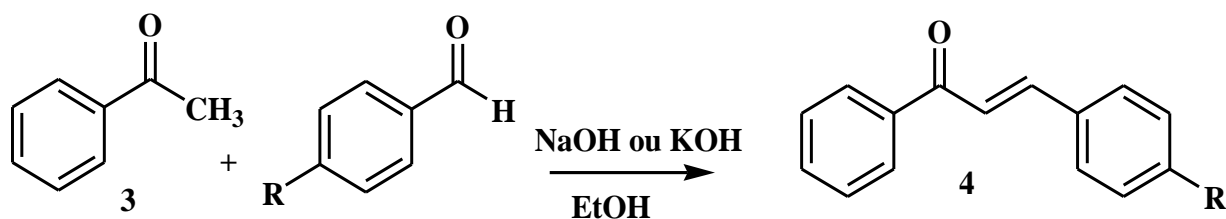


Schéma I.1 : Synthèse de chalcone par réaction de Claisen-Schmidt.

➤ Mécanisme de la réaction

Le proton du groupement méthyle de l'acétophénone **3** est très mobile, ce qui permet à la base (OH⁻) de l'arracher facilement, formant ainsi l'anion **3a**. Ce dernier à son tour attaque le carbone de la fonction carbonyle du benzaldéhyde, puis formation de composé **4** après une déshydratation (Schéma I.2).

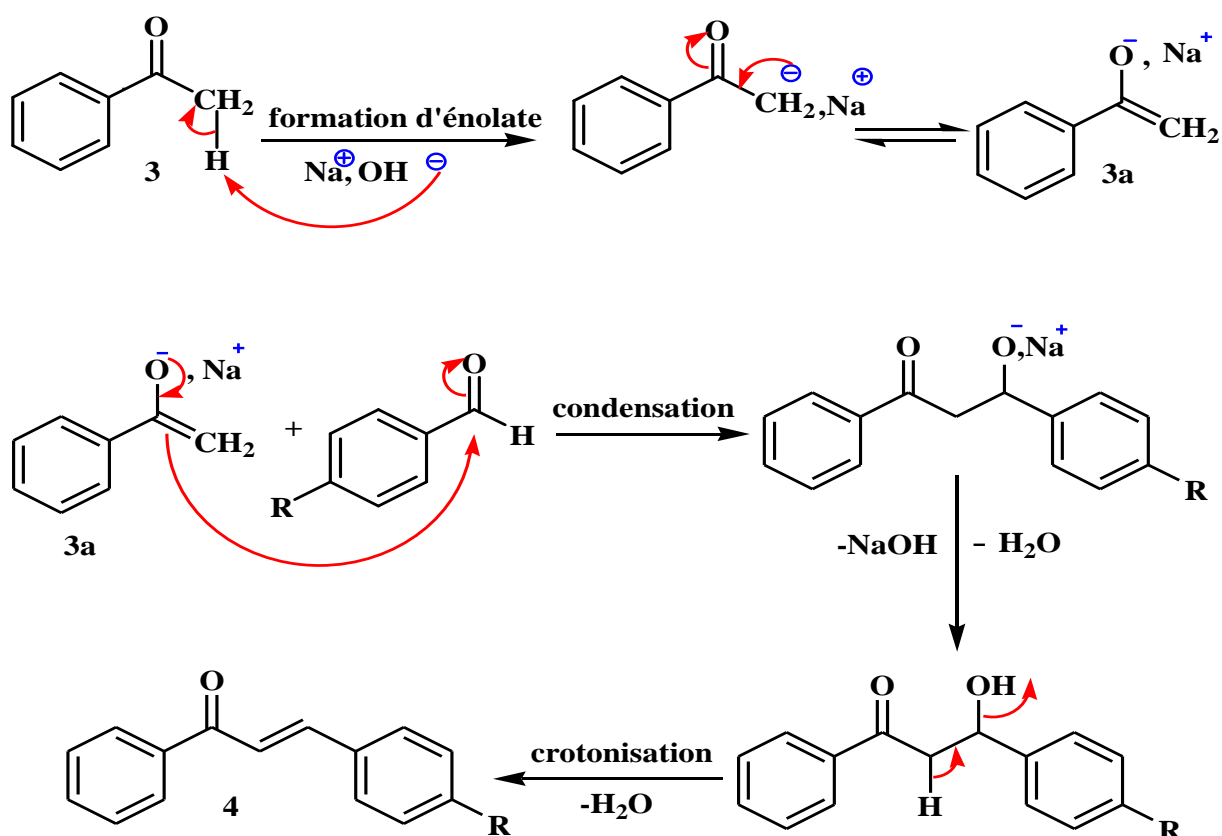


Schéma I.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones.

I.4. Intérêt biologiques des chalcones

Les chalcones sont des composés bioactifs obtenus à partir de sources naturelles ou de procédés synthétiques. Ils sont largement utilisés pour leurs nombreuses propriétés biologiques [11], en raison de :

- Grand nombre d'hydrogènes remplaçables pour produire une variété de dérivés et activités [12].
- La présence de la double liaison et de la fonction carbonyle dans leurs structures [13].
- Leurs structures flexibles et la capacité à interagir avec différents récepteurs [14].

Toutes ces caractéristiques leur offrent une variété d'activités biologiques tel que : antifongique [15], anti-inflammatoire [2], antibactérienne [16], antioxydant [6], anti-Cancer [17], antiviral [18], anti-tuberculose [19], anti-microbienne [20].

Ces propriétés dépendent du nombre et de la position des groupements hydroxyles greffés sur les deux cycles aromatiques ainsi la présence ou non du double liaison et les groupements fixés sur la chaîne aliphatique [13].

➤ Activité antioxydante

Les antioxydants sont les composés qui inhibent le processus d'oxydation. Ces substances peuvent prévenir ou ralentir les dommages causés aux cellules par les radicaux libres [21].

Miranda et ses collaborateurs ont synthétisé une chalcone phénylée **5** qui a montré une bonne activité antioxydante [4].

Isobavachalcone **6** est une chalcone naturelle isolée de la plante *Psoralea corylifolia* en 1968, a montré une activité antioxydante importante [22].

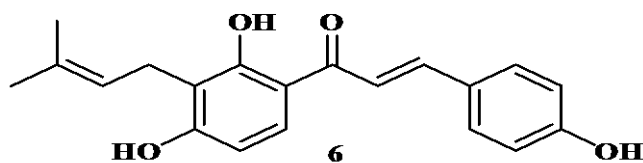
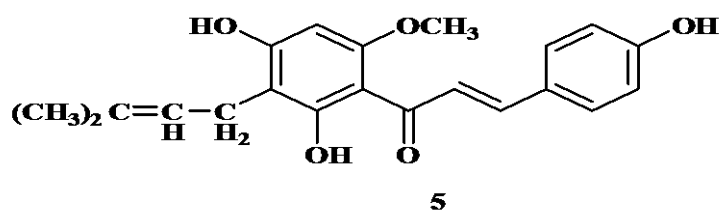


Figure I.3 : Chalcones à activité antioxydante.

➤ **Activité anticancéreuse**

Le cancer est une maladie largement répandue dans le monde, son traitement est un processus compliqué. C'est pour cela que le développement de nouveaux agents anticancéreux, comme les chalcones est important [21].

S. K. Kumar et col. ont montré que les chalcones boroniques **7** possèdent une activité contre le cancer du sein chez la femme dans les cellules Michigan Cancer Foundation -7 (MCF-7), MD Anderson- Metastatic Breast-213 (MDA-MB-231) et MD Anderson-Metastatic Breast-435 (MDA-MB-435) [15].

La 2',4'-dihydroxy-6'-méthoxy-3',5'-diméthylchalcone **8** isolée à partir des bourgeons de *Cleistocalyx operculatus* a été utilisée contre les lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire [23].

La Flavokawain B **9** issue de rhizomes d'*Alpinia pricei* Hayata a montré une activité anticancéreuse dans les cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain (A549) [24].

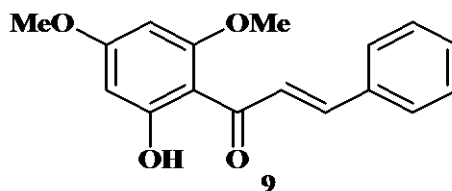
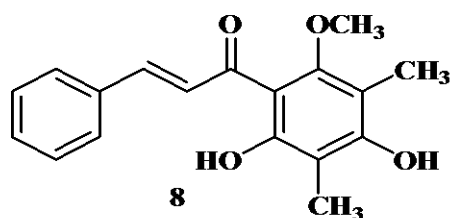
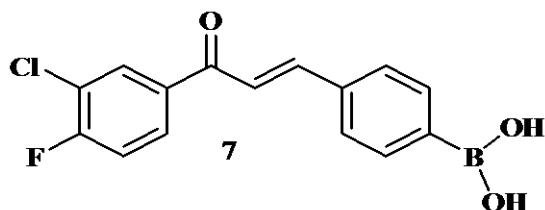
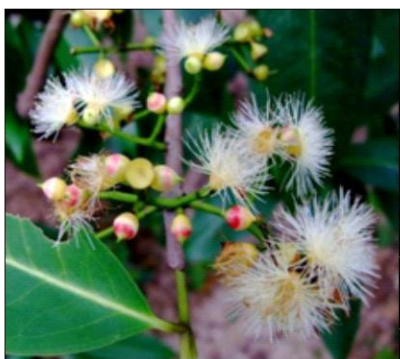


Figure I.4 : Chalcones à activité anticancéreuse.

➤ **Activité anti-inflammatoire**

Dans l'optique de développer des agents anti-inflammatoires puissants ; des dérivés de chalcones 2'',4''-dihydroxy-3''-(γ,γ -diméthylallyl)-3,4- chalcone **10** et Tunicatachalcone **11** ont été isolés des racines de *Pongamia pinnata* (L.) Pierre qui ont montré des effets inhibiteurs significatifs contre la production d'oxyde nitrique (NO) dans les cellules microgliales BV-2[25].

La butein **12** est un anti-inflammatoire qui a été isolé à partir de la *Rhus verniciflua* [26].

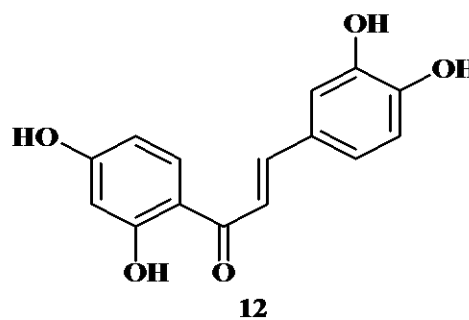
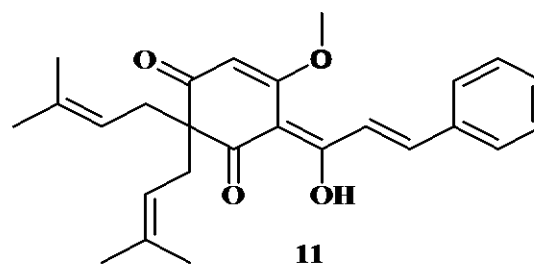
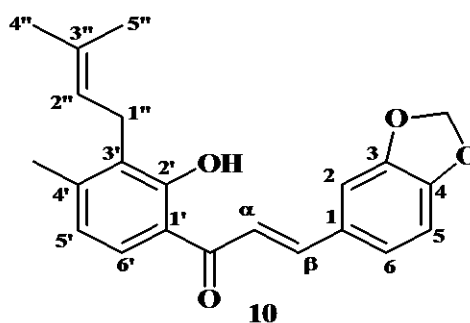


Figure I.5 : Chalcones à activité anti-inflammatoire.

➤ **Activité antimicrobienne**

La licochalcone A **13** isolée de *Glycyrrhiza inflata* a montré de bonne activité contre *Bacillus subtilis* et *Aspergillus niger* ainsi qu'elle est active contre *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus* [27].

Les quinoxalinyal chalcones **14** synthétisés par la condensation de Claisen-Schmidt se sont révélés être de bons agents antimicrobiens contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Candida albicans* [28].

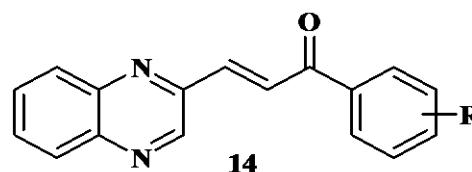
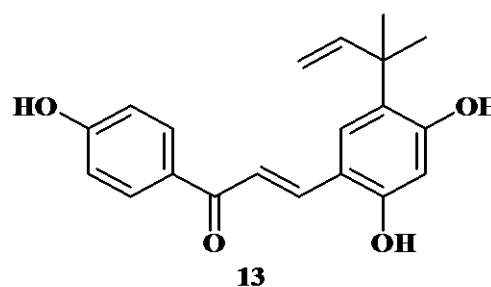
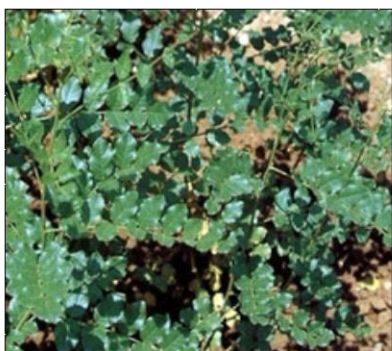


Figure I.6 : Chalcones à activité antimicrobienne.

