

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

UNIVERSITÉ 20 AOÛT 1955 – SKIKDA



FACULTÉ DES SCIENCES DÉPARTEMENT DE CHIMIE

Mémoire de master

Filière : Chimie – Spécialité : Chimie organique

Présenté par :

CHAREF Aymen et RAMOUL Saif eddine

Synthèse des dérivés de 5-aryl-3-quinoléinyl-2-pyrazolines via la réaction d'addition-cyclisation et détermination de propriétés physiques

Soutenu le : 03/07/2023

Devant le jury :

BOUDERMINE Sihem	MCA	Université Skikda	Présidente
MELAIS Nedjma	MCB	Université Skikda	Examinatrice
KEDJADJA Allaoua	MCA	Université Skikda	Rapporteur



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A decorative floral element on the left side of the calligraphy, featuring a central flower with multiple petals and a stem with leaves, rendered in a stylized, artistic manner.

Remerciements

Avant tout, Nous tenons à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé conjointement au laboratoire de chimie organique du département de chimie, faculté des sciences de l'université 20 Aout 1955 Skikda.

*Nous remercions tout particulièrement monsieur **KEDJADJA Allaoua** maitre de conférences classe A à l'université de 20 Aout 1955 pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet. Nous le remercions également pour avoir bien voulu apporter des observations utiles et constructives lors de la rédaction de ce manuscrit.*

*Aussi nous tenons également à exprimer notre gratitude aux membres de jury **Dr Mélaïs** et **Dr Boudermine** pour avoir accepté de juger et évaluer ce travail.*

On tient aussi à remercier tout le personnel, les enseignants de département de chimie pour leur soutien inestimable.

Enfin, nous sommes reconnaissants à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mes chère parents ma mère et mon père pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mes chers frères.

A toutes ma familles Ramoul et Allagui , à toute mes amies et mes camarade de promotion.

Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Ramoul saïf eddine



Dédicaces

Avant tout, je tiens à remercier le bon dieu, et l'unique qui m'offre le courage et la volonté nécessaire pour affronter les différentes de la vie.

*Je dédie ce travail tout d'abord à la mémoire de mon père **Said** puisse Dieu, le tout puissant, lui accorder le paradis.*

A la femme la plus courageuse, sensible, généreuse, à celle qui a su me donner amour et joie devivre, à celle qui a toujours montrée affection et compréhension à mon égard, ma mère que j'aime.

A toute ma famille, à toutes mes amies et mes camarades de promotion et sans oublier bien sûr mon binôme saifeddine qui m'a supporté toute ces années.

Charef Aymen

Liste des figures

Figure I.1 : Structure chimique de la quinoléine.....	04
Figure I.2 : Structures quinidine et quinine.....	05
Figure I.3 : Structure de la chloroquine.....	05
Figure I.4 : Dérivés de Quinoléines à une activité antipaludiques.....	06
Figure I.5 : Dérivés de Quinolone à une activité antibactérienne	06
Figure I.6 : Dérivés de Imidazoquinolones à une activité antibactériennes	07
Figure I.7 : Dérivés de quinoléine-isoxazole hybride à une activité antibactérienne	07
Figure I.8 : Dérivés de la Méfoloniquine à une activité antibactériennes	07
Figure I.9 : Dérivés de la 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine.....	08
Figure I.10 : Dérivés de 4,5-dihydro-1H-imidazole Quinoléinique anti-inflammatoire .	08
Figure I.11 : Dérivés de 8-hydroxyquinoléine anti-inflammatoire	09
Figure I.12 : dérivés de tétrahydroquinoléines antifongique.....	09
Figure I.13 : Dérivés de la quinoléine à une activité antifongiques	10
Figure I.14 : dérivés des amines secondaires quinoléiniques.....	10
Figure I.15 : Dérivés de quinoléines à une activité cardiovasculaires	10
Figure I.16 : Dérivés de triazole-quinoléine hybride à une activité cardiovasculaires ...	11
Figure I.17 : Dérivés de pyridazinone-quinoléine à une activité cardiovasculaires.....	11
Figure II.1 : Structure générale de la chalcone	19
Figure II. 2 : Dérivés de licochalcone à une activité antibactérienne	20
Figure II. 3 : Molécule à une activité antibactérienne.....	20
Figure II. 4 : Molécule à une activité anti inflammatoire	21
Figure II. 5 : Chalcone naturelle à une activité inflammatoire	21
Figure II. 6 : Molécule à une activité à une activité antioxydant.....	21
Figure II. 7: Chalcones naturelles à une activité antioxydants.....	22
Figure II. 8 : Chalcone naturelle à une activité anticancéreuse.....	22
Figure II. 9 : Molécule à une activité anticancéreuse	22
Figure II.10 : Molécule à une activité anti paludique.....	23
Figure II.11 : Molécule à une activité anti-HIV.....	23
Figure II.12 : Molécules à une activité antifongiques	24
Figure II.13 : Chalcones naturelles à une activité antifongiques.....	24
Figure.III.1 : structure de la pyrazoline.....	29
Figure.III. 2 : pyrazoline porte un groupe nitro	30

Figure.III.3 : pyrazolines trisubstituées	30
Figure.III.4 : pyrazolines 4-biphényles	30
Figure.III.5 : bis-pyrazoline N-acylle.....	31
Figure.III.6 : bis-pyrazolines N-carboxamides	31
Figure.III.7 : Dérivés de pyrazoline-thiazolone.....	32
Figure.III.8 : Dérivés de pyrazolines tétrasubstitués.....	32
Figure.III.9 : Dérivés de pyrazolines hypotensives.....	33
Figure.III.10 : Dérivés de pyrazolines à une activité antidiabétiques.....	33
Figure.III.11 : Dérivés de Pyrazolines à une activité antimicrobiennes.....	34
Figure.III.12 : Dérivés de Pyrazolineanti à une activité oxydante.....	35
Figure.III.13 : Dérivés de médicament dérivés pyrazolines	35
Figure IV. 1 : Montage à reflux.....	42
Figure IV. 2 : étapes de recristallisation.....	43
Figure IV. 3 : Montage pour filtration simple.....	43
Figure IV. 4 : Banc Kofler.....	44
Figure IV.5 : montage de préparation de (2a)	50
Figure IV. 6: Utilisation plaque CCM du produit 3b	53
Figure IV.7 : montage de préparation de (4b).....	55

Liste des schémas

Schéma 1 : Schéma général de notre travail.....	01
Schéma I.1 : Voies classiques de synthèse de la quinoléine	12
Schéma I.2 : La synthèse de Skraup	13
Schéma I.3 : Synthèse de Döebner et Von Miller	13
Schéma I.4 : Synthèse de Combes	14
Schéma I.5 : Synthèse d'adams	14
Schéma I.6 : Synthèse de Friedländer	14
Schéma I.7 : Synthèse de Friedländer HCl-catalysée	15
Schéma I.8 : Synthèse de Meth-Cohn.....	15
Schéma I.9 : Synthèse 2,8-dichloro-3,9-diformyl-1,7-diazaphénantroline	16
Schéma I.10 : Synthèse 2-aryl-4-chloroazanaphthalènes.....	16
Schéma I.11 : Synthèse de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine	16
Schéma I.12 : Synthèse des acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés	17

Schéma I.13: Synthèse d'acide 2,3-diméthylquinoléine-4-carboxylique.....	17
Schéma I.14 : Synthèse d'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique.....	18
Schéma I.15 : Synthèse de 2-phényl-4-méthoxyquinoléine.....	18
Schéma II. 1: Conversion de 2'-hydroxychalcone à différents flavonoïdes.....	25
Schéma II. 2 : La réaction globale de Claisen-Schmidt.....	26
Schéma II. 3 : Synthèse de chalcone par le couplage de Heck.....	26
Schéma II. 4 : Synthèse de chalcone par le couplage de Suzuki.....	27
Schéma II. 5 : Synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.....	27
Schéma II. 6 : Synthèse de Friedel et Crafts.....	27
Schéma.III.1 : réaction de Fischer et Knoevenage.....	35
Schéma.III.2 : synthèse des pyrazolines via des carbonyle 1,2-inqaturés.....	36
Schéma.III.3 : synthèse des pyrazolines via des chalcones.....	37
Schéma.III.4 : synthèse des pyrazolylpyrazolines par cyclocondensation.....	38
Schéma.III.5 : synthèse triazoles dérivés pyrazolines.....	38
Schéma.III.6 : synthèse des pyrazolines via des alcènes.....	39
Schéma.III.7 : synthèse des pyrazolinessous irradiation de micro-ondes.....	39
Schéma.III.8 : synthèse despyrazolines sous irradiation ultrasonique.....	40
Schéma.III.9 : synthèse despyrazolinessous irradiation UV.....	40
Schéma IV.1 : préparation dérivés de 3-acétylquinoléine.....	45
Schéma IV.2 : mécanisme réactionnel de Frailänder.....	45
Schéma IV.3 : préparation dérivés de chalcone quinoléinique.....	46
Schéma IV.4 : mécanisme réactionnel de Claisen Schmidt.....	47
Schéma IV.5 : préparation dérivés de Bis-chalcone quinoléinique.....	48

Liste des tableaux

Tableau IV.1 : Caractéristiques physiques et rendements des produits 2a-b.....	46
Tableau IV.2 : Caractéristiques physiques et rendements des produits 3a-b.....	47
Tableau IV.3 : Caractéristiques physiques et rendements des produits 4a-b.....	48