➤ **Autre activités**

❖ **Activité anti paludique**

Yadav et col. ont synthétisé 27 nouvelles chalcones dont leur activité antipaludique in vitro a été étudiée et comparée avec celle de la licochalcone A (Lic A) présentée dans les racines de réglisse chinoise.

Les chalcones substituées par des méthoxy (-OCH₃) en position 2 et 4 sur le cycle B ont montré une activité plus importante que celles qui portent les mêmes substituants (méthoxy) en positions 3, 4 et 5. Ceci est dû probablement à l'encombrement stérique autour du site actif de l'enzyme protéase de la cystéine [29].

Le composé 1-(4-benzimidazol-1-yl-phényl)-3-(2,4-diméthoxyphényl) propèn-1-one **15** a présenté une meilleure activité antipaludique comparativement à Lic A naturel avec une CI₅₀

respective de 1,1 µg / mL et 1,43µg / mL [29].

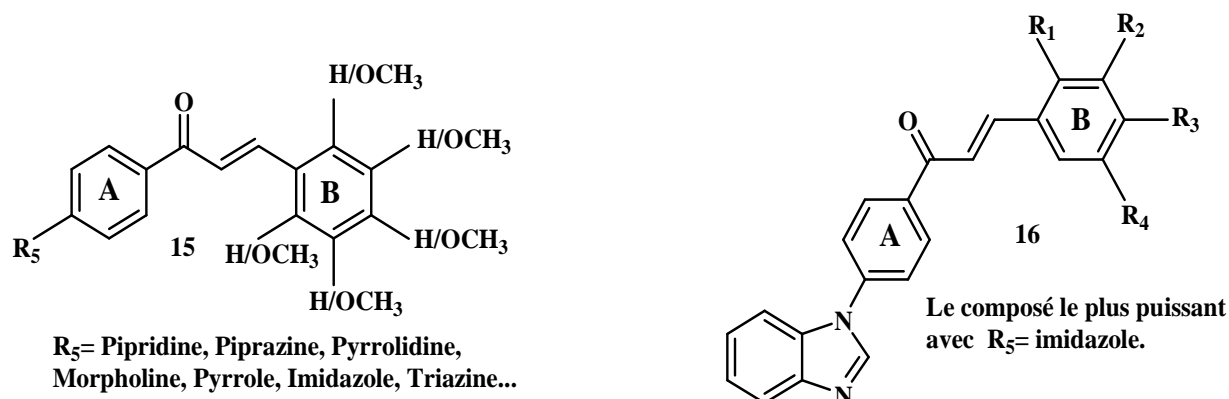
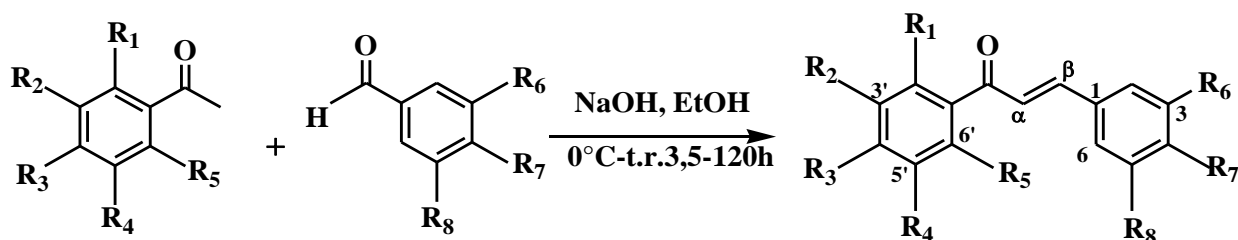


Figure I.7: Chalcones à activité antipaludique.

❖ **Activité antiparasitaire**

Dans le but de développer des agents contre les parasites de l'espèce de *schistosoma*, une série des chalcones a été synthétisée via la condensation de Claisen Schmidt (**Schéma I.3**).



| composés | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 17 a | OH | H | H | H | H | H | MeO | H |
| 17 b | H | H | OH | H | H | H | H | H |
| 17 c | OH | H | H | H | OH | H | H | H |

Schéma I.3 : Chalcones à activité antiparasitaire.

Les essais in vitro ont révélé que les chalcones **17a**, **17b** et **17c** ont été capables de tuer tous les vers adultes à 50 µm, alors qu'à 25 µm, seuls les composés **17a** et **17b** étaient actifs. Le traitement oral (400 mg/kg) avec les chalcones **17a** ou **17b** a entraîné une réduction significative de la charge totale de vers chez les souris. La chalcone **17a** a montré une inhibition significative de l'activité diphosphohydrolase de l'ATP de *Schistosoma Mansoni*, ce qui a été corroboré par des études d'accostage moléculaire [30].

❖ **Activité antidiabétique**

Les chalcones sont des agents importants pour le traitement du diabète. L'isoliquiritigénine **18** et les dérivés de l'échinatine **19** (isolées de *Glycyrrhiza infata*) (**Figure I.8**), ont été signalées comme PTP1B (Protéine Tyrosine Phosphatases 1B) qui jouent un rôle vital dans le traitement du diabète de type II et de l'obésité [31].

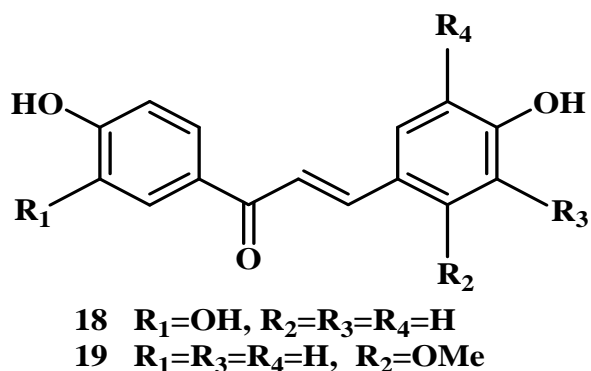


Figure I.8 : Chalcones à activité antidiabétique.

I.5. Quelques chalcones à effet thérapeutique

I.5.1. Chalcones fluorés

Une série de chalcones fluorées **22a-e** a été synthétisée par réaction de Claisen- Schmidt par condensation de 4-fluoro-2-hydroxyacétophénone **20** avec les aldéhydes aromatiques **21**.

L'évaluation de leurs activités antibactériennes contre les souches de bactéries pathogènes à Gram positif (*S. aureus* résistant à la méthicilline, *entérocoques* résistants à la vancomycine, *S. aureus*, *S. pyrogenes*, *S. faecalis*) et à Gram négatif (*E. coli*, *S. typhi*, *C. ulcerans*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) par la méthode de diffusion a été réalisée [32].

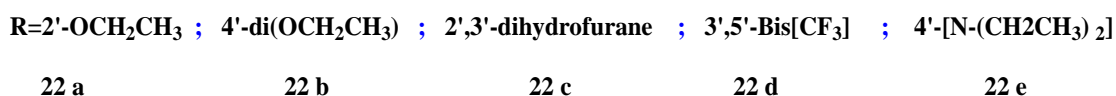
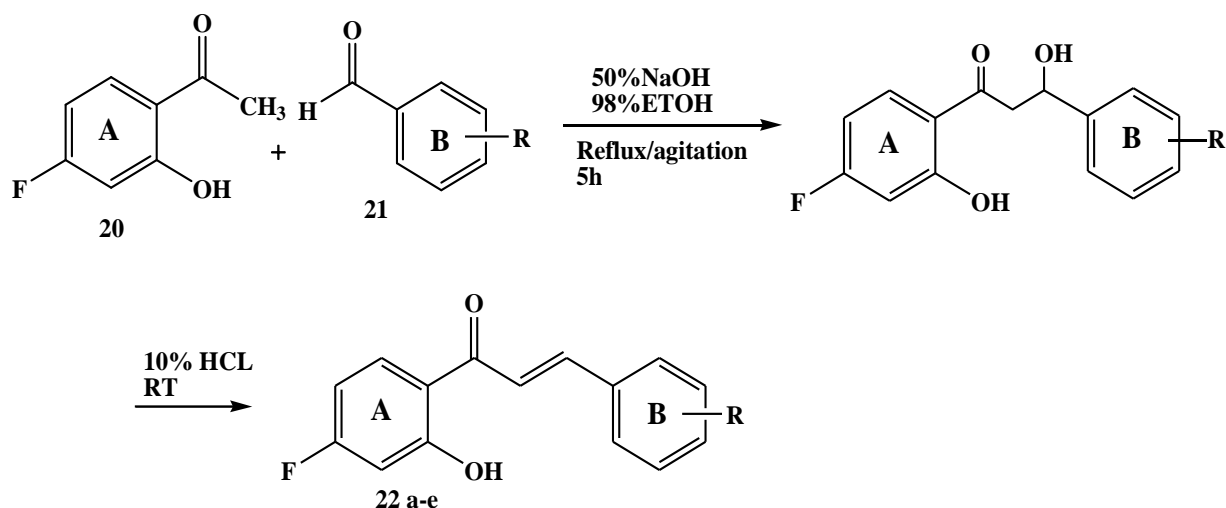


Schéma I.4 : Synthèse des chalcones fluorées à activité antibactérienne.

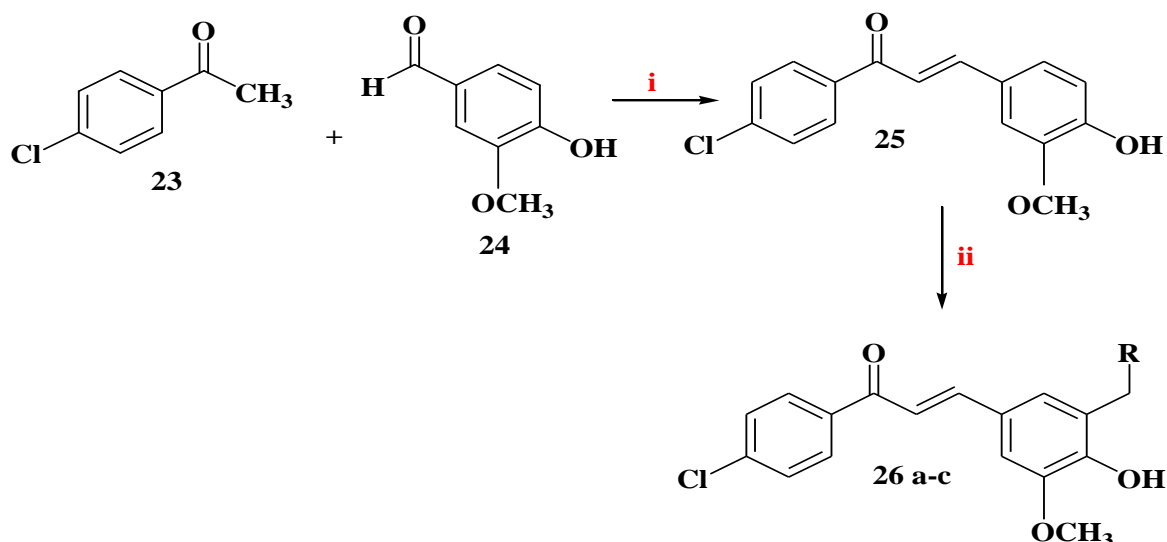
Tous les composés (sauf **22d**) ont montré une activité remarquable contre le SARM [CMI = 25-50 µg/mL] en raison de l'effet inductif attracteur du substituant trifluorométhyle.

Il est avéré que les composés **22a**, **22b** et **22e** sont plus puissants de la série avec des zones d'inhibition allant de 23 à 28 mm et une CMI comprise entre 25 et 50 µg/ml.

Le composé **22e** comportant le substituant 4'-diéthylamino (donneur d'électrons) s'est révélé le plus actif contre les souches de bactéries avec des CMI =50 µg/ml [32].

I.5.2. Chalcones aminés

La synthèse des chalcones **26a-c** a été réalisée par la réaction de Claisen-Schmidt à partir de 4-chloroacétophénone **23** et la vanilline **24**, suivie de la réaction de Mannich pour greffer les groupes d'amines secondaires. Des études antérieures ont montré que l'intégration du noyau vanilline dans un composé entraîne l'augmentation de l'activité antipaludique de ce dernier. Ceci est dû à la présence des substituants hydroxyle (-OH) et méthoxy (-OCH₃) [33].



a: R=Morpholine
b: R=Pipéridine
c: R=Diéthylamine

i: Hydroxyde de sodium (60°C), éthanol, agiter à la température ambiante pendant la nuit;
ii: Amine secondaire (R), formaldéhyde, éthanol, agiter pendant 20heures .

Schéma I.5 : Synthèse des chalcones aminés à activité antipaludique.

Un test d'activité antipaludique in vitro des chalcones **25**, **26a-c** a été effectué contre la souche *P. falciparum* sensible à la chloroquine (Pf3D7). Les résultats ont montré que la chalcone **25** a une CI50 de 25,84 μM , qui est améliorée d'une manière significative pour la chalcone **26c** dont son CI50 est de 1,12 μM .

Les chalcones **26b** et **26a** substituées respectivement par la pipéridine et morpholine ont montré une meilleure activité antipaludique avec IC50 de 0,54 et 0,62 μM , respectivement [33].

CHAPITRE II :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA PREPARATION DE NOUVELLES CHALCONES A EFFET THERAPEUTIQUE

I.1.Introduction

Les chalcones sont des molécules importantes dans le domaine médicinal en raison de la présence d'un groupe réactif céto-éthylénique $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$. La synthèse des chalcones ou leur isolement à partir de sources naturelles sont très étudiés pour le développement de nouveaux médicaments plus efficaces pour le traitement de plusieurs maladies telles que le cancer, les infections parasitaires, la gastrite, les maladies cardiovasculaires... etc.

L'étude bibliographique a montré l'importance des chalcones au tant que remèdes et intermédiaires pour la préparation de nouveaux composés hétérocycliques à intérêt pharmaceutique [17 ,34].

II.2. Synthèses des chalcones

Bien que les chalcones existent à l'état naturel, elles sont aussi disponibles en plus grandes quantités grâce à des méthodes de synthèses.

II.2.1. Biosynthèse

La condensation d'une molécule de p-coumaroyl-CoA **27** avec trois molécules de malonyl-CoA **28**, en présence de l'enzyme chalcone synthase (CHS) conduit à la formation de la chalcone de naringénine **29**[35].

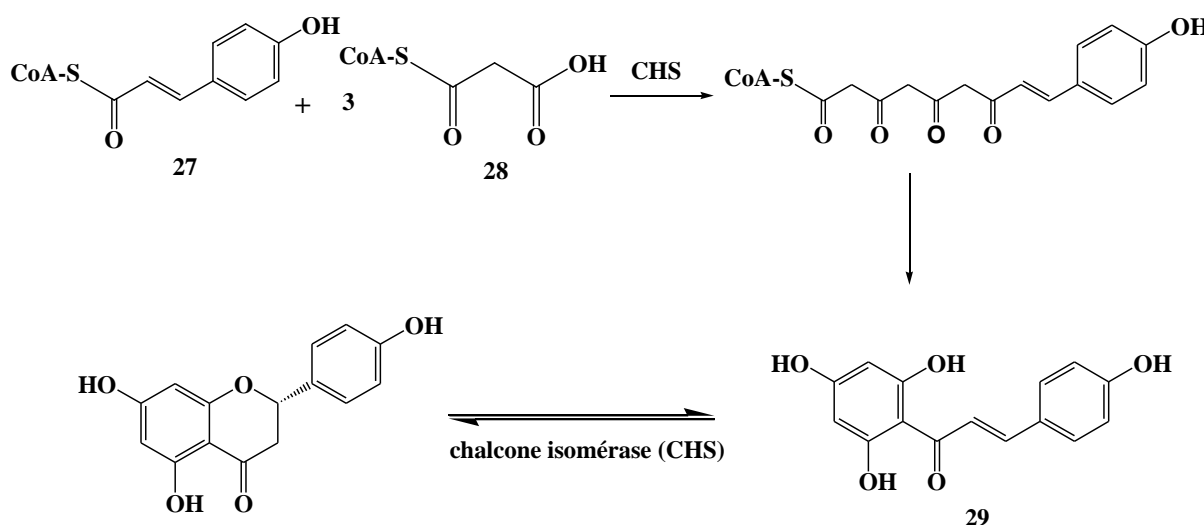


Schéma II.1: Biosynthèse des chalcones.

Une fois synthétisée, la chalcone a trois destinations principales dans le métabolisme des plantes :

- Produire des aurones par l'aureusidines synthase.
- Il peut être converti en naringénine par l'action de la chalcone isomérase.
- Former des conjugués glycosylés, qui sont des pigments de fleurs jaune qui s'accumulent dans les plantes [36].

II.2.2. Synthèses organique des chalcones

Vu la structure chimique simple des chalcones, il existe plusieurs méthodes pour la synthétiser:

II.2.2.1. Condensation de Claisen schmidt

Les chalcones sont formées par condensation de Claisen Schmidt, par condensation d'un dérivé de benzaldéhyde et d'acétophénone en catalyse basique ou acide [6]. Le rendement de cette réaction varie selon les substitutions de l'aldéhyde utilisé (20-90%) [37]. La réaction conventionnelle de Claisen Schmidt est effectuée en phase liquide, mais certaines réactions peuvent avoir lieu en phase solide [6].

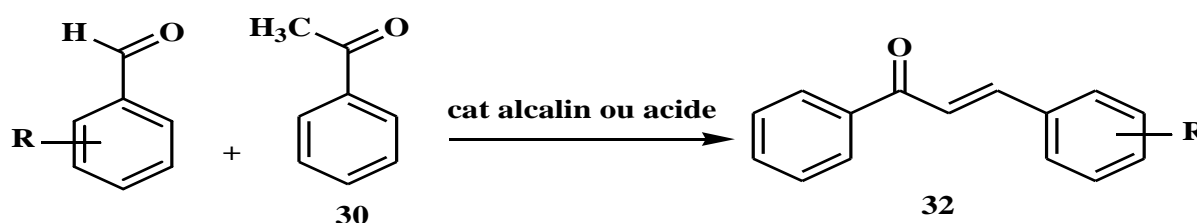


Schéma II.2 : Synthèse du chalcone par condensation claisen-schmidt.

➤ Mécanisme réactionnel en milieu acide

Cette réaction est réalisée en milieu acide, le mécanisme se traduit comme suit :

- Première étape : la fonction carbonyle de l'acétophénone **30** se transforme en énole **31** par protonation.
- Deuxième étape : addition du nucléophile de l'énole **31** sur l'aldéhyde aromatique (benzaldéhyde) pour former β -hydroxycétone (cétol).
- Troisième étape : Crotonisation de cétol formé pour donner une cétone α , β -insaturé (chalcone) **32**.

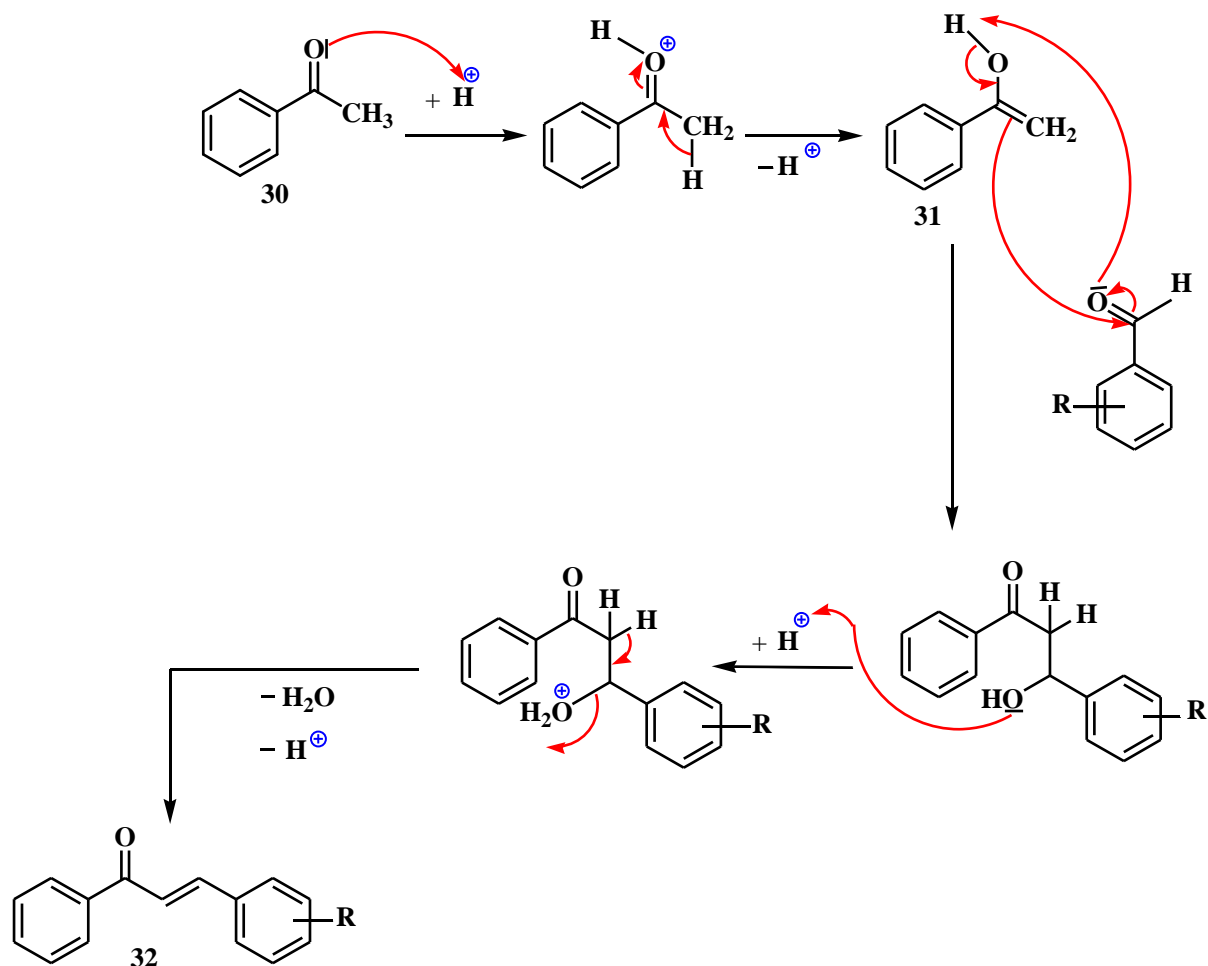


Schéma II.3 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones par condensation de Claisen-Schmidt en milieu acide.

II.2.2.2. Réaction de Wittig

La réaction de Wittig est une réaction entre un aldéhyde ou une cétone avec ylure de triphénylphosphonium **33** pour donner une chalcone **34** et un oxyde de triphénylphosphine [38]. Le rendement de la réaction de Wittig est faible avec les cétones [39]. Cette réaction a été reprise dans d'autres conditions (solvant, utilisations de différents catalyseurs) pour améliorer son rendement [38].

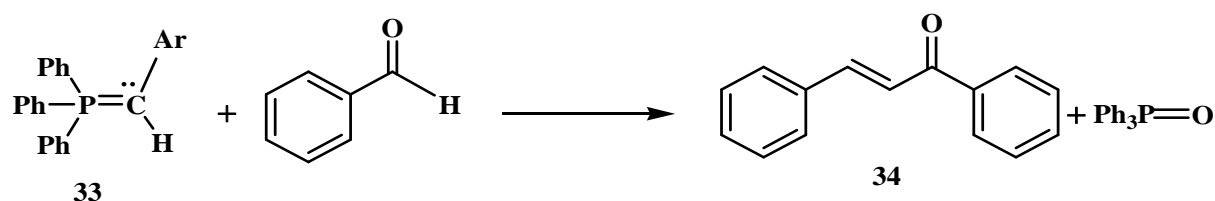


Schéma II.4 : Préparation de chalcone par réaction de Wittig.

II.2.2.3. Réactions de couplages

Plusieurs réactions impliquant la synthèse de chalcones ont été réalisées via des réactions de couplages :

➤ couplage Suzuki-Miyaura

Il s'agit d'une réaction de couplage entre l'acide phénylboronique **35** et le chlorure de cinnamoyl **36** en présence d'un catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le toluène anhydre pour aboutir à une chalcone **37** [40].

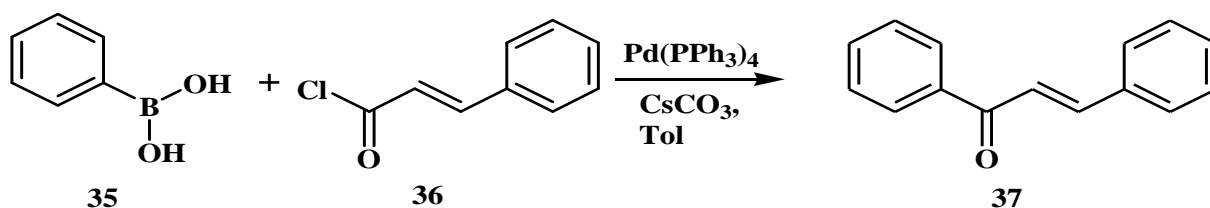


Schéma II.5: Préparation de chalcone par couplage Suzuki-Miyaura.

➤ Réaction de couplage de Heck

Le couplage de Heck est une réaction pallado-catalysée, entre un halogénure d'aryle **38** et le styrène **39** en présence de monoxyde de carbone pour donner une chalcone **40** [41].