SOMMAIRE

Introduction générale	01
-----------------------------	----

CHAPITRE 1

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES QUINOLEIQUES

I. 1 Introduction	03
I. 2 Généralités	03
I. 3 Propriétés physico-chimiques de la quinoléine	04
I. 4 Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine	04
I. 4.1 Activités antipaludiques	04
I. 4.2 Activités antibactériennes	06
I. 4.3 Activité anti-inflammatoire	08
I. 4.4 Activité antifongique	09
I. 4.5 Activités cardiovasculaires.....	10
I. 5 Méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine	11
I. 5.1 À partir de l'aniline et de ses dérivés	11
a. Méthode de Skraup.....	12
b. Synthèse de Döebner et Von Miller	13
c. Synthèse de Combes	13
d. Synthèse d'adams	14
I. 5.2 Synthèse à partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés	14
a. Synthèse de Friedländer	14
b. Synthèse de Pfitzinger.....	15
I. 5.3 Synthèse à partir des dérivés acétanilides.....	15
I. 5.4 Autres méthodes.....	16
I. 6 Conclusion	18

CHAPITRE 2

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES DE LA CHALCONES

II. 1 Introduction.....	19
II. 2 Les activités biologiques de dérivés de la chalcone	19
II. 2.1 Activité anti-bactérienne	20

II. 2.2	Activité anti inflammatoire.....	20
II. 2.3	Activité antioxydant	21
II. 2.4	Activité anticancéreuse	22
II. 2.5	Activité anti paludique	22
II. 2.6	Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV	23
II. 2.7	Les propriétés Antifongique.....	23
II. 3	Autres activités biologiques.....	24
II. 4	Les chalcones intermédiaires	24
II. 5	Synthèse de chalcones.....	25
II. 5.1	La condensation de Claisen-Schmidt	26
II. 5.2	Réaction de carbonylation de couplage de HECK.....	26
II. 5.3	Couplage de Suzuki.....	26
II. 5.4	Synthèse de Sonogashira	27
II. 5.5	La réaction de Friedel et Crafts	27
II. 6	Conclusion	28

CHAPITRE 3

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES PYRAZOLEINIQUES

III. 1	Introduction.....	29
III. 2	Définition de la pyrazoline.....	29
III.3	Intérêt biologique des pyrazoline	29
III. 3.1	Le pouvoir anti-inflammatoire	29
III. 3.2	Activité anticancer	32
III. 3.3	Activité hypotensive	33
III. 3.4	Activité antidiabétique	33
III. 3.5	Activité antimicrobienne	33
III. 3.6	Activité anti-oxydante	34
III. 3.7	Dérivés de pyrazoline utilisés comme médicaments.....	35
III. 4	Méthodes de préparation des pyrazolines	35
III. 4.1	Synthèse de Fischer et Knoevenagel	35
III. 4.2	Réaction de cyclocondensation.....	36

III. 4.3 Cycloaddition 1,3 dipolaire	38
III. 4.4 Irradiation de micro-ondes	39
III. 4.5 Irradiation ultrasonique.....	39
III. 4.6 Irradiation U.V	40
III. 5 Conclusion	41

CHAPITRE 4

RÉSULTAS ET PARTIE EXPERIMENTALE

I. Techniques expérimentales.....	42
I. 1 Chauffage à reflux.....	42
I. 2 Recristallisation.....	42
I. 3 Filtration	43
I. 4 Point de fusion	43
I. 5 Chromatographie sur couche mince.....	44
a) Définition	44
b) Facteur de rétention	44
c) Eluant	44
d) Révélation et calcul de R_f	44
II. Résultats et discussions.....	45
II. 1 Réaction de Friedlander	45
IV. 2 Synthèse de Claisen Schmidt	46
IV. 2.1 Synthèse des dérivés de chalcone quinoléinique	46
IV. 2.2 Synthèse des dérivés de Bis-chalcone quinoléinique	47
III. Conclusion	48
IV. Partie expérimentale	49
 Conclusion générale.....	 57
Références bibliographiques	58
Résumé	62

INTRODUCTION GÉNÉRALRE

Les composés organiques hétérocycliques sont très présents dans les produits naturels en particulier dans les alcaloïdes. Ils occupent une place importante en chimie organique¹. Ils sont utilisés dans différents domaines particulièrement dans l'industrie pharmaceutique où ils ont trouvé des applications dans le traitement de nombreuses maladies. En effet, on les trouve comme antibactériens, anti-cancéreux, antipaludéens et antioxydants².

De nos jours, le développement des nouvelles méthodologies de la synthèse des composés biologiquement actifs représente l'axe majeur de la recherche scientifique en synthèse organique. Le but est de créer des nouvelles molécules. Dans cette optique, l'obtention des molécules N-hétérocycliques fonctionnalisées a été depuis une vingtaine d'années une préoccupation majeure de la synthèse organique pour conduire à des molécules utilisées dans des domaines divers, tels que pharmaceutique, biologique ou l'industrie cosmétique³.

Les hétérocycles quinoléiques sont parmi les divisions classiques de la chimie organique qui se développe le plus rapidement. Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux. Ainsi l'introduction de groupements fonctionnels nouveaux hétérocycliques dans des structures quinoléiques, par exemple, a permis la préparation d'une large variété de composés.

Notre sujet intitulé " **Synthèse des dérivés de 5-aryl-3-quinoléinyl-2-pyrazolines via la réaction d'addition-cyclisation et détermination de propriétés physique**". Ce travail a été réparti en quatre chapitres : Le premier chapitre nous sommes principalement intéressés à l'élaboration de dérivé de la quinoléine selon la réaction de Friedländer ,et nous donner une étude bibliographique des méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine et sur l'intérêt biologique de ces derniers.

En tenant compte de l'importance des chalcones tant sur le plan synthèse, que sur le plan activités biologiques, ceci d'une part et d'autre part de l'effet d'introduction du

¹ García-Valverde M, and Torroba. T.Sulfur-nitrogen heterocycles. *Molecules*. 10, 2, (2005), 318-320.

² Rajput AP, and Kankhare AR. Synthetic utility of aza-heterocyclics: A Short Review. *International journal of pharmaceutical science invention*. 6, 3, (2017), 19-25.

³ A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero and A. Goti, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 1213.

groupe actifs sur les composés organiques, nous sommes intéressés dans le deuxième chapitre de cette mémoire, à l'élaboration des dérivés de chalcone quinoléinique et bis-chalcone quinoléinique. Ces dernières ont été préparées selon les conditions de la réaction de Claisen-Schmidt. Les chalcones sont connues d'avoir une grande variété d'activités biologiques. Elles constituent une classe d'intermédiaires très utiles dans la synthèse d'hétérocycles tels que les pyrazolines⁴.

Dans le troisième chapitre, nous rapportons une mise au point bibliographique sur pyrazolines. Ce chapitre est consacré à l'étude des hétérocycles de pyrazoline et les différentes méthodes d'accès au motif pyrazolinique en détaillant les procédés expérimentales permettant la préparation des pyrazolines avec des exemples typiques récemment réalisés.

Le quatrième chapitre traite la partie expérimentale, on décrira tous les protocoles expérimentaux utilisés pour préparés et caractérisés les composés ciblés. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant :

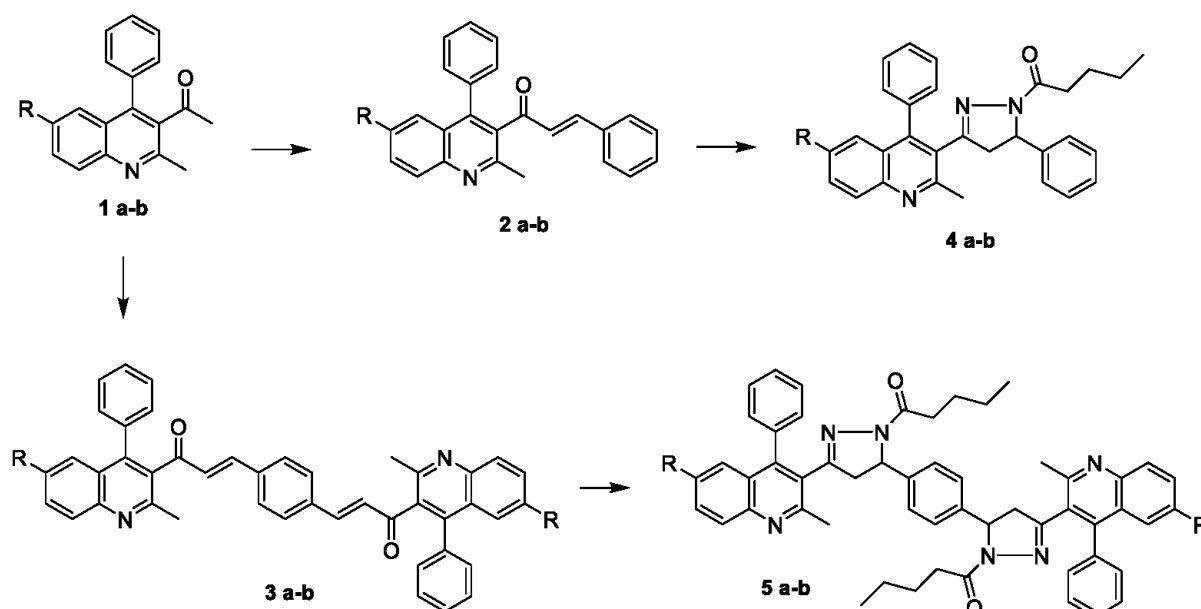


Schéma 1 : Schéma général de notre travail

⁴ D.-G. Pinto, A.-M. Silva, J.-A. Cavaleiro, Eur. J. Org. Chem., **2003**, 4, 747-755.

CHAPITRE 1

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES

DERIVES QUINOLEIQUES

I.1 Introduction

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de nombreux produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine des propriétés biologiques, par conséquent elle est considérée comme l'une des axes de recherches les plus importantes qui ont été menées puis développées aux laboratoires de chimie organique durant les dernières années pour collecter et développer de nouveaux composés hétérocycliques qui contiennent un ou plusieurs hétéroatomes et évaluer ainsi leurs propriétés biologiques⁵. Diverses structures de ces unités hétérocycliques, y compris les quinoléines, constituent une classe de composés d'importance médicinale et/ou thérapeutique avérée, ont été donc utilisées comme structures chimiques de base pour la création de nouveaux agents chimio-thérapeutiques utilisés contre les bactéries et les champignons dans le traitement des infections urinaires, des tumeurs, de l'asthme et de beaucoup d'autres maladies⁶.

Dans ce premier chapitre, nous donnerons un aperçu de la bibliographie qui portera essentiellement sur les différentes méthodes de synthèse anciennes et récentes utilisées pour la préparation de quelques dérivés quinoléiques ainsi que sur l'intérêt biologique de ce type de composés synthétiques ou extraits de plantes et leurs usages dans les domaines de la chimie et de la biologie. Cette partie sera illustrée par quelques exemples.

I.2 Généralités

La quinoléine nommée aussi leucoline, 1-azanaphthalène ou 1-benzopyridine, appartient à la famille des alcaloïdes. C'est un composé N-hétérocyclique de formule C_9H_7N . Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la "soudure" d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. C'est un liquide incolore possédant une odeur forte (**figure I. 1**). Cette substance basique est présente naturellement dans le charbon et ses dérivés comme le goudron de houille, où elle a été découverte la première fois en 1834 par *F. Runge*. Elle est aussi présente naturellement dans les rutacées poussant en Amérique du Sud.

La quinoléine est utilisée comme catalyseur, solvant, inhibiteur de la corrosion et conservateur, ainsi que dans l'industrie chimique, agrochimique et principalement la

⁵ Mandewale MC, Thorat B, Patil U, Kale B, and Yamgar R. Developments in quinoline synthesis: a review. *Heterocyclic Letters*. 5, 3, (2015), 475-488.

⁶ Rajesh YB. Quinoline heterocycles: synthesis and bioactivity. *Heterocycles-Synthesis and Biological Activities*. (2018), 1-18.

fabrication de produits pharmaceutiques. On la trouve dans la structure de certains médicaments.

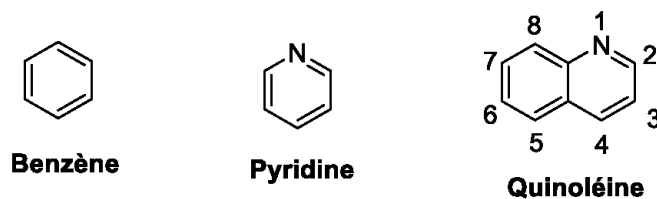


Figure I.1 : Structure chimique de la quinoléine

I.3 Propriétés physico-chimiques de la quinoléine

La quinoléine est peu soluble dans l'eau, mais sa solubilité dans les solvants organiques est bonne. Lorsqu'elle est exposée à la lumière, elle devient jaune, puis brune. C'est une base très faible de pKa 4,94.

I.4 Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

La quinoléine et ses dérivés jouent un rôle important dans la synthèse de produits naturels et en tant qu'agents thérapeutiques. Ces dérivés présentent une classe importante pour le développement de nouveaux médicaments largement répandus.

I.4.1 Activités antipaludiques :

La quinoléine, extraite du goudron de houille, est une base organique, constituée de la juxtaposition d'un noyau pyridinique et d'un noyau benzénique. Elle constitue même le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

La quinine, introduite en Europe en 1643⁷, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine, principe actif extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique de sud, le quinquina jaune ou *Cinchona succiruba* (Rubiaceae). La quinine représente jusqu'à nos jours, le médicament le plus utilisé dans le traitement de la malaria. C'est un toxique cellulaire qui a prouvé ses efficacités sur des protozoaires, en particulier sur les plasmodiums sous forme de chlorhydrate, elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle, et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme. La quinine est également utilisée comme vasodilatateur coronarien.

⁷ C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.

La quinidine, énantiomère de la quinine⁸, est un régulateur du rythme cardiaque. Elle a pour effet de freiner l'entrée du sodium dans la cellule et de réduire par conséquent, la vitesse de dépolarisation cellulaire, c'est une substance anti arythmique. Le sulfate de la quinidine est employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie.

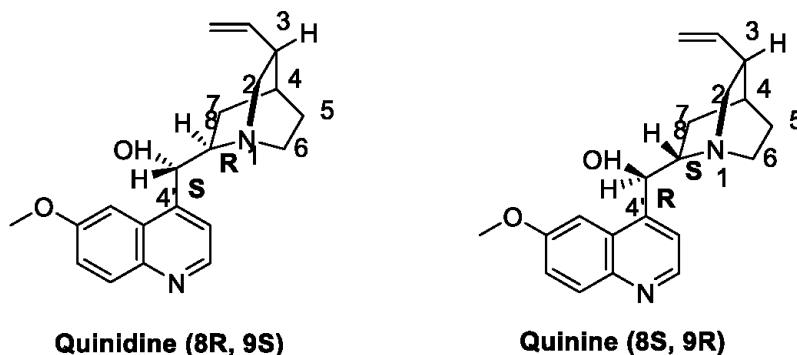


Figure I.2 : Structures quinidine et quinine

Pendant la seconde guerre mondiale, l'approvisionnement en *Cinchona* était devenu difficile et plusieurs équipes de recherches se sont consacrées à la synthèse de cet alcaloïde. En 1944, R. B. Woodward et W. E. Doering réussissent la synthèse totale de la quinine. Actuellement, l'extrait naturel demeure la source principale d'approvisionnement de cet alcaloïde pour des raisons exclusivement économiques.

La Chloroquine a été décrite en Allemagne en 1939. C'est un anti-paludéen efficace, utilisé sur certains plasmodiums.⁸

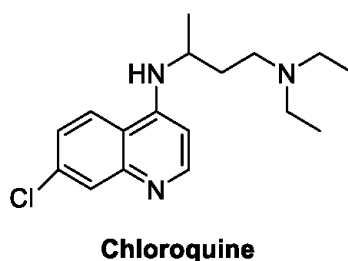


Figure I.3 : Structure de la chloroquine

Des antipaludiques de la famille des quinoléines ont été développés, Pérez et al. ont synthétisé des composés hybrides contenant la 4-amino-7 chloroquinoléine et le cinnamoyl liés par une chaîne alkylamine, et se sont révélés être de puissants

⁸ C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.

antipaludéens *in vitro* (figure I. 4). Les composés hybrides contenant une chaîne aminobutyle, se sont avérés très actifs contre les parasites érythrocytaires de *P. falciparum*⁹.

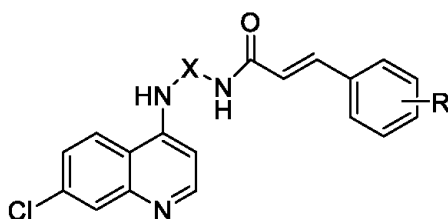


Figure I.4 : dérivés Quinoléines à une activité antipaludiques

I.4.2 Activités antibactériennes :

L'acide oxolinique ci-dessous (figure I. 5) est une quinolone de première génération qui est utilisée depuis plusieurs années pour le traitement des infections des voies urinaires¹⁰.

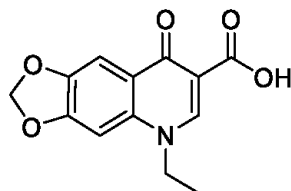


Figure I.5 : dérivés Quinolone à une activité antibactérienne

Venkat Reddy et al.¹¹ ont développé une série de nouveaux imidazoquinolone carboxamides ci-dessous, et évalué en tant qu'agents antibactériens. Les auteurs ont montre que ces dérivés présentent une activité antibactérienne modérée (Figure I. 6).

⁹ Pérez, B., Teixeira, C., Gut, J., Rosenthal, P.J., Gomes, J.R., Gomes, P. Chem. Med. Chem. **2012**, 7, 1537-1540.

¹⁰ El-Feky, S.A., El-Samii, Z.K.A., Osman, N.A., Lashine, J., Kamel, M.A., Thabet, H.K. Bioorg. Chem. **2015** (58) 104–116.

¹¹ Reddy, V.G.; Kanth, R.S.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rao, S.P.; Kishore, K.H.; Murthy, U.S.; Ravi, B.; Ashok, K.B.; Parthasarathy, T. Design. Eur. J. Med. Chem., **2009**, 44, 1570-1578.

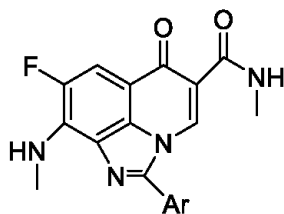


Figure I.6 : dérivés Imidazoquinolones à une activité antibactériennes

Da Matta et al.¹² ont mis au point un composé à base de quinoléine portant une chaîne latérale contenant un noyau isoxazole (Figure I.7) efficace contre la *Mycobactérie tuberculosis*.