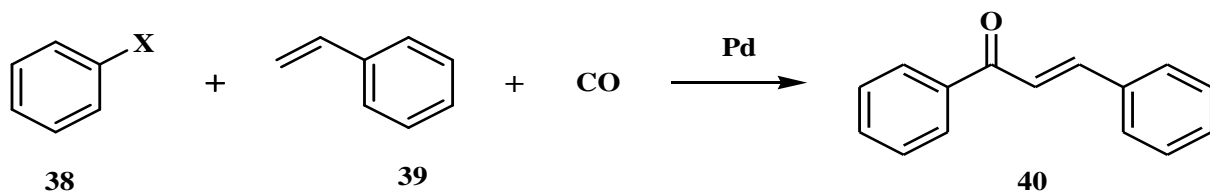


Schéma II.6 : Préparation de chalcone par couplage de Heck.

➤ Couplage de Sonogashira

La réaction de couplage d'isomérisation de Sonogashira se fait sous irradiations micro-ondes. Les chalcones **43** sont préparées en mélangeant une quantité équimolaire de l'halogénure de phényle **41** et l'alcool propargylique **42** utilisant $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur dans l'irradiation et le THF comme solvant [6].

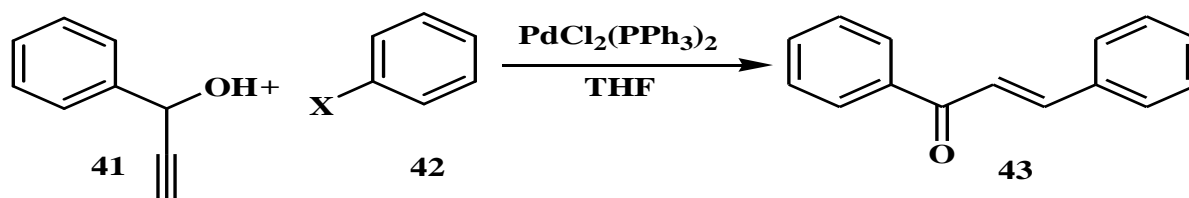


Schéma II.7: Préparation de chalcone par réaction de couplage d'isomérisation de Sonogashira.

II.2.2.4. Réaction de Friedels et Crafts

Les chalcones peuvent également être synthétisées par acylation d'un phénol selon la méthode de Friedels et Crafts. C'est une substitution électrophile sur le 2,4-diméthyl-1,3,5-triolbenzène **45** pour aboutir au 2, 4,6-trihydroxy-3,5-diméthylchalcone **47** [42].

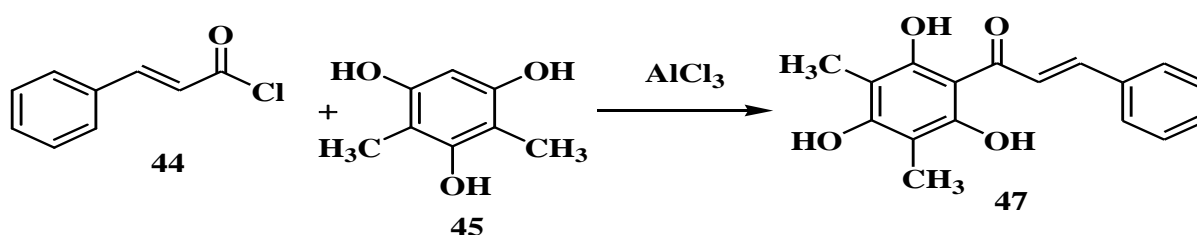


Schéma II.8: Préparation de chalcone par réaction de Friedels et Crafts.

➤ Mécanisme réactionnel de formation des chalcones

Le mécanisme se déroule en 3 étapes :

- Première étape : génération du centre acylium **44a**.
- Deuxième étape : substitution du centre acylium en position ortho de 2,4-diméthyl-1,3,5-triolbenzène **45** suite à l'effet mésomère donneur de l'hydroxyle pour donner l'ion arénium **46**.
- Troisième étape : déprotonation de l'ion arénium **46** par AlCl₄⁻, régénérant le catalyseur AlCl₃, puis en présence de H₂O et de AlCl₃ on obtient le composé 2, 4,6-trihydroxy-3,5-diméthylchalcone **47**.

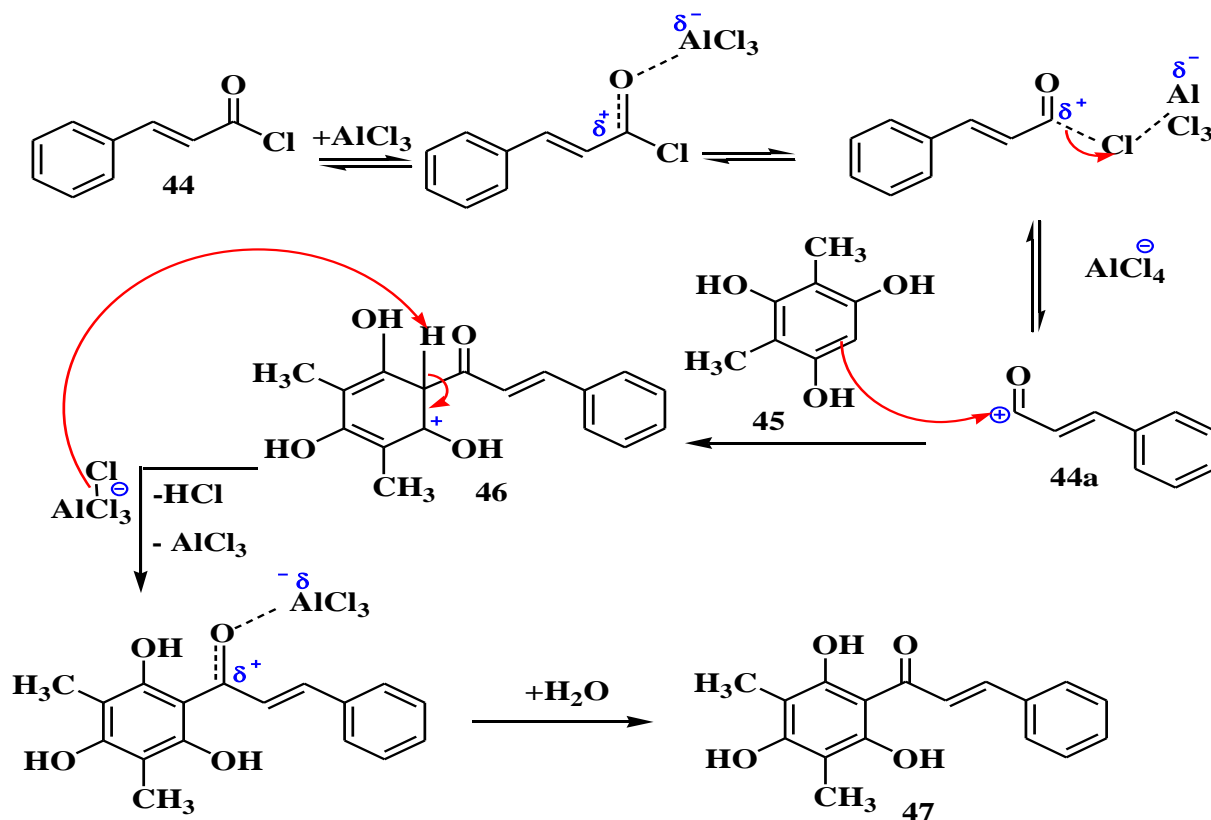


Schéma II.9 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones par réaction de Friedel et Crafts.

II.3. Nouvelles chalcones à effet thérapeutique

Les chalcones ont été associées à de multiples propriétés pharmacologiques, tandis que son utilisation thérapeutique est limitée en raison de sa faible biodisponibilité [43]. Pour tenter de surmonter ce manque, des nouvelles séries de chalcones ont été synthétisées en intégrant des pharmacophores dans leurs structures afin de renforcer et améliorer leurs activités biologiques.

II.3.1. Nouvelles chalcones naturelles

II.3.1.1. Balanochalcone

Il a été montré que l'activité antioxydante est due à la présence de groupements OH ou NH. Plus on augmente le nombre de groupements OH, plus l'activité antioxydante est importante [15]. Une nouvelle chalcone nommée balanochalcone **48** a été isolée de *Balanophora laxiflora* Hemsl du Vietnam sous forme d'une huile jaune dont son activité antioxydante est importante [44].

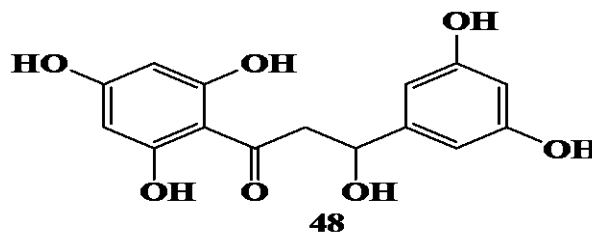
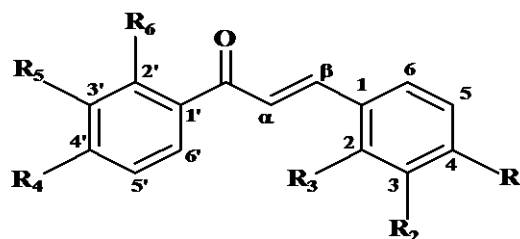


Figure II. 1 : Structure de balanochalcone isolée de *Balanophora laxiflora* Hemsl.

II.3.1.2.Lanceoleins

Sept nouvelles chalcones **49-55**, ont été isolées à partir des fleurs de *Coreopsis lanceolata*. Les structures chimiques de **49-55** ont été déterminés sur la base des données spectroscopiques ; Les composés isolés ont été évalués pour leurs effets inhibiteurs sur la production d'oxyde nitrique générée par le LPS dans les cellules de macrophages et l'activité cytotoxique contre les cellules HCT15 du cancer du colon humain, les résultats ont montré que :

- Toutes ces chalcones ont inhibé la production de l'oxyde de nitrite (NO) induit par le LPS dans les cellules des macrophages RAW264.7.
- Les composés **50** à **55** ont montré une légère activité contre les lignées cellulaires (HCT15) de cancer du colon humain, alors que le composé **49** a montré une cytotoxicité plus élevée avec une valeur de CI50 $35,6 \pm 0,24 \mu\text{M}$ qui peut prévenir le cancer via l'induction de cytotoxicité de l'apoptose cellulaire [45].



- 49:** $R_1=R_2=R_6=\text{OCH}_3$; $R_3=\text{H}$; $R_4=R_5=\text{OH}$
50: $R_1=R_4=\text{OH}$; $R_2=R_3=\text{H}$; $R_5=\text{OCH}_3$; $R_6=\text{glc}$
51: $R_1=R_2=R_4=R_5=\text{OH}$; $R_3=\text{H}$; $R_6=\text{glc}$
52: $R_1=R_4=R_5=\text{OH}$; $R_2=\text{OCH}_3$; $R_3=\text{H}$; $R_6=\text{glc}$
53: $R_1=R_2=R_4=\text{OH}$; $R_3=\text{H}$; $R_5=\text{OCH}_3$; $R_6=\text{glc}$
54: $R_1=R_5=\text{OCH}_3$; $R_2=R_4=\text{OH}$; $R_3=\text{H}$; $R_6=\text{glc}$
55: $R_1=R_5=\text{OCH}_3$; $R_2=R_4=\text{OH}$; $R_3=\text{H}$; $R_6=6\text{-rha-glc}$

Rha: $\alpha\text{-L-rhamnopyranosyl}$; **glc:** $\beta\text{-D-glucopyranosyl}$;

6-rha-glc: $\text{O-}\alpha\text{-L-rhamnopyranosyl}(1 \rightarrow 6)\text{-O-}\beta\text{-D-glucopyranosyl}$.

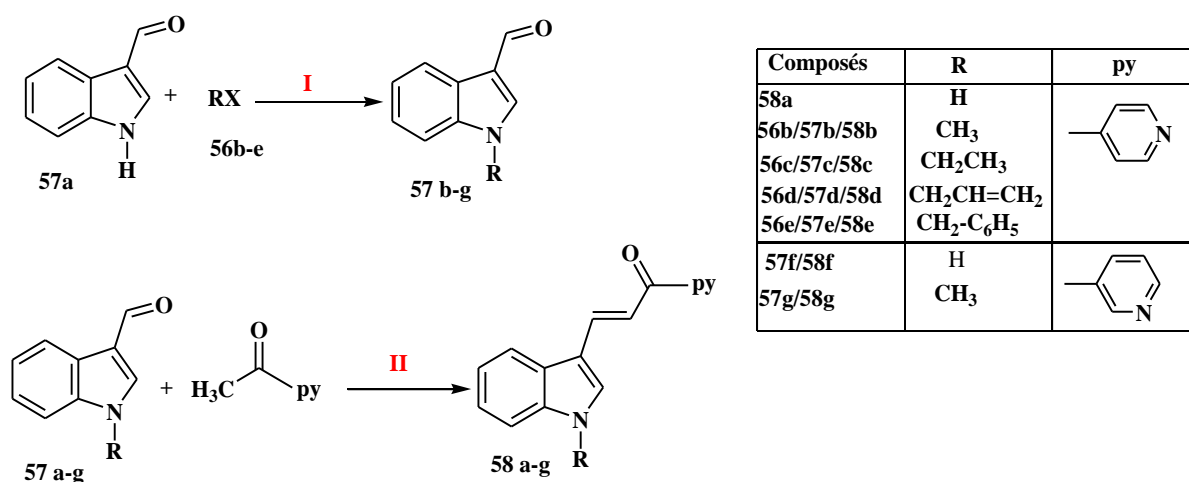
Figure II.2 : Nouvelles chalcones isolée des fleurs de *Coreopsis lanceolata*.