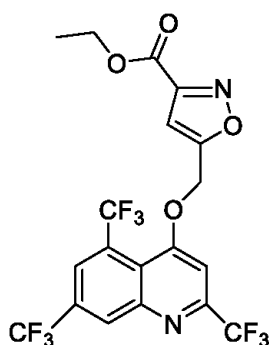
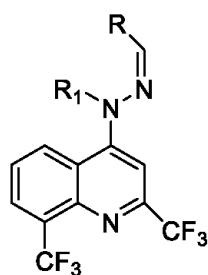


Figure I.7 : dérivés quinoléine-isoxazole hybride à une activité antibactérienne

Certaines nouvelles quinoléines antibactériennes, ont été développées par Souza et al.¹³ en utilisant la Méfloquine comme chef de file.



R = R₁ = Alkyl, Aryl, Heteroaryl

Figure I.8 : Dérivés de la Méfoloniquine à une activité antibactériennes

¹² da Matta, A.D., dos Santos, C.V.B., de Pereira, S.H., de Frugulhetti, P.P.I.C., deOliveira, M.R.P., De Souza, M.C.B.V., Moussatch'e, N., Ferreira, V.F. Heteroatom Chem. **1999**, 10, 197–202.

¹³ Souza, TML, De Souza, MCBV, Ferreira, VF, Canuto, CVBS, Marques, IP, Fontes, CFL et Frugulhetti, IC (**2008**). *Recherche antivirale*, 77 (1), 20-27.

I.4.3 Activité anti-inflammatoire :

Les dérivés de 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine développés par Chen et al.¹⁴ réagissent comme des inhibiteurs du lysozyme et de la libération de la b-glucuronidase.

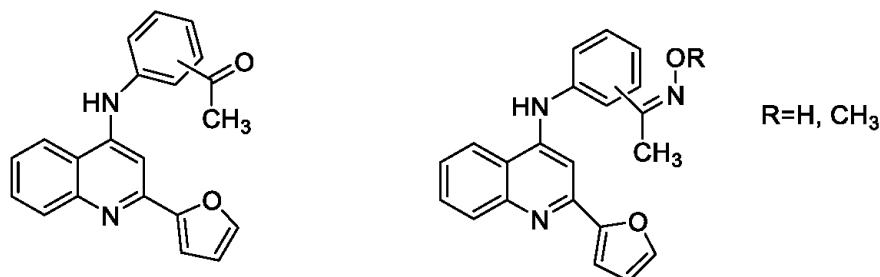


Figure I.9 : Dérivés de la 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine

Certains travaux développés par Baba et al. ont décrit un dérivé de la quinoléine (Figure I. 10) qui montre un effet anti-inflammatoire puissant dans le modèle de rat arthrite adjuvant¹⁵.

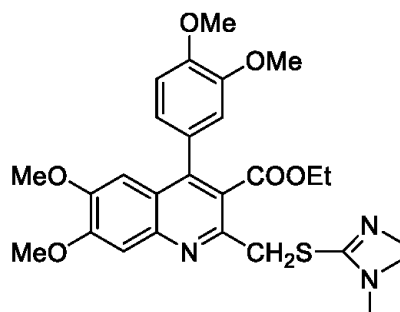


Figure I.10 : dérivés 4,5-dihydro-1H-imidazole Quinolénique à une activité anti-inflammatoire

Certains dérivés de la quinoléine ont été mis au point, pour le traitement de l'arthrose par Gilbert et al. Ces molécules jouent le rôle d'inhibiteurs de l'acétamido de l'agrécane-2¹⁶.

¹⁴ Chen, S., Chen, R., He, M., Pang, R., Tan, Z., et Yang, M. (2009). *Chimie bioorganique et médicinale*, 17 (5), 1948-1956.

¹⁵ Baba, A., Kawamura, N., Makino, H., Ohta, Y., Taketomi, S., Sohda, T., *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5176–5182.

¹⁶ Gilbert, A.M., Bursavich, M.G., Lombardi, S., Georgiadis, K.E., Reifenberg, E., Flannery, C., Morris, E.A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6454–6457.

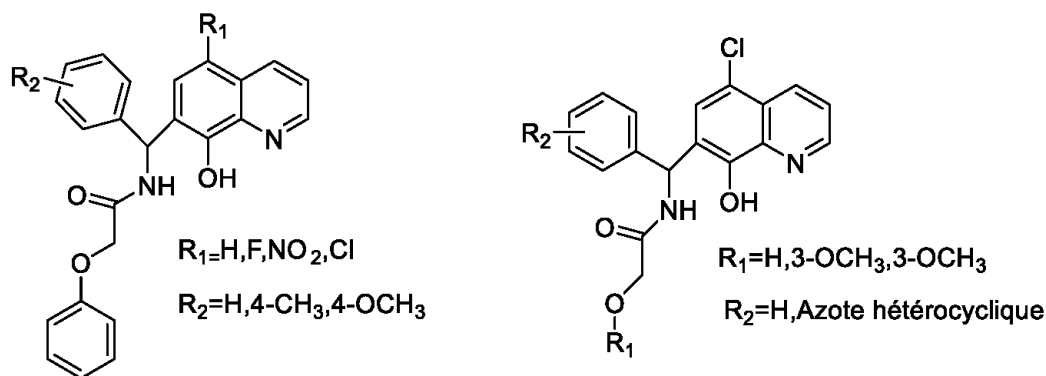


Figure I.11 : Dérivés de 8-hydroxyquinoléine à une activité anti-inflammatoire

I.4.4 Activité antifongique :

Gholap et al.¹⁷ ont préparé quelques dérivés de tétrahydroquinoléines qui se sont révélées avoir un bon degré d'activité contre les champignons *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*.

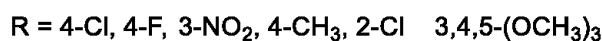
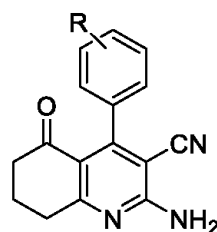


Figure I.12 : dérivés de tétrahydroquinoléines à une activité antifongique

Kharkar et al.¹⁸ ont développé une série de dérivés de la quinoléine comme agents antifongiques. Ces composés ont été conçus en utilisant le programme de conception de médicament LeapFrog.

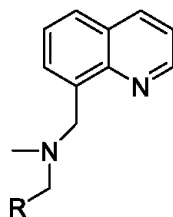


Figure I.13 : Dérivés de la quinoléine à une activité antifongiques

¹⁷ Gholap, A.R., Toti, K.S., Shirazi, F., Kumari, R., Bhat, M.K., Deshpande, M.V., Srinivasan, K.V., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6705–6715

¹⁸ Kharkar, P.S., Deodhar, M.N., Kulkarni, V.M., *Med. Chem. Res.* **2009**, 18, 421–432.

Kumar et al.¹⁹ ont développé quelques dérivés des amines secondaires contenant la 2-chloroquinoléine et ont évaluées pour leur activité antimycotique contre *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Monascus purpureus* et *Penicillium citrinum*.

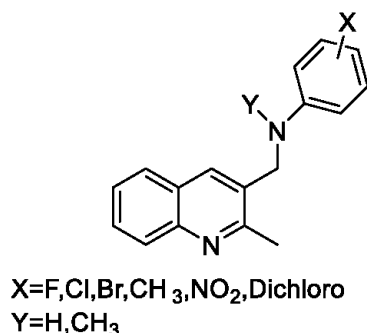


Figure I.14 : dérivés des amines secondaires quinoléiniques

I.4.5 -Activités cardiovasculaires :

Certains nouveaux dérivés du 4- (diphénylméthyl)-a-[(4-quinolinyloxy)méthyl]-1-pipérazinéthanol, ont également présenté une activité cardiovasculaire sur le cœur de rat isolé et perfusé, et de cochon d'Inde. Le composé ci-dessous a montré une activité puissante sur le cœur du rat (Figure I.15)²⁰.

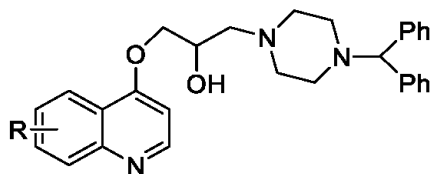


Figure I.15 : dérivés quinoléines à une activité cardiovasculaires

Divers composés de type N-(4,5-dihydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoléin-7-yl)-2-(pipérazin-1-yl)acétamides ont été synthétisés et leur activité inotrope positive a été évaluée, en mesurant le volume de l'oreillette gauche sur des préparations du coeur du lapin. Le dérivé le plus puissant a montré une augmentation de 13,2% du volume

¹⁹ Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Panda, B.P., *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 1340–1348.

²⁰ McCall, J.M.; Brink, R.E.; Kamdar, B.V.; Ska-Letzky, L.L.; Perricone, S.C.; Piper, R.C.; Delehonty, P.J. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 133-137.

cérébral (4,7% de milrinone) à une concentration de $3 \cdot 10^{-5}$ M dans une étude *in vitro* (Figure I.16)²¹.

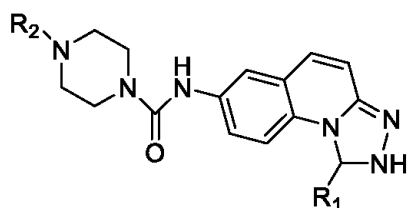


Figure I.16 : dérivés triazole-quinoléine hybride à une activité cardiovasculaires

Les dérivés de la quinoléine liée à un motif pyridazinone, ont été conçus et leur activité vasodilatatrice a été examinée sur l'artère pulmonaire principale isolée du lapin. Les composés ci-dessous ont présentés une activité vasorelaxante modérée par rapport au médicament standard à la Milrinone (figure I.17)²².

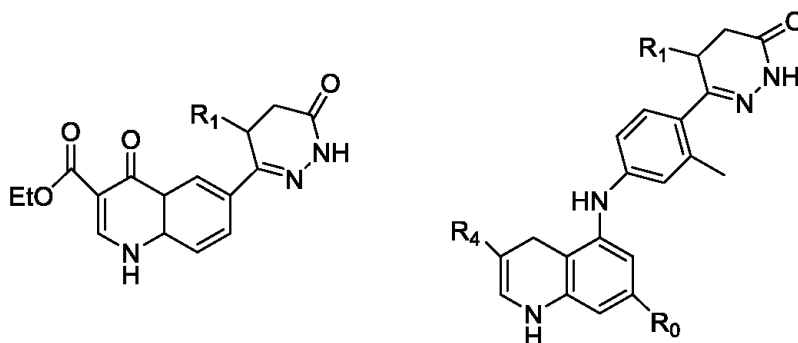


Figure I.17 : dérivés pyridazinone-quinoléine hybride à une activité cardiovasculaires

I.5 Méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine

I.5.1 À partir de l'aniline et de ses dérivés

Il existe plusieurs voies de synthèse classiques disponibles pour la synthèse du motif quinoléine. Les voies synthétiques qui sont largement utilisées comprennent la réaction de Combes, la réaction de Skraup, la réaction de Conrad-Limpach, la réaction de Povarov, la réaction de Doebner, la réaction de Doebner-Miller, la réaction de Gould-Jacobs et la réaction de Riehm, qui utilisent principalement l'aniline comme précurseur de synthèse de ce type de composé hétérocyclique (figure. I.18)²³.

²¹ Zhang, C-B.; Xun, C.; Hong, L.; Quan, Z-S.; Piao, H-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**,18, 4606-4609

²² Abouzid, K.; Hakeem, M.A.; Khalil, O.; Maklad, Y. *Med. Chem.*, **2008**, 16, 382-389.

²³ Bouzian, J. *Mar. Chim. Heterocycl.*, **2020**, Volume 19, Issue 1, Page 1-42

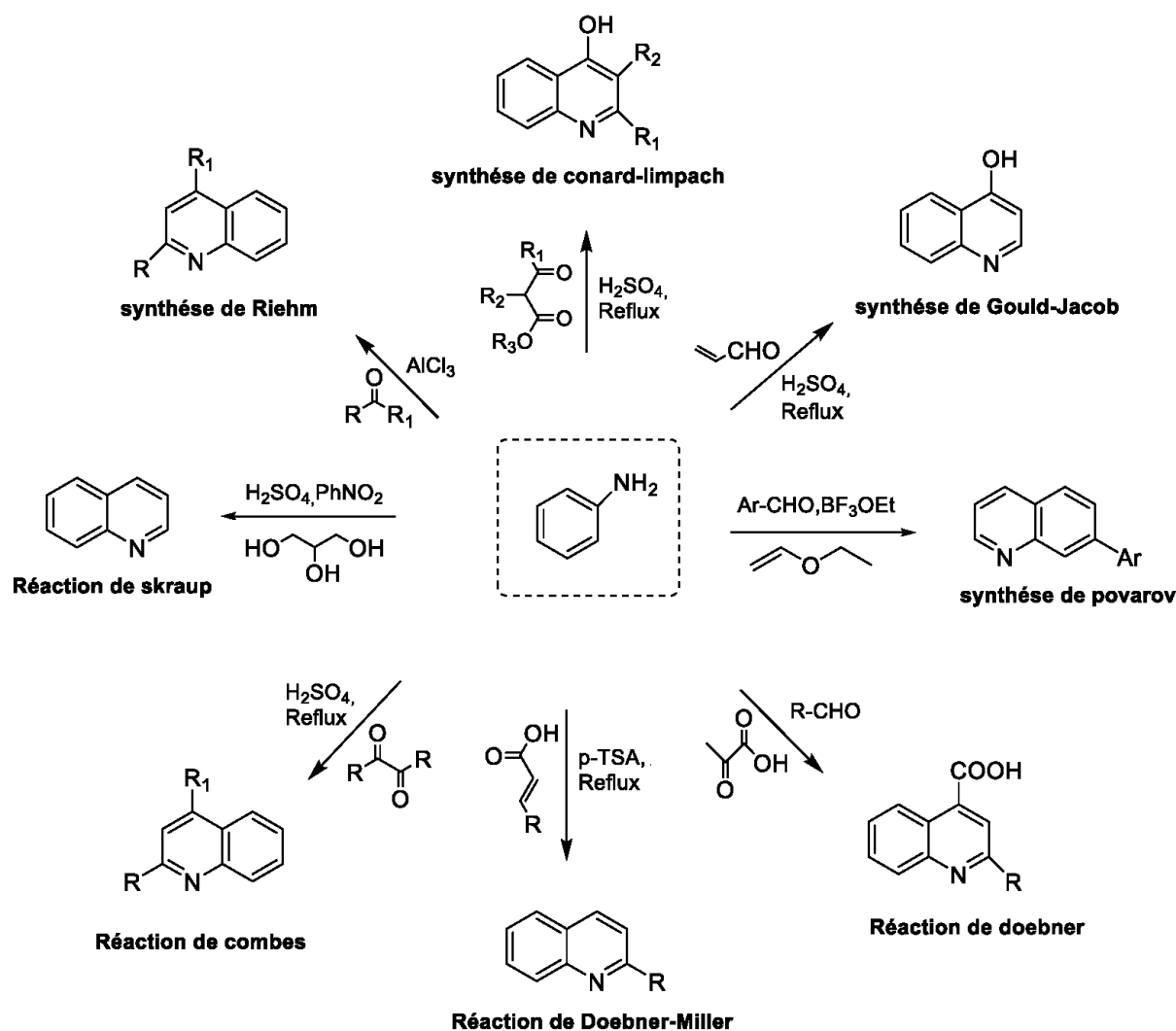


Schéma I.1 : Voies classiques de synthèse de la quinoléine

a. Méthode de Skraup

Une méthode de synthèse très efficace, a été développée par Skraup et al . Ainsi, ils ont étudié la synthèse de la quinoléine, en faisant réagir l'aniline avec du glycérol en présence de l'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène. Un chauffage à 100°C est nécessaire.²⁴ (Schéma I.2).

²⁴ Skraup, Z. H. Ber, 1880, 13, 2086.

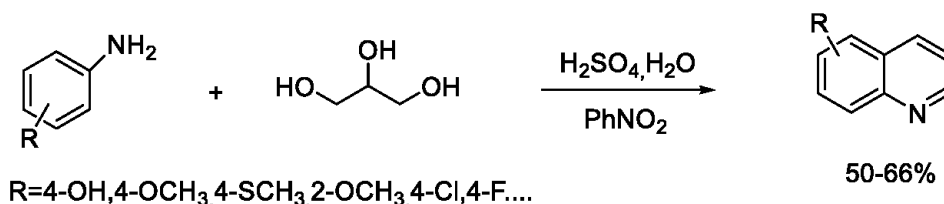


Schéma I.2 : La synthèse de Skraup

b. Synthèse de Döebner et Von Miller

En 1881, les scientifiques Allemands *O. Döebner* et *V. Miller* ont réussi à modifier et à généraliser la méthode de Skraup permettant la synthèse des quinoléines substituées en position 2 et/ou 3 (et 4 dans le cas d'une cétone), où ils ont remplacé l'acroléine par un composé carbonylé α, β insaturé en présence de l'acide chlorhydrique (HCl) et le chlorure de zinc (ZnCl₂) dans l'éthanol (C₂H₅OH)²⁵. Le mélange réactionnel est chauffé à une température de 100°C.

Cependant, ils ont utilisé l'acide borique (H₃BO₃), l'oxyde de vanadium (V₂O₅), oxydes de fer (FeO, Fe₂O₃, Fe₃O₄) ou sulfate ferreux pour accélérer la réaction et la rendre plus productive et donc améliorer le rendement mais aucun agent oxydant n'est utilisé contrairement à la quinoléine de Skraup.

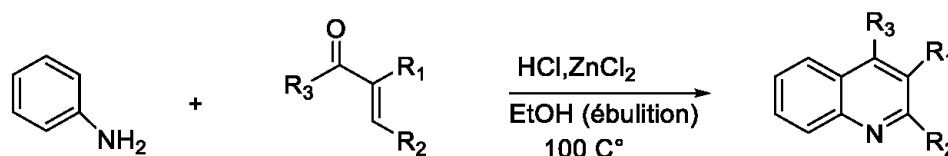


Schéma I.3 : Synthèse de Döebner et Von Miller

C. Synthèse de Combes

Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100 °C, pour former des β -aminoétones. En présence d'acide fort, elles sont O- protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines.²⁶

²⁵ Denmark SE, and Venkatraman S. On the mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*. 71, 4, (2006), 1668-1676.

²⁶ a) Combes, A., Compt. Rend., **1888**, 106, 142. (b) Combes, A., Compt. Rend., **1888**, 106, 1536. (c) Combes, A., Bull. Soc. Chim. Fr., **1888**, 49, 89. (d) Combes, A., Bull.Soc. Chim. Fr. **1888**, 49, 91.