II.3.2. Nouvelles chalcones synthétiques

II.3.2.1. Nouvelles 3-indolyl-1-pyridyl-2-propénones

Des chalcones à base d'indole ont montré une activité cytotoxique intéressante pour cela une série de sept 3-indolyl-1-pyridyl-2-propénones a été synthétisée par condensation de Claisen-Schmidt avec des rendements de 68,8- 91,8%.

Ces composés sont obtenus par action d'un équivalent de l'indol-3-carboxaldéhydes **57a-g** sur un 1,5 équivalent d'acétylpyridine dans le méthanol anhydre en présence de pipéridine, ce qui conduit aux 3-indolyl-1-pyridyl-2-propénones **58a-g** [46].



I: K₂CO₃ anhydre, N,N-diméthylformamide, t.r.1h et ensuite reflux 16-24h.

II: Pipéridine, méthanol sec, reflux 20-26h.

Schéma II.10 : Synthèse des 3-indolyl-1-pyridyl-2-propénones **58a-g** à activité anticancéreuse.

La cytotoxicité des chalcones **58a-g** synthétisées a été testée, en utilisant la doxorubicine comme contrôle positif, dans un panel de neuf lignées de cellules cancéreuses humaines comprenant des phénotypes sensibles et résistants aux médicaments, ainsi que dans des hépatocytes AML12 normaux.

Les composés **58c**, **58d** et **58g** ont montré des concentrations inhibitrices maximale (CI50) inférieures à 100 µM sur toutes les lignées de cellules cancéreuses testées ce qui pourrait s'expliquer par l'augmentation du caractère lipophile de ces molécules en raison de la substitution de l'atome d'hydrogène du cycle indole par les groupes éthyle, allyle et méthyle, tandis que d'autres composés ont présenté des activités sélectives. Ces composés sont des agents cytotoxiques potentiels qui pourraient être utilisés ou explorés d'avantage pour développer de nouveaux médicaments pour lutter contre les cancers sensibles et résistants aux médicaments [46].

II.3.2.2. Nouvelles chalcones dérivés d'indole et de naphthalène

Les molécules contenant plus d'un pharmacophore se sont révélés utiles pour le traitement du cancer [47,48]. Par conséquent il s'est rapporté pour la première fois la synthèse d'une nouvelle famille de chalcone contenant à la fois des fragments d'indole et de naphthalène [49]. La condensation Claisen Schmidt du composé **59** avec des aldéhydes indoliques en milieu alcalin dans le méthanol conduit aux chalcones **60a-d** avec des rendements modérés. La *N*-alkylation de ces dernières donne naissance à des nouvelles chalcones **61a-n** [49].

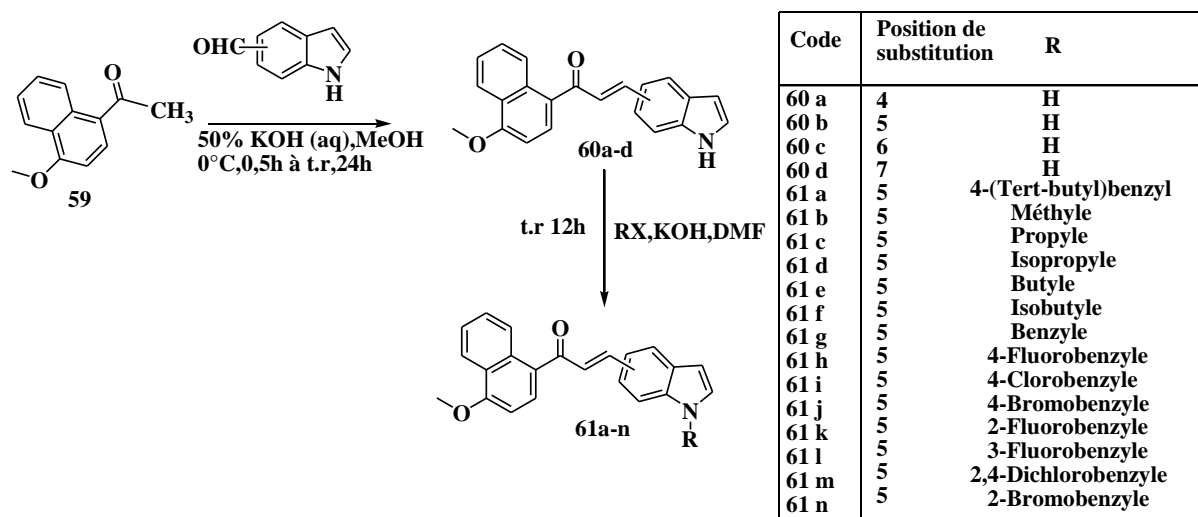


Schéma II.11: Synthèse de nouveaux chalcones dérivés d'indole et de naphthalène.

L'activité anticancéreuse *in vitro* des nouvelles chalcones synthétisées a été vérifiée par le test de transformation morphologique (MTT) contre les lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire humain (HepG2), de carcinome du colon humain (HCT116) et d'adénocarcinome du sein humain (MCF-7). Le cisplatine a été utilisé comme témoin positif.

Les résultats ont montré que les composés **60a**, **60b**, **60c** et **61b** présents une activité importante contre les lignées cellulaires cancéreuses testées. Le composé **61b** a montré la meilleure activité cytotoxique contre l'HepG2, l'HCT116 et le MCF-7 avec des valeurs de CI50 de 0,65, 1,13 et 0,82 μ M respectivement. L'étude du mécanisme a démontré que le composé **61b** pouvait arrêter la progression du cycle cellulaire et inhiber la polymérisation de la tubuline avec une valeur CI50 de 3,9 μ M grâce à la liaison cation- π et L'hydrogène avec le site de liaison colchicine de la tubuline. En outre, l'analyse par cytométrie de flux a indiqué que ce dernier est capable de bloquer les cellules cancéreuses en phase G2/M [49].

II.3.2.3. Nouvelles chalcones à base de bis-1, 2,3-triazole

Le 1, 2,3-triazole est un hétérocycle pharmacophore important. Il a fait l'objet de plusieurs recherches en raison de son potentiel polyvalent d'interaction avec divers cibles biologiques [50,51]. Pour cela Sunitha et col. ont synthétisé une nouvelles série de chalcones à base de bis-1, 2,3-triazole **62a-62l** selon la réaction suivante :

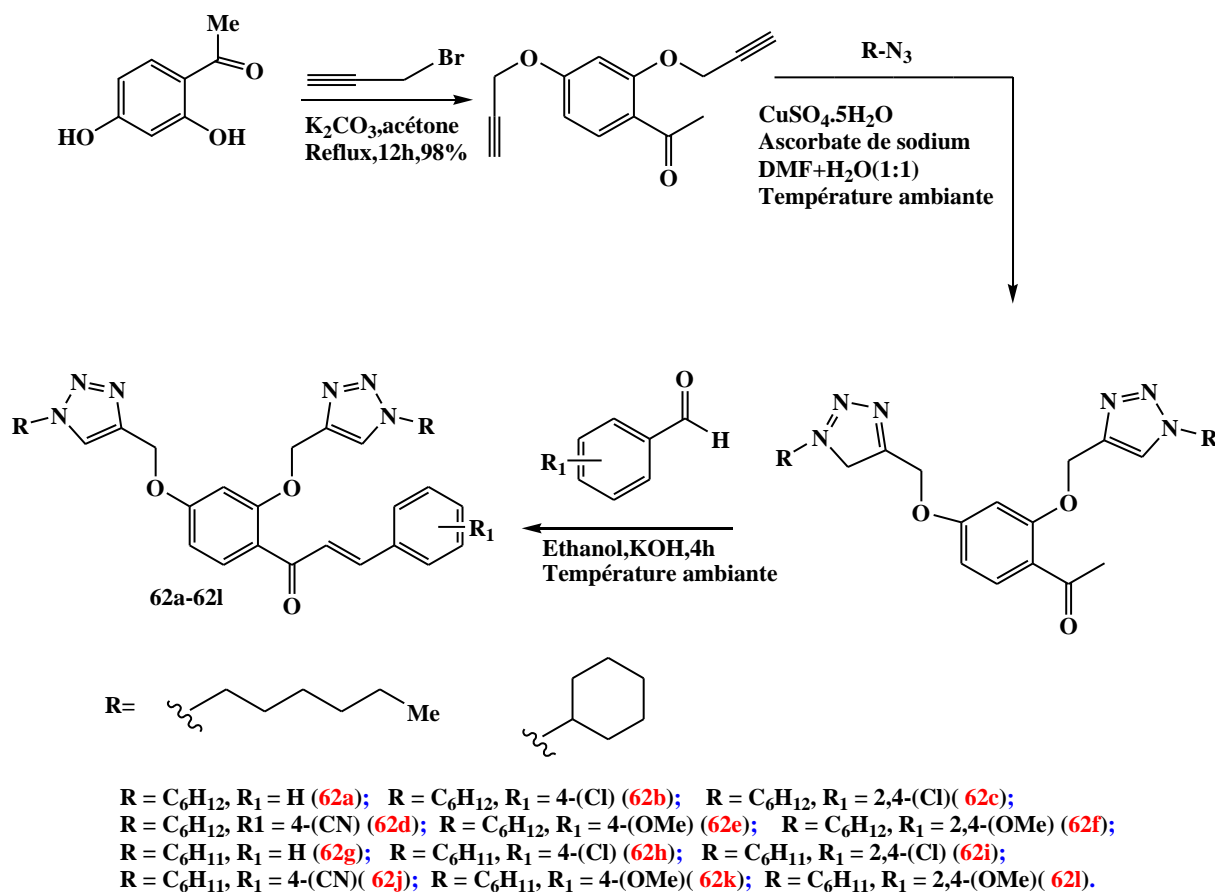


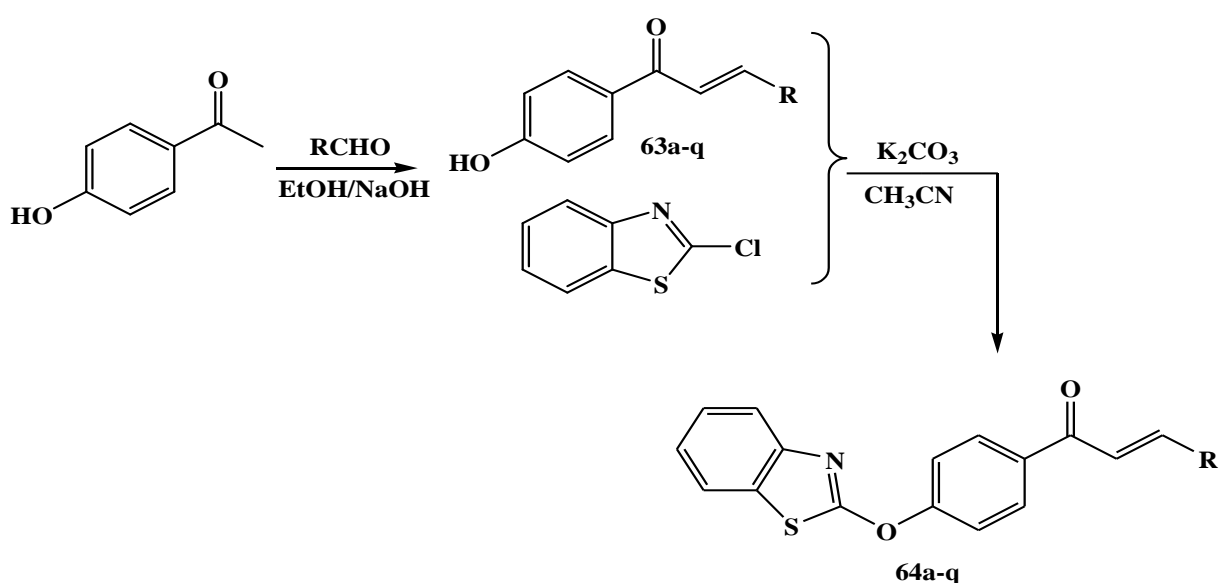
Schéma II .12 : Synthèse de chalcones à base de bis-1, 2,3-triazole.

Tous ces composés ont été examinés pour leurs activités antibactériennes contre les bactéries à GRAM positif et GRAM négatif ainsi que l'activité antifongique.

Les données accumulées ont indiqué que la présence du groupe donneur d'électrons forts (-OMe) aux positions ortho et para du noyau phényle de la chalcone pourrait renforcer l'activité antifongique. Selon les résultats obtenus l'activité antifongique la plus élevée a été remarquée avec les composés **62c**, **62e**, **62f**, **62i**, **62k** et **62l** en utilisant la nystatine comme le médicament standard [52].