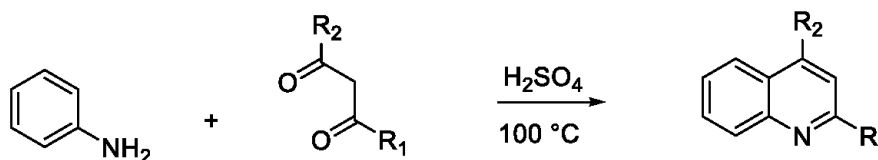


Schéma I.4 : Synthèse de Combes

d. Synthèse d'adams :

Adams et coll²⁷. ont pu arriver aux dérivés azanaphthalènes substitués par la condensation d'esters α,β-insaturés sur les dérivés de l'aniline en présence du réactif de Vilsmeier (POCl₃/DMF). (Schéma. I. 5)

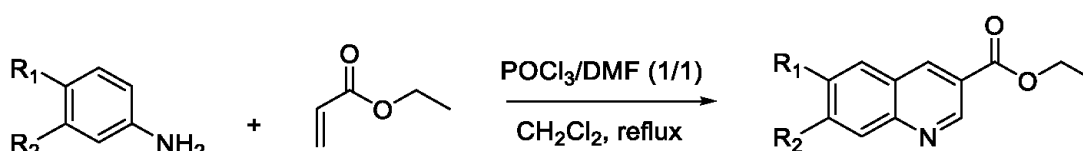


Schéma. I. 5 : Synthèse d'adams

I.5.2 .Synthèse à partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés.

a. Synthèse de Friedländer :

La réaction de l'α-aminobenzaldhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'une base (hydroxyde de sodium) conduit aux dérivés de la quinoléine²⁸.

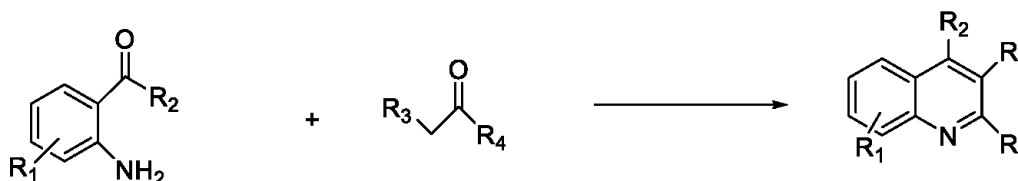


Schéma I.6 : Synthèse de Friedländer

G. W. Wang et coll.²⁹ ont rapporté la première réaction de cyclisation de Friedlander dans un milieu aqueux. L'addition de dérivés de 3-benzoyl-2-aminophényle à des composés possédant un groupement méthylène en α du carbonyle dans une solution

²⁷ D.R. Adams, J.N. Dominique, J.A. Perez, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 517.

²⁸ Friedlaender P. Ueber o-Amidobenzaldehyd. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 15, 2, (**1882**), 2572-2575.

²⁹ a) G. -W. Wang, C. -S. Jia, Y. -W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063. b) S. Ghassamipour, A. R. Sardarian ; *Tetrahedron Letters* ; 50, **2009**, 514–519. c) Palimkar, S. A.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9371.

d'acide chlorhydrique équimolaire à 90°C, donne des quinoléines différemment substituées avec d'excellents rendements. (Schéma I. 7)

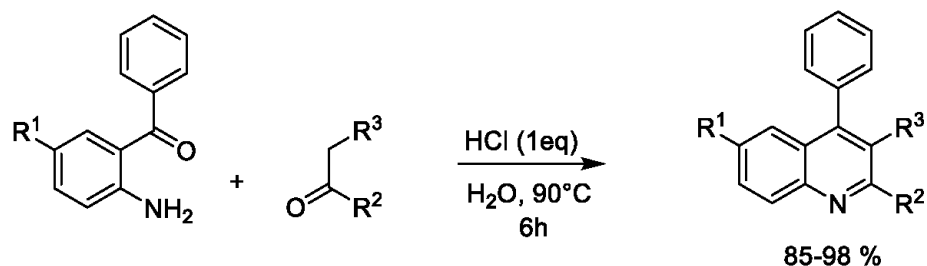


Schéma. I. 7 : Synthèse de Friedländer HCl-catalysée

I.5.3 Synthèse à partir des dérivés acétanilides (La réaction de Meth-Cohn):

Les plus importants travaux publiés dans ce domaine sont ceux d'Otto Meth-Cohn et coll.,³⁰ qui ont préparé divers composés à noyau quinoléique par l'action d'un mélange de POCl₃/DMF sur les dérivés de N-phénylacétamide correspondants. Ces auteurs ont montré que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport POCl₃/DMF utilisé. Selon ce rapport, on peut accéder : soit aux 2-chloro-3-cyanoquinoléine en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine (rapport 1/1), soit au 2-chloro-3-formylquinoléine (rapport 7/3). (Schéma I. 8)

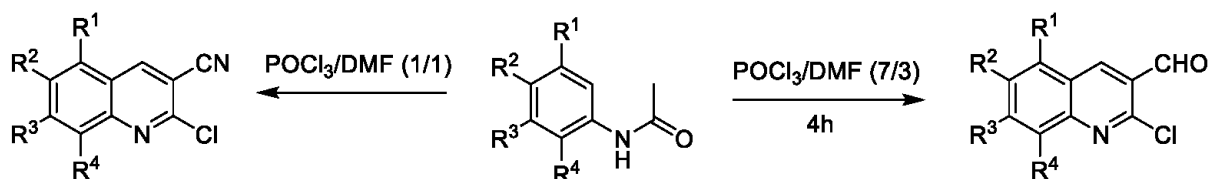


Schéma. I. 8 : Synthèse de Meth-Cohn

Ces mêmes auteurs³¹ ont appliqué la même méthode au 1,3-diacétylphénylènediamine, on obtient le 2,8-dichloro-3,9-diformyl-1,7-diazaphénantroline . (Schéma I. 9)

³⁰ (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 1520. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12870. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1957. (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.

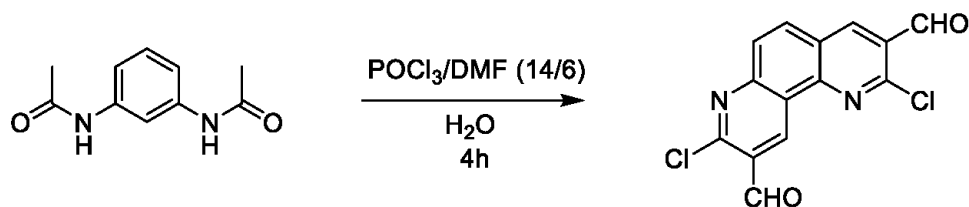


Schéma. I. 9 : Synthèse 2,8-dichloro-3,9-diformyl-1,7-diazaphénantroline

I.5.4 -Autres méthodes :

Par une réaction de cyclisation intramoléculaire des dérivés de 2'-azidochalcones conduit à la formation des 2-aryl-4-chloroazanaphthalènes avec des bons rendements. Cette réaction a été proposée par R. R. Amaresh et coll.³¹ (Schéma. I. 10)

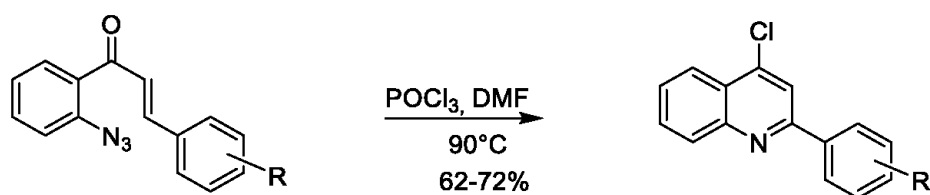
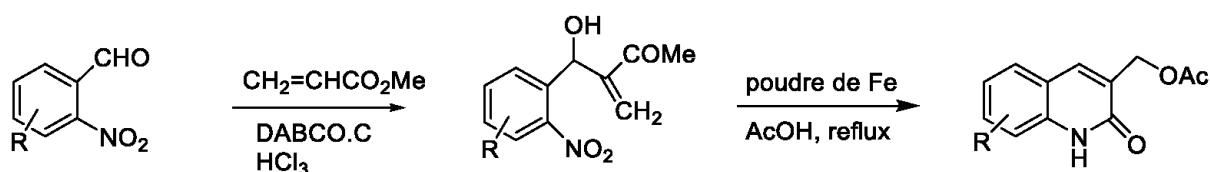


Schéma. I. 10 : Synthèse 2-aryl-4-chloroazanaphthalènes

Une autre synthèse est rapportée par Sekgota et al., relative à l'action d'acrylate de méthyle sur les 2-nitro-benzaldéhydes, suivie d'une cyclisation ultérieure, pour donner l'acétate de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yle (Schéma I. 11)³².



R=H,6,7-OCH₂O-; 6-Cl; 7-Cl; 6-OMe; 8-OMe

Schéma I. 11 : Synthèse de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine

Des synthèses hautement efficaces de nouveaux acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés, ont été réalisées par cyclocondensation du sel de sodium de l'acide 2-amino-5-

³¹ a) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3837. b) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14327.

³² Sekgota, KC., Majumder, S., Isaacs, M., Mnkandhla, D., Hoppe, HC., Khanye, SD., Kriel, FH., Coates, J., Kaye, PT (**2017**). *Bioorg. Chem.* **75**, 310–316.

fluorophénylgyoxylique avec divers 3-oxo-3-phénylpropanamides dans le DMF à 80°C (Schéma I. 12).³³

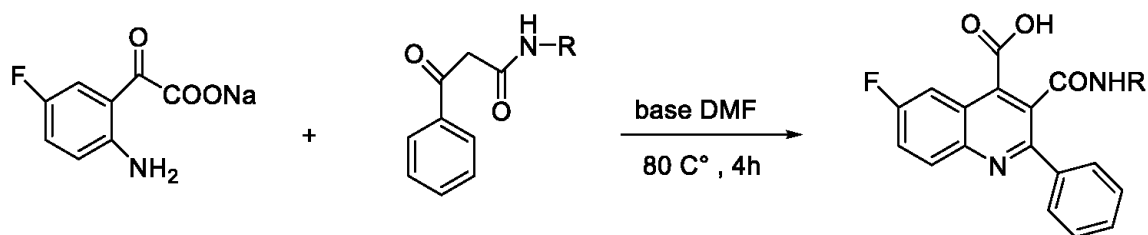


Schéma I. 12: Synthèse des acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés

Kowsari et al.³⁴ ont synthétisé une série de quinoléines, en une seule étape, en faisant réagir l'isatine avec des méthylcétones à des fréquences ultrasons de 20-50 kHz par voie ultrasonique, utilisant des liquides ioniques basiques (LIB) dans des milieux aqueux (schéma I.13).