II .3.2.4.Nouvelles chalcones dérivé de benzothiazole

L'infection des cultures par des maladies microbiennes en particulier celles causées par les bactéries pathogènes *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae* (*Xoo*), *Ralstonia solanacearum* (*Rs*), et *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri* (*Xac*) tel que brûlure bactérienne de riz, flétrissement bactérien de la tomate, chancre des agrumes ...ect[53,54], est devenue un problème majeur dans la production agricole et pour la santé humaine [55], pour éliminer ce problème, une série de nouveaux chalcone contenant de benzothiazole **64a-q** a été synthétisée par étherification entre le 2-chlorobenzothiazole et l'intermédiaire **63a-q** utilisant le carbonate de potassium comme catalyseur et acétonitrile comme solvant **Schéma II.13** [56].



64a:R=pyridine-2-yl; **64b:**R=4-ClPh; **64c:**R=Pyridine-4-yl; **64d:**R=4-MePh; **64e:**R=3-MePh
64f:R=4-PrPh; **64g:**R=Ph; **64h:**R=2,4-di-OMePh; **64i:**R=Thiophène-2-yl; **64j:**R=2-OMePh;
64k:R=4-OMePh; **64l:**R=Furane-2-yl; **64m:**R=3-NO₂Ph; **64n:**R=4-NO₂Ph;
64o:R=1-Br-2-Naphtalène; **64p:**R=4-CF₃Ph; **64q:**R=3,4-di-MePh.

Schéma II .13 : Synthèse de nouvelles chalcones dérivées de benzothiazole à activité antibactérienne.

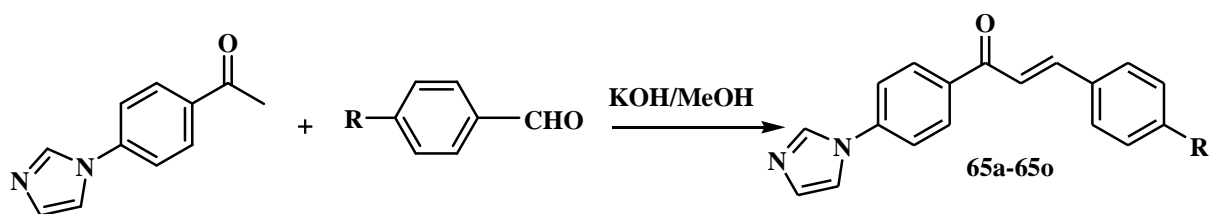
L'activité antibactérienne des composés **64a-q** contre *Xoo*, *Rs*, et *Xac* a été déterminée par la méthode de turbidité. L'agent antibactérien commercial bismertiazol été utilisé comme contrôle positif. Les résultats ont montré que:

- Lorsque R a été remplacé par un (4-ClPh et 4-CF₃Ph), les composés correspondants **64b**, **64p** ont montré une activité antibactérienne remarquable contre le *Xac*, avec des valeurs de CE50 de 35,59 et 42,56 µg/cm³, respectivement, qui dépassaient celle du bismertiazol (54,58 µg/cm³).

- Les composés **64h** et **64q** contenant deux groupes d'électrons (2,4-di-OMePh, 3,4-di-MePh) présentaient une activité antibactérienne contre *Xoo* avec des valeurs de CE50 de 65,48 et 66,74 µg/cm³, respectivement, qui étaient meilleures que celles de l'agent antibactérien (72,75 µg/cm³). Parallèlement, Le composé **64h** contre *Rs* avec une valeur CE50 de 64,64 µg/cm³, qui était supérieure à celle du bismertiazol (97,18µg/cm³).
- Fragments de pyridine portée par les composés **64a** et **64c** possédaient une activité antibactérienne efficace contre *Xoo* avec des valeurs CE50 de 50,37 et 52,40 µg/cm³, respectivement. L'activité contre *Xac* a donné des valeurs CE50 de 54,24 et 50,97 µg/cm³, respectivement. L'activité contre *Rs* a conduit à des valeurs CE50 de 88,70 et 36,49 µg/cm³, respectivement, qui étaient meilleures que celles du bismertiazol (72,75, 54,58 et 97,18 µg/cm³, respectivement).
- Le composé **64l** contenait une fraction furanique a présenté une activité antibactérienne contre le *Xac*, avec une valeur CE50 de 13,42 µg/cm³, qui a largement dépassé celle de bismertiazol (54,58 µg/cm³) [56].

II.3.2.5. Nouveaux dérivés de l'imidazole-chalcone

Les imidazoles, le premier groupe développé dans les antifongiques azolés qui sont très efficace et bien toléré pour la plupart des bactéries [57, 58] de plus le bon profil des chalcones comme agent antifongique, c'est pourquoi une série de nouveaux dérivés d'imidazole-chalcone **65a-65o** ont été synthétisés par la condensation de claisen Schmidt de 4'-(imidazol-1-yl) acétophénone et Benzaldéhydes 4-substitués (schéma II.14)[59].



65a: R=4-méthylphénoxy; **65b:** R=4-méthylphénylthio; **65c:** R=4-méthoxyphénoxy;
65d: R=4-méthoxyphénylthio; **65e:** R=pyrrolidinyl; **65f:** R= morpholinyl;
65g: R=pipéridinyl; **65h:** R=3-méthylpipéridinyl; **65i:** R=4-méthylpipéridinyl;
65j: R=3,5-diméthylpipéridinyl; **65k:** R=4-benzylpipéridinyl; **65l:** R=4-méthylpipérazinyl;
65m: R=4-éthylpipérazinyl; **65n:** R=4-(2-diméthylaminoéthyl)pipérazinyl;
65o: R=4-(3-diméthylaminopropyl)pipérazinyl.

Schéma II.14 : Synthèse des dérivés d'imidazole-chalcone à activité antifongique.

Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antifongique contre *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. glabrata*. Kétoconazole et le fluconazole ont été utilisés comme médicament standard.

Les composés **65a-65d** avec les groupes phénoxy et phénylthio au niveau de l'anneau B se sont révélés être les plus puissants agents antifongiques contre les souches de candida avec des CMI₅₀ (0,78-3,125 µg/ml), bien que le composé **65c** a indiqué une activité antifongique similaire à celle du kétoconazole et du fluconazole contre tous les Candida et a été évaluée comme le dérivé le plus actif de la série[59].

II.4. Utilisation des chalcones comme intermédiaire dans la synthèse des hétérocycles à effet thérapeutique

La grande diversité des voies de synthèse des chalcones permet d'obtenir aisément un large éventail de ces molécules [60]. grâce à la réactivité du motif carbonyle α-β insaturé, les chalcones permettent de synthétiser des composés hétérocycliques ayant un potentiel thérapeutique [12].

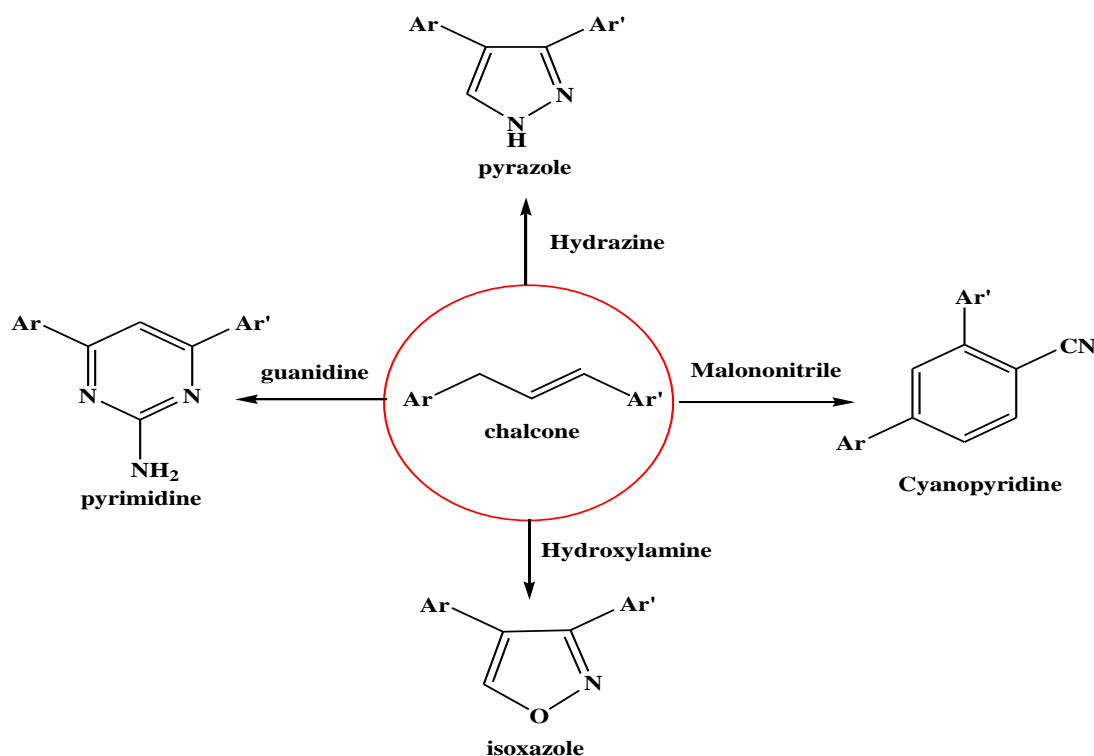
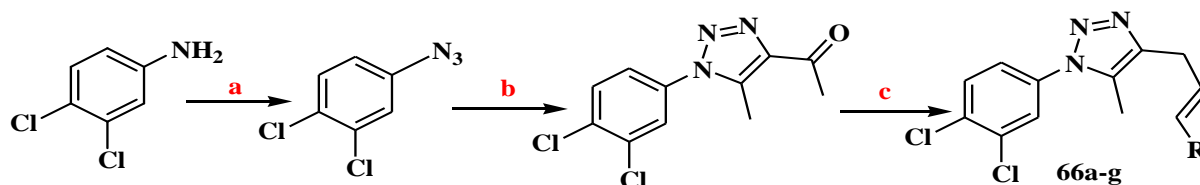


Schéma II.15 : Différents hétérocycles synthétisés à partir d'une chalcone.

Une synthèse d'une nouvelle série de chalcone **66 a-g** contenant du triazole a été réalisée selon une séquence de réaction de plusieurs étapes. L'activité antibactérienne contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherchia coli*, *Staphylococcus aureuse* et *Bacillus subtilis* a été examinée.

Le résultat préliminaire a révélé que la chalcone **66f** présentait une activité antibactérienne prometteuse.

La chalcone **66f** à été utilisée comme matière première pour préparer de nouveaux hétérocycles à savoir : isoxazoline **67a**, pyrimidines **68a**, **69a-b**, pyrazoles **70a-c** et cyanopyridine **71a** [61].



a: HCl dil, HNO₂, <10°C, NaN₃; **b:** Acétylacétone, C₂H₅OH, 70°C; **c:** R-CHO, C₂H₅OH.

66a: R=3,4-OCH₃; **66b:** R=3-NO₂; **66c:** R=4-Cl; **66d:** R=4-OCH₃;
66e: R=furfural; **66f:** R=4-F; **66g:** R=4-OH.

Schéma II.16 : Etapes de synthèse de la nouvelle chalcone **66a-g**.

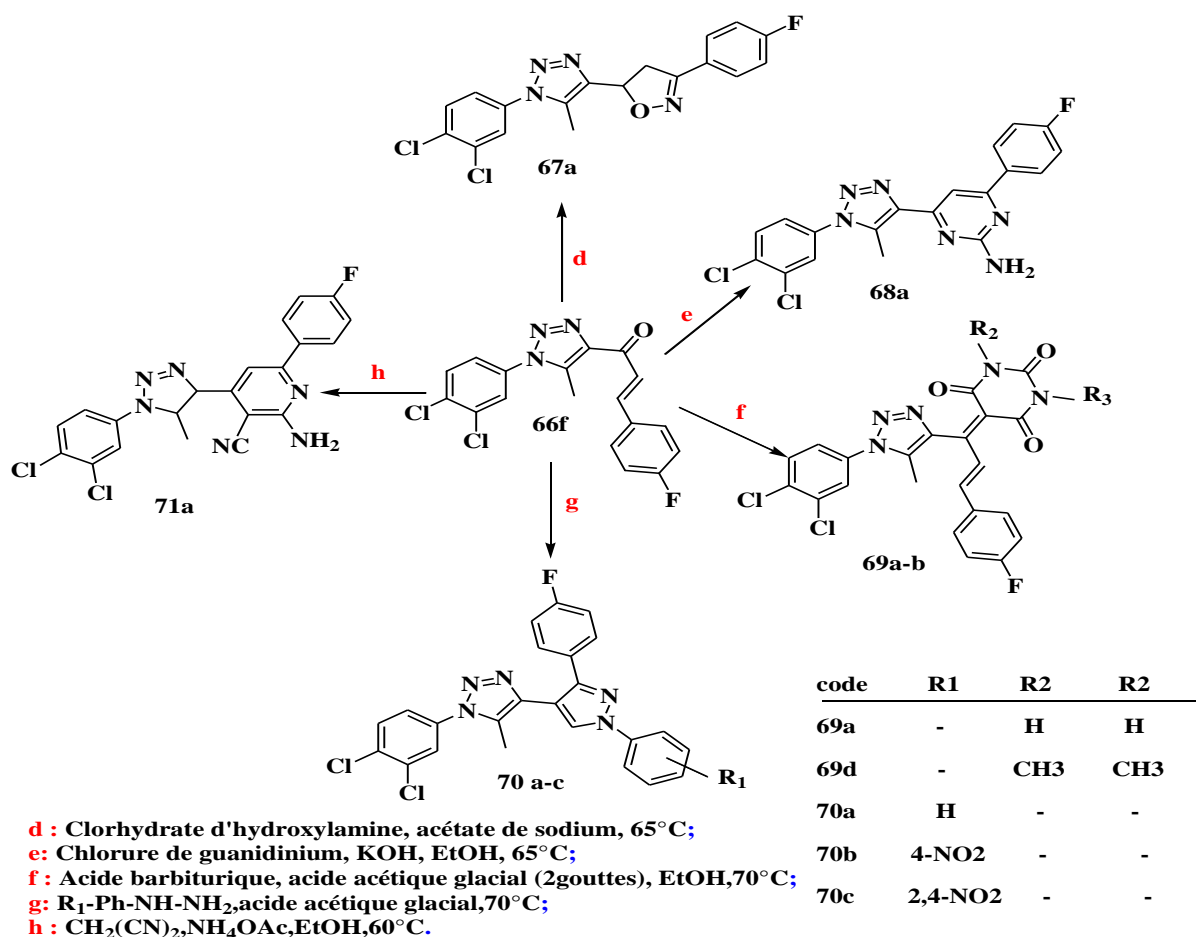


Schéma II.17: Synthèse des hétérocycles **67a**, **68a**, **69a-b**, **70a-c**, **71a** à partir de la chalcone **66f**.

Tous les nouveaux hétérocycliques synthétisés **67a**, **68a**, **69a-b**, **70a-c**, **71a** ont été testés pour leurs activités antibactériennes contre les souches bactériennes *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), *Escherchia coli* (*Ec*), *Staphylococcus aureus*(*Sa*) et *Bacillus subtilis* (*Bs*). Leurs activités antioxydantes ont été aussi évaluées par la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).

Les résultats ont montré que :

- Tous les composés (sauf **67a**, **69b** et **70a**) étaient efficaces contre toutes les souches bactériennes tandis que le **70 b** (pyrazole nitro-substitué) s'avère être le meilleur avec 83,92 ; 63,85 ; 76,63 et 92,46% contre *Pa*, *Ec*, *Sa* et *Bs*. Respectivement [59].
- Les composés **68a** et **71a** ont une bonne activité antioxydante avec une CI 50 de 59,07 et 64,68 µg /mL respectivement. Alors que le **69a** et **70a** présentaient une capacité de piégeage élevée. D'après ces résultats obtenus nous pouvons conclure que la capacité de piégeage de DPPH peut être liée à la nature du substituant porté par la chalcone. Les composés substitués par un groupe hydroxy phénolique ont un pouvoir plus élevé pour piéger les radicaux libres [61].

II.4.1.Synthèse de nouvelles pyrimidines fusionnées au 5-benzofuranyle à partir de chalcone portant la fraction benzofurane

Les pyrimidines et ses dérivés sont des hétérocycles très connus en raison de leur potentiel pharmacologique [62]. Pour cela une nouvelle chalcone **74** portant la fraction benzofurane en position 1 à été synthétisée par condensation du 2-acétylbenzofurane **72** avec du 4-pipéridinylbenzaldéhyde **73** (Schéma II.18).

la chalcone **74** a été utilisée comme un modèle diélectrophile appliqué pour réagir avec certains nucléophiles dans des conditions de réaction de Michael et a donné naissance à une nouvelle série de pyrimidines fusionnées telles que les pyrazolo[1,5-a]pyrimidines **75a-e**, [1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidine **76**, pyrimido[1,2-a]benzimidazole **77**, et la synthèse des pyrido[2,3-d]pyrimidinones **78a** et **b** (Figure II .3)[63].

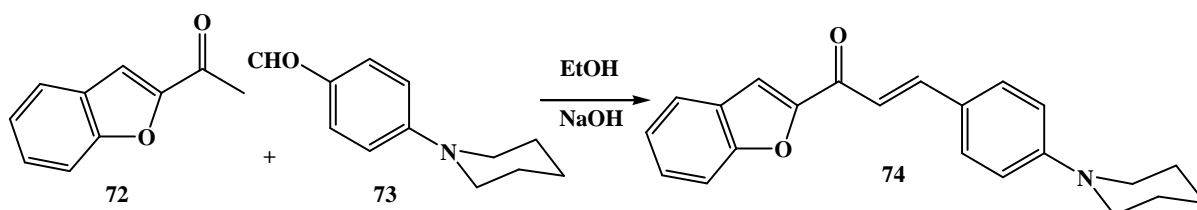


Schéma II.18 : Synthèse de chalcone dérivé de benzofurane.

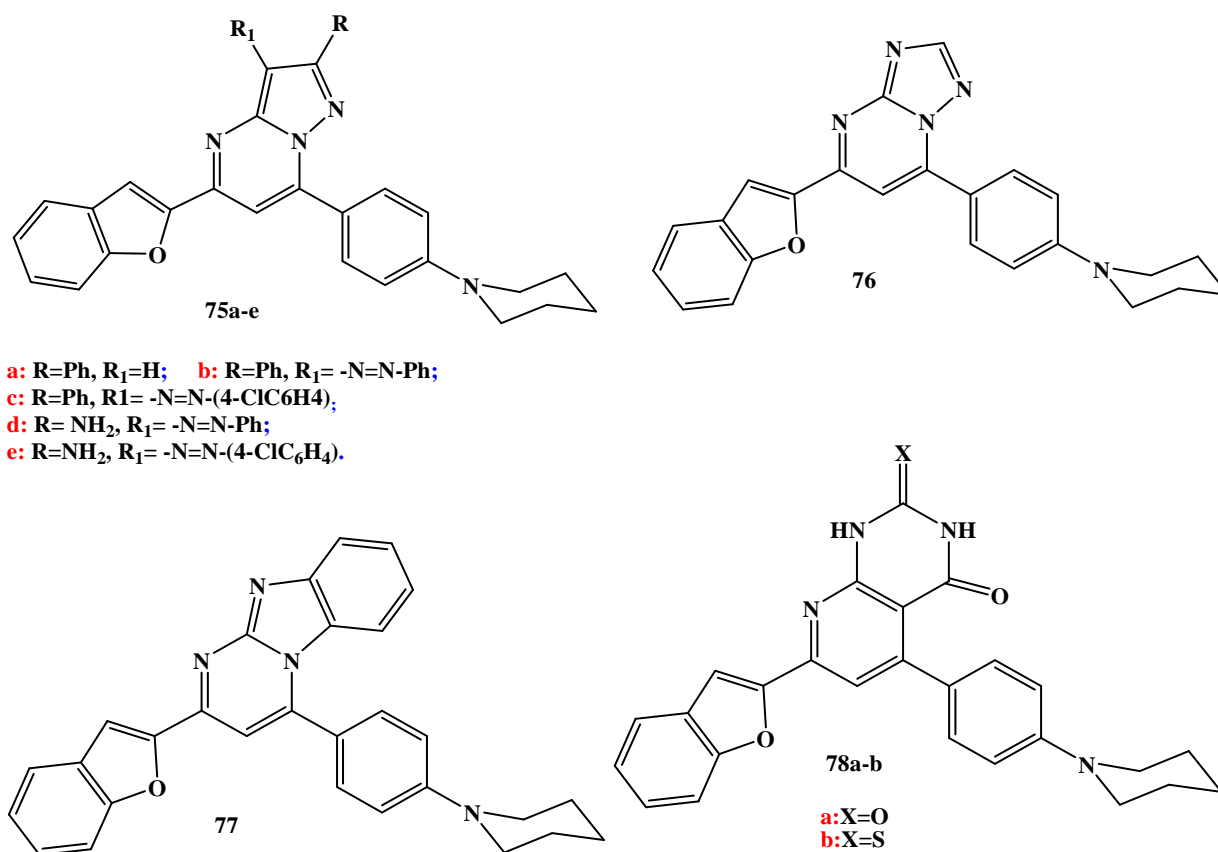


Figure II. 3: Synthèse des pyrimidines et pyrimidinones à partir des chalcones.

Tous les nouveaux composés synthétisés ont été évalués pour leurs activités anti-inflammatoires contre l'œdème de la patte arrière de rat induit par la carraghénane. L'ibuprofène utilisé comme médicament de référence. En outre, leurs activités antimicrobiennes ont été examinées contre une bactérie à Gram positif, deux bactéries à Gram négatif et trois levures. La ciprofloxacine et la nystatine ont été respectivement utilisées comme norme des références antibactériennes et antifongiques.

Les résultats ont montré que :

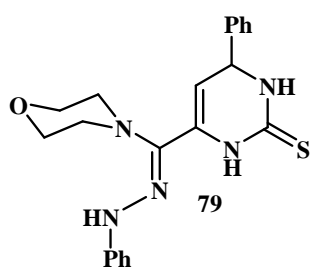
- Tous les composés réduire significativement de l'œdème de la patte de rat où les composés **75d**, **e** et **78b** ont montré une puissance maximale [63].
- La plupart des composés testés ont une puissance antifongique significative supérieure à la puissance antibactérienne. Le composé **75d** s'est avéré avoir l'activité la plus puissante, similaire à celle du médicament antifongique nystatine contre le *Fusarium oxysporium*.

- Tous les composés à l'exception du **75a**, ont présenté une bonne activité bactéricide contre *Staphylococcus aureus*. *Escherichia coli* a été hautement sensible aux normes **75a** et **78a**, tandis que les normes **75b** et **d** a indiqué une grande puissance contre *Pseudomonas aeruginosa* [63].

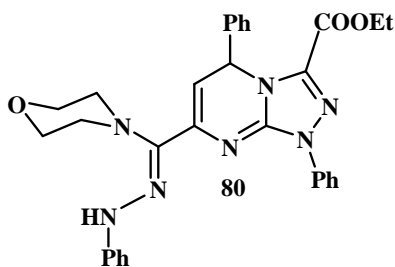
II.4.2. Synthèse de nouveaux azoles et azolopyrimidines à partir des chalcones

Dans le but de synthèse de composés hétérocycliques bioactifs une nouvelle série de morpholinyl-chalcones a été préparée par réaction de chlorures de 2-oxo-*N*, 4-diarylbut-3-ène hydrazonoyle avec la morpholine qui ont été utilisés ensuite comme précurseurs pour la synthèse des pyrazoles, pyrimidines et différentes pyrimidines fusionnées [64].

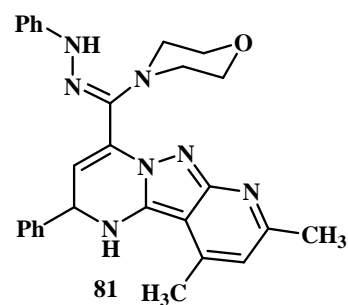
Tous les nouveaux composés synthétisés ont été testés pour des activités in vitro contre deux lignées cellulaires anti tumorales, le cancer du poumon humain (A-549) et le carcinome hépatocellulaire (HepG-2) par rapport au médicament anti tumoral standard employé (cisplatine). Les activités des composés synthétisés dépendent sur le squelette structurel et l'environnement électronique des molécules dont les composées ; **79**, **80** et **81** ont des activités puissantes prometteuses par rapport au cisplatine [64].



A-549: 2.81±0.9
HepG2: 2.99±1.8



A-549: 3.45±5.6
HepG2: 6.54±8.2



A-549: 7.33±7.5
HepG2: 5.69±9.8

Pour cisplatine

A-549: 0.95±0.9
HepG2: 1.4±1.1

Figure II.4 : Composés plus actifs par rapport au cisplatine.

CONCLUSION GENERALE

Dans cette étude théorique nous nous sommes orientés vers l'étude de synthèse de nouvelles chalcones à effet thérapeutiques, nous avons abordé les différentes activités biologiques des chalcones, leurs méthodes de synthèses en mettant l'accent sur quelques nouvelles chalcones dont les applications prometteuses sont signalées,

Il est intéressant de mentionner que les chalcones ont un modèle privilégié avec un système carbonyle α , β insaturé et permettent facilement les modifications structurelles, aussi sont des échafaudages innovant qui joue un rôle important dans la découverte de médicaments.

Malgré la multiplicité des méthodes de synthèse des chalcones, la condensation de Claisen Schmidt semble à être la plus appropriée et plus pratique en raison de la simplicité de manipulation et les bons rendements obtenus.

Vu l'affinité entre structures et activités. La substitution des deux cycles aromatiques A et B de la chalcone par des groupements donneurs ou attracteurs d'électron influençait leurs profils biologiques.

La présence des différents groupes actifs tels que : fluor, méthoxy, nitro, hydroxyetc. et des échafaudages hétérocycliques tel que : les imidazoles, indoles, triazoles...etc sur le squelette des chalcones conduisent à la formation de nouvelles chalcones possédant des activités prometteuses par rapport aux médicaments de contrôle pour inhiber ou détruire plusieurs lignées de cellules cancéreuses, les champignons, bactéries, et autres cibles spécifiques de maladies.