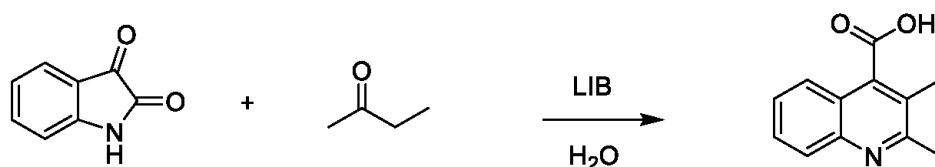


Schéma I. 13: Synthèse d'acide 2,3-diméthylquinoléine-4-carboxylique

Doebner et coll³⁵, ont synthétisé l'acide quinoléine-4-carboxylique en utilisant une réaction multi-composants (RMC), engageant l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde (schéma I.14).

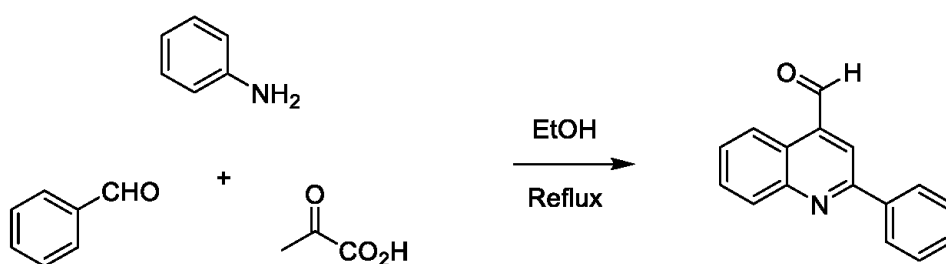


Schéma I.14 : Synthèse d'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique

³³ Mohammed, ST., Dina, AB., Reda, M. *Int. J. Org. Chem.*, **2002**, 2(1),

³⁴ Kowsari, E., Mallakmohammadi, M., *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 447-454.

³⁵ (a) Doebner, O., *Ann.*, **1887**, 242, 265. (b) Doebner, O., *Ber.*, **1887**, 20, 277.

Une autre voie de synthèse de ce type de quinoléine a été décrite par Wang et coll³⁶ (schéma I.15). Ainsi, la synthèse des 2-phényl-4-méthoxyquinoléines a été réalisée, en effectuant des réactions de condensation et de cyclisation de la 2- (2-triméthylsilyl) éthynyl) aniline, en présence des aryl-aldéhydes. La réaction est favorisée par la présence de l'acide sulfonique en présence du méthanol comme solvant.

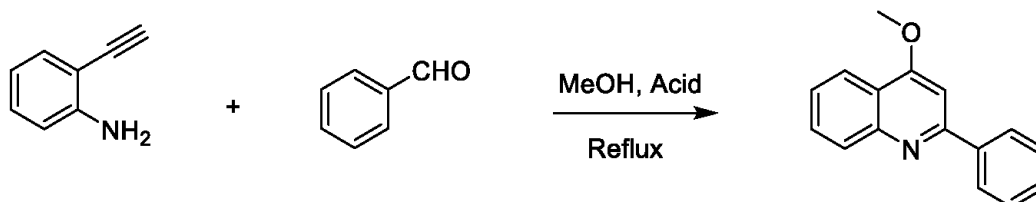


Schéma I.15 : Synthèse de 2-phényl-4-méthoxyquinoléine

I.6 Conclusion :

Dans ce premier chapitre, nous avons montré l'intérêt de quelques dérivés de la quinoléine dans le domaine biologique et/ou thérapeutique, nous avons aussi décrit les méthodes de synthèse les plus connues et des plus utilisées pour la préparation des dérivés de la quinoléine et en particulier la méthode de Friedländer.

³⁶ Wang, Y., Peng, C., Liu, L., Zhao, J., Su, L., Zhu, Q., Tetrahedron Lett. **2009**, 50, 2261–2265.

CHAPITRE 2

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES

DERIVES DE LA CHALCONES

II. 1 Introduction

Un chalcone est un simple échafaudage chimique se compose de nombreux composés naturels. Il est largement répandu dans les légumes, les fruits, le thé et d'autres plantes. Le mot «chalcone» vient du grec «chalons», qui signifie «bronze» a été donné en 1921 par Kostanecki et Tambor, qui résulte des couleurs de la plupart des chalcones naturelles. Les chalcones ont une structure chimique commune en 1,3-diaryl-2-propène-1-one (figure II.1), également connue sous le nom de chalconoïde, qui existe sous la forme d'isomères Trans et cis, l'isomère Trans étant thermodynamiquement plus stable^{37,38}

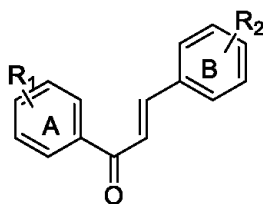


Figure II.1 : Structure générale de la chalcone.

L'origine de ces composés peut être naturelle, extraits de plantes, hémi-synthétique, synthétique ou biosynthèse, ils sont des précurseurs intermédiaires des flavonoïdes et des iso flavonoïdes.

La famille des chalcones a suscité un vif intérêt, non seulement du point de vue des synthèses, mais également en raison de ses activités biologiques intéressantes. Les applications thérapeutiques des chalcones remontent à des milliers d'années grâce à l'utilisation de plantes et d'herbes pour le traitement de différents troubles médicaux, tels que le cancer, le paludisme, le rhumatisme, le diabète, ...etc.³⁹

II.2. Les activités biologiques de dérivés de la chalcone :

Un certain nombre de chalcones d'origine naturelle, ainsi que leurs dérivés ont été isolés à partir de diverses sources et identifié avec différentes activités biologiques. Un certain

³⁷ ZHUANG, Chunlin, ZHANG, Wen, SHENG, Chunquan, et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical reviews*, **2017**, vol. 117, no 12, p. 7762-7810.

³⁸ MOHAMMED, Jalal Hasan. Biological Activities Importance of Chalcone Derivatives. *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, 1 (3), 107, **2015**, vol. 112.

³⁹ ACHANTA, Geetha, MODZELEWSKA, Aneta, FENG, Li, et al. A boronic chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Molecular pharmacology*, **2006**, vol. 70, no 1, p. 426-433.

nombre d'activités liées à différents chalcones, quelques activités sont donnés dans cette section.

II.2.1. Activité anti-bactérienne :

Les activités antibactériennes des chalcones ont une large prolifération. Certains groupes de recherche ont isolé et identifié des structures de chalcones. De même, ils ont synthétisé ou modifié la structure des chalcones naturelles. Les effets bactéricides ont été liés à la capacité des cétones α , β - insaturées à subir une addition conjuguée d'un groupement nucléophile. Les effets bactériostatiques de la licochalcone testé par Tsukiyama et autres⁴⁰ ont montré un test positif vis-à-vis de plusieurs bactéries.

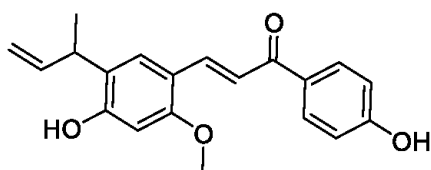


Figure II. 2 : licochalcone antibactérienne

L'activité antibactérienne des chalcones est reliée à la présence à la fois de la double liaison et de la fonction carbonyle. Des tests *in vivo* ont montré 3'-nitro-4'hydroxy-2-méthoxychalcone possède une action antibactérienne élevée⁴¹



Figure II. 3 : Molécule à une activité antibactérienne.

II.2.2. Activité anti-inflammatoire :

Les chalcones ont été étudiées pour leur activité anti inflammatoire et aussi pour leur activité inhibitrice de plusieurs facteurs impliqués dans le désordre de l'inflammation. La 2',5'dihydroxychalcone possède une activité anti-inflammatoire.⁴²

⁴⁰ Tsukiyama R. I., Katsura H., Tokuriki N., Kobayashi M., *Antimicrob Agents Chemother.*, 46, 1226- 1230 (2002).

⁴¹ PATIL, Chetana B., MAHAJAN, S. K., et KATTI, Suvarna A. Chalcone: A versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical sciences and research*, 2009, vol. 1, no 3, p. 11.

⁴² H.-K. Hsieh, T.-H. Lee, J.-P. Wang, J.-J. Wang, C.-N. Lin, *Pharm. Res.*, 1998, 15, 39-46.

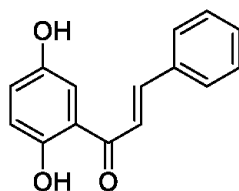


Figure II. 4 : Molécule à une activité anti inflammatoire.

La chalcone ci-dessous qui est rapporté ⁴³ à été produire dans lonchocarpus neuroscapha qui possède un effet anti-inflammatoire qui réduit l'activation du facteur nucléaire KB (nf kb) et active les voies de la protéine-1.