Une caractéristique intéressante des chalcones et leurs nouvelles et qu'elle sert de matière première pour la synthèse de divers composés hétérocyclique à cinq, six chaînons tels que les pyrimidines, les pyrazolines, isoxazols, cyanopyridines etc.ces hybrides chalcones-hétérocycles peuvent être utiles comme futurs candidats médicaments en raison de leur activité comparable ou supérieure à celle des normes.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1]. Rao. S.R., Ravishankar. G. A, *Biotechnol. Adv.*, 20, 101, 2002.
- [2]. Banoth .R. K., Thatikonda. A, *Int. J .Pharm. Sci & Res.*, 11, 546, 2020.
- [3]. Jaiswal. P., Pal Pathak. D., Bansal. H., Agarwal. U, *J. Chem. Pharm. Res.*, 10, 160, 2018.
- [4]. Gaonkar. S. L., Vignesh .U. N, *Res. Chem. Intermed.* , 43, 6043, 2017.
- [5]. Kheddar.F, Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones - α , β -insaturée (chalcones) vis-à-vis la thiosemicarbazide : Application à la synthèse des pyrazoles, mémoire magistrale, Chimie Matériaux Organique, Université Dr Moulay Tahar-Saïda, 2017.
- [6].Gomes.M.N., Muratov.E.N., Pereira.M., Peixoto.J.C., Rosseto.L.P., Cravo.P.V.L., Andrae .C.H., Neves. B.J, *Molecules*, 22, 1210, 2017.
- [7]. Ceylan. M., Fındık. E, *Synth. Commun.*, 39, 1046, 2009.
- [8]. Watson R. R, 1st Ed, 233, 2017.
- [10].Bouchiba.Y., Tahloult.N, Conception et synthèse des pyrazolines à effet thérapeutique, ,mémoire magistral ,Chimie pharmaceutique, Université de Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou, 2019.
- [11]. Mellado, M., Madrid, A., Martínez, Ú et al, *Chem. Pap.*72, 703, 2017.
- [12].Rani.A., Anand.A., Kumar.K., Kumar.V, *Expert. Opin. Drug. Discov.*, 14, 249,2019.
- [13].Mokrani.R, Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composés phénoliques en chimie sous rayonnement : Radiolyse gamma des chalcones et de l'acide Ferulique en solution alcooliques, thèse doctorat, Biophysique, Université de LIMOGES, 2006.
- [14].Benaïcha.I.F.Z., Teguiég.A, Optimisation des conditions de synthèse de : (E) 1.3 – diphénylprop-2-ène-1-one (chalcone), mémoire magistrale, Chimie Macromoléculaire , université Belhadj Bouchaïb d'AlŃ-Temouchent,2018.
- [15] .Jandial et al, *Curr. Cancer. Drug. Targets.*, 14, 181,2014.
- [16].Arif.R., Rana.M., Yasmeen.S., Amaduddin., Khan.M.S., Abid.M., Rahisuddin, *J. Mol.Struct.*,1208,1,2020.
- [17].Yerragunta.V.,Kumaraswamy.T.,Suman.D.,Anusha.V.,Patil.P.,Samhitha.T,PharmaTutor, 1, 54,2013.
- [18]. Silva et al,*J. Braz, Chem. Soc.*, 24, 133,2013.
- [19].Mokrini.R., Trouillas.P.,Kaouadji.M.,Champavier.Y.,Houée-Lévin. C.,Fagnère .C., Duroux. J-L,*Radiat. Res.*, 166, 928, 2006.
- [20].Indubhushan.,Choudhary.A.N.,Kothiyal.P, *Int. J. Pharm. Chem. Sci.*, 3,77,2014.
- [21]. Tekale.S., Mashele. S., Pooe.O., Thore.S., Kendrekar.P., Pawar.R , 1, 2020.
- [22] .Kuete.V., Sandjo. L. P, *Chin .J .Integr .Med.*, 18, 543, 2012.
- [23]. Ye. C. L., Lai. Y. F, *Cytotechnology*, 68, 331, 2014.

Références bibliographiques

- [24]. Hseu et al, *J. Cell. Physiol.*, 234, 17514, 2019.
- [25]. Wen. R., Lv. H-N., Jiang. Y., Tu. P- F, *Phytochemistry*, 149, 56, 2018.
- [26]. Zhuang .C., Zhang. W., Sheng. C., Zhang. W., Xing. C., Miao.Z, *Chem. Rev.*, 117, 7762, 2017.
- [27]. Aboudramane.K, Récentes avancées dans la synthèse de topopyrones et de calothrixines synthèse et évaluation biologique de molécules de type benzimidazolyl- chalcone, thèse doctorat, Chimie Moléculaire et Macromoléculaire, Université de Nantes et université Felix Houphouët- Boigny comue université Bretagne Loire, 2018.
- [28]. Desai.V., Desai.S., Gaonkar.S.N., Palyekar.U., Joshi.S.D., Dixit.S.K, *Bioorg.Med.Chem. Lett.*, 27, 2174, 2017.
- [29]. Yadav.N., Dixit. S.K., Bhattacharya.A., Mishra .L .C., Sharma .M., Awasthi. S .K., Bhasin .V. K, *Chem. Biol. Drug. Des.*, 80, 340, 2012.
- [30]. Pereira .V.R.D., Junior .I.J.A., da Silveira. L.S., Geraldo. R.B., Pinto P de F., Teixeira .F.S., Salvadori. M.C., Silva. M.P., Alves. L.A., Capriles. P.V.S.Z., Almeida A. das C., Coimbra. E.S., Pinto. P.L.S., Couri. M. R. C., de Moraes. J., Da Silva Filho. A.A., *Chem. Biodivers.*, 15, 1, 2018.
- [31]. Rammohan .A., Reddy. J. S., Sravya. G., Rao. C. N., Zyryanov. G. V, *Environ. Chem. Lett.*, 18, 433, 2020.
- [32]. Amole. K., Bello .I. A., Oyewale. A .O, *Chem. Africa*, 2, 47, 2019.
- [33]. Syahri. J., Nasution. H., Nurohmah. B.A., Purwono .B., Yuanita. E, *J. Appl. Pharm. Sci.* , 10,1,2020
- [34]. Verma .S., Srivastava. A.K., Pandey. O.P, *PharmaTutor*, 6, 22, 2018.
- [35]. Ni .R., Zhu .T-T., Zhang. X-S., Wang. P-Y., Sun. C-J., Qiao. Y-N., Lou. H-X., Cheng. A-X, *J. Exp. Bot.*, 71, 290, 2020.
- [36]. Diaz- Tielas. C., Grana. E ., Reigosa. M.J., Sanchez- Moreirad .A .M, *Planta Daninha*, 34, 607, 2016.
- [37]. Ngaini. Z, *Curr. Organocatalysis*, 6, 184, 2019.
- [38]. Singh. P., Anand .A., Kumar. V, *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 758, 2014.
- [39]. Semai. A., Benmeddah. F, Etude expérimentale et théorique de l'inhibition de la corrosion par des dérivés des chalcones, mémoire magistrale, chimie organique, université de Saida. Dr Moulay Tahar , 2018.
- [40]. Dr Rullah. K., Dr Wai. L. K, *Asian J. Org. Chem.*, 8, 1174, 2019.
- [41]. Ben Mohamed.I., Mekki. H, Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones, mémoire magistrale, Chimie Pharmaceutique, Université de Biskra, 2019.

Références bibliographiques

- [42].Kre.A.J, Synthèse et caractérisation spectroscopique de dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène, thèse doctorat, Pharmacie, Université Félix Houphouët-Boigny, 2017.
- [43]. Roleira. F.M. F., Varela.C. L., Costa. S.C., Tavares-da-Silva.E. J.Stud. Nat. Prod. Chem, 57, 115,2018.
- [44].Quang . D .N., So .T. C., Thanh .N .T. P., Hoa. L. T. P., Dien . P. H., Luong .T. M., Tung .N.Q., Long. L.D., Dai. T.D.,Tien. N. Q, Nat. Prod. Res., 32, 767, 2017.
- [45].Kim. H-G., Oh. H-J., Ko .J-H., Song. H. S., Lee .Y-G., Kang. S .C., Lee. D .Y., Baek . N-I, Bioorg. Chem., 85, 274, 2019.
- [46].Kamga. J. Farmacia, 68, 697, 2020.
- [47].Mayur .Y. C., Peters. G .J., Prasad .V. V., Lemo. C.,Sathish. N .K, Front. Pharmacol., 5, 298, 2014.
- [48].Soloman .V. R., Hu. C., Lee. H, Bioorg. Med. Chem., 17, 7585, 2009.
- [49].Wang. G., Peng. Z., Li. Y, Chem. Pharm. Bull., 67, 725, 2019.
- [50].Bozorov. K.,Zhao .J.,Aisha .H. A, Bioorg. Med. Chem. , 27, 3511, 2019.
- [51].Ouassaf.M, Contribution à la découverte de médicaments par une étude computationnelle de plusieurs séries de molécules hétérocycliques, thèse doctorat, Chimie informatique et pharmaceutique, université Mohamed Khider Biskra, 2019.
- [52].Sunitha .V., Kumar .A. K., Jalapathi. P et al, Russ. J. Gen. Chem. , 90, 154, 2020.
- [53].Zeiss. D. R., Mhlongo. M. I., Tugizimana. F., Steenkamp. P. A., Dubery. I. A, Int. J. Mol. Sci., 20, 1, 2019.
- [54].Malamud.F.,Torres.P.S.,Roeschlin.R.,Rigano.L.A.,Enrique.H.R.,Bonomi.H.R.,Castagnaro.A.P.,Marano.M.R.,Vojnov.A.A,Microbiologie,157,819,2011.
- [55].Chen. Y., Li. P., Chen .M., He .J., Su .s., He. M., Wang. H., Xue .W,J. Heterocycl. Chem., 57, 983, 2020.
- [56].Wang .Y., Li. P., Jiang. S., Chen .Y., Su .S ., He. J., Chen. M ., Zhang. J., Xu. W.,He. M ., Xue .W, Monatsh. Chem – Chem. Month., 150, 1147, 2019.
- [57].Wang. S-Q., Wang. Y-F., Xu. Z, Eur. J. Med. Chem., 170, 225, 2019.
- [58].Branks.A, Les mycoses superficielles: Pharmacologie des antifongiques, thèse doctorat ,Pharmacie, Université de Lille 2, 2015.
- [59].Osmaniye. D., Kaya Cavusoglub. B., Saglikb. B.,Levent. S.,Acar Cevik. U., Alti. O ., Ozkay .Y ., Kaplanciki. Z, Molecules, 23, 831, 2018.
- [60].Elavarasan. M., Thendral .M.T., Shafi. S.S, Int. J. Pharm. Sci. Res., 9, 1969, 2018.
- [61].Santosh .R., Selvam.M.K., Kanekar. S.U., Nagaraja.G.K, Chem.Select, 3, 6338, 2018.

Références bibliographiques

[62].Fandakli. S., Kahriman. N.,Beyza Yucel. T., Alpay Karaglu .S., Yayli. N, Turk. J. Chem., 42, 520, 2018.

[63].Nassar. E., El-badry. Y.A., Elkazaze. H, Chem. Pharm. Bull., 64, 558, 2016.

[64].Gomha et al, Croat. Chem. Acta., 91, 43, 2018.

Résumé

La chimie des chalcones continue à attirer l'attention des chimistes en raison de son accessibilité tandis que les chimistes médicaux s'inspirent toujours par les diverses activités biologiques de ces derniers.

L'objectif de ce travail est d'effectuer une étude théorique sur la préparation de nouvelles chalcones à effet thérapeutique. Pour cela ce manuscrit comprend deux parties principales dont il est initié par une étude bibliographique sur les chalcones y compris leurs diverses méthodes de synthèse et leurs activités biologiques ; suivi par quelques nouvelles chalcones récentes qu'elles soient d'origine naturelles ou synthétiques préparées via une condensation de Claisen Schmidt dont leurs activités pharmacologiques sont abordées ; marquées par leurs caractéristiques précieuses pour la synthèse des différents hétérocycles avec un bon profil pharmaceutique.

Mots clés : Chalcone, Nouvelle Chalcone, Hétérocycle, Condensation de Claisen Schmidt, Activité biologique.

Abstract

Chalcone chemistry continues to attract the attention of chemists because of its accessibility, while medicinal chemists continue to be inspired by the diverse biological activities of chalcones.

The objective of this work is to carry out a theoretical study on the preparation of new chalcones with therapeutic effect. For this purpose, this manuscript is divided into two main parts, which are initiated by a bibliographical study on chalcones including their various methods of synthesis and their biological activities, followed by some new chalcones, whether natural or synthetic, prepared via a condensation of Claisen Schmidt, whose pharmacological activities are discussed, stamped by their valuable characteristics for the synthesis of different heterocycles with a good pharmaceutical profile.

Keywords: Chalcone, New Chalcone, Heterocycle, Claisen Schmidt condensation, Biological activity.