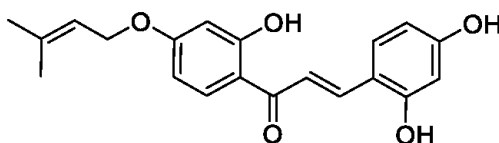


Figure II. 5 : Chalcone naturelle à une activité inflammatoire

II.2.3.Activité antioxydant :

Beaucoup de chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec impressionnant propriétés anti oxydantes. L'échinatin a été isolées de la plante Glycyrrhizainflata ⁴⁴ possède une activité anti-oxydante très importante.

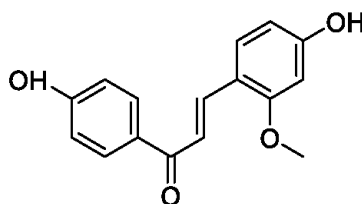


Figure II. 6 : Molécule à une activité antioxydant.

Par mais les chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec une activité antioxydant importante, la Karanjapin et paratocarpin figure ci-dessous, ont été isolée à partir des écorces de racines de pongamia pinnata⁴⁵.

⁴³ Feldman. M., Tenabe. S., Epifano. F., Genovese. S., Curini. M., Grenierd. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. *J Nat Prod*, **2011**. 74, 1, pp26-31.

⁴⁴HARAGUCHI, Hiroyuki, ISHIKAWA, Harumi, MIZUTANI, Kenji, *et al.*Antioxidative and superoxidescavengingactivities of retrochalcones in Glycyrrhizainflata. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **1998**, vol. 6, no 3, p. 339-347.

⁴⁵ Xiaolin. Z. I., Anne. R., Simoneau. *Cancer Research*, **2005**, 65, pp 3479-3486.

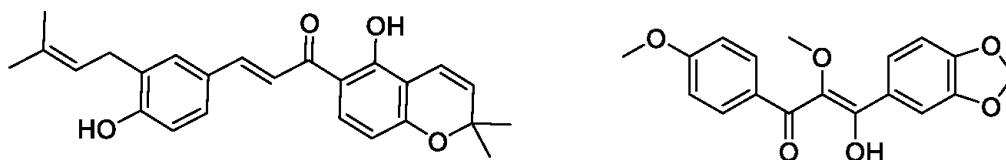


Figure I. 7: Chalcones naturelles à une activité antioxydants

II.2.4. Activité anti-cancéreuse :

Plusieurs chalcones ont montrées une activité contre les tumeurs in vivo. Un certain nombre de chalcones ont été proposées comme nouvelles classe d'agents antimitotiques. En plus, la Licochalcone D isolée de la Glycyrrhiza gonfler, montre une activité anticancéreuse⁴⁶.

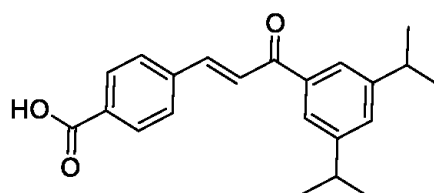


Figure II. 8 : Chalcone naturelle à une activité anticancéreuse

La molécule Isoliquiretiginine der la figure suivante présente une bonne activité anticancéreuse⁴⁷.

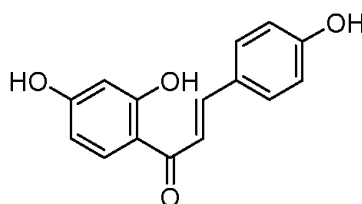


Figure II. 9 : Molécule à une activité anticancéreuse.

II.2.5. Activité anti-paludique :

Une étude récente sur une série de chalcones synthétiques, contenant le noyau quinoléique, a révélé une activité antipaludique intéressante.⁴⁸

⁴⁶ Peyrot V., Leynadier D., Sarrazin M., Briand C., Menendez M., Laynez J., Andreu J. M., *Biochemistry*, 31, 11125 (1992).

⁴⁷CHAVAN, B. B., GADEKAR, A. S., MEHTA, P. P., et al. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2016, vol. 6, no 56, p. 01.

⁴⁸SMIT, Frans J. et N'DA, David D. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2014, vol. 22, no 3, p. 1128-1138.

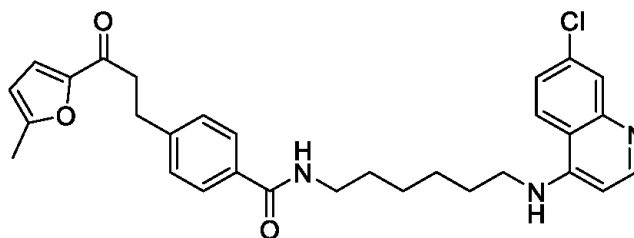


Figure II. 10 : Molécule à une activité anti paludique.

II.2.6. Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV :

Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on peut citer des chalcones dérivés de l'acide 3-céto salicylique, qui a montré une bonne activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV ⁴⁹.

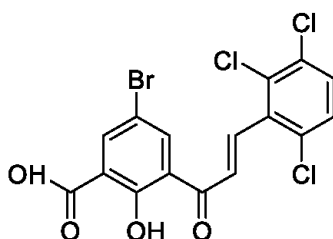


Figure II. 11 : Molécule à une activité anti-HIV.

II.2.7. Les propriétés Antifongique :

Puisque les dermatophytes sont un groupe de champignons qui infectent spécifiquement des domaines Kératinisées et qui sont très difficile à éliminer, il est intéressant de noter que les dérivés de la chalcone ont montrés une activité contre les dermatophytes et non pas contre les autres types de champignons.

Lopez et autres⁵⁰ ont testés les chalcones ci-dessous contre les champignons pathogènes. Quant à l'influence des substituants sur le cycle A, une corrélation intéressante entre la structure et l'activité a été observée.

Les groupes électro-donneurs ont tendance à affaiblir l'activité antifongique, les groupes électro attracteurs en position para augmentent la puissance, néanmoins, quand le groupe NO₂ ou Cl est dans la position 2, ils ont observés une diminution d'activité.

⁴⁹ Vishwanadham, SUMAN, D., ANUSHA, V., et al. A review on Chalcones and its importance YERRAGUNTA. PharmaTutor, **2013**, vol. 1, no 2, p. 54-59.

⁵⁰ Lopez S., Castelli M. V., Zacchino S., Dominguez J. N., Lobo G., Charris-Charris J., Coetrs J. C. C., Ribas J. C., Devia C., Rodrigues A. M., Enriz R. D., Bioorg. Med. Chem. , 9, 1999-2013 (**2001**).

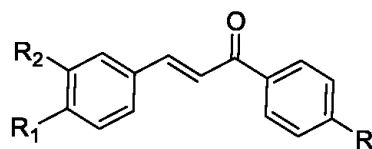


Figure II. 12 : Molécules antifongiques

Les chalcones prenyle dans la figure ci-dessous isolées des feuilles de Maclura tinctorial, présentent une activité contre à la fois deux pathogène fongiques, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*.⁵¹

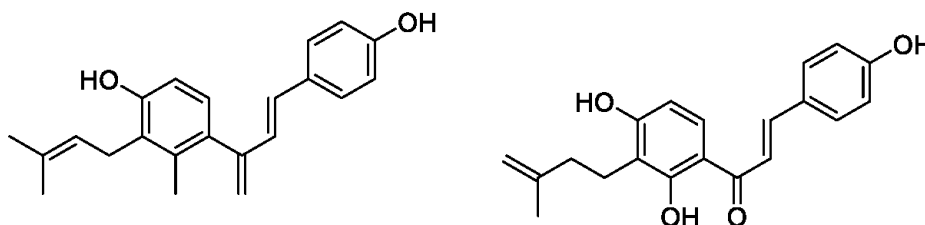


Figure II. 13 : Chalcones naturelles antifongiques

II.3. Autres activités biologiques :

Les chalcones sont également reconnues comme des agents médicinaux précieux pour les maladies cardio-vasculaires et le dysfonctionnement endocrinien. Elles démontrent aussi des propriétés anti tumoraux, antispasmodiques, antihelminthiques, antiallergiques, antituberculeux, antiviraux.⁵²

II.4. Les chalcones intermédiaires :

Les chalcones et les chalcones substituées ; sont des intermédiaires-clé dans la synthèse de larges variétés des produits azotés, Elles sont les métabolites principaux Dans la biosynthèse des flavonoïdes, des substances très répandues dans les plantes et Qui ont un rôle biologique important. Les 2'-hydroxychalcones peuvent notamment conduire aux autres flavonoïdes. De plus, grâce à la réactivité du motif carbonyle α - β insaturé, les chalcones permettent de synthétiser des composés hétérocycliques ⁵³⁻⁵⁴

⁵¹ ElSohly H. N., Joshi A. S., Nimrod A. C., Walker L. A., Clark A. M., *Planta. Med.* , 67, 87- 89 (2001).

⁵² UGWU, David I., EZEMA, Benjamin E., OKORO, Uchechukwu C., et al. Syntheses and pharmacological applications of chalcones: a review. *Int J ChemSci*, 2015, vol. 13, no 1, p. 459-500.

⁵³ LARSEN, Mogens, KROMANN, Hasse, KHARAZMI, Arsalan, et al. Conformationally restricted anti-plasmodial chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2005, vol. 15, no 21, p. 4858-4861.

⁵⁴ GUEYE Rokhaya, POUGET Christelle, CHAMPAVIER Yves, *Comptes Rendus Chimie*, 2014, 17, 5, p. 443-449.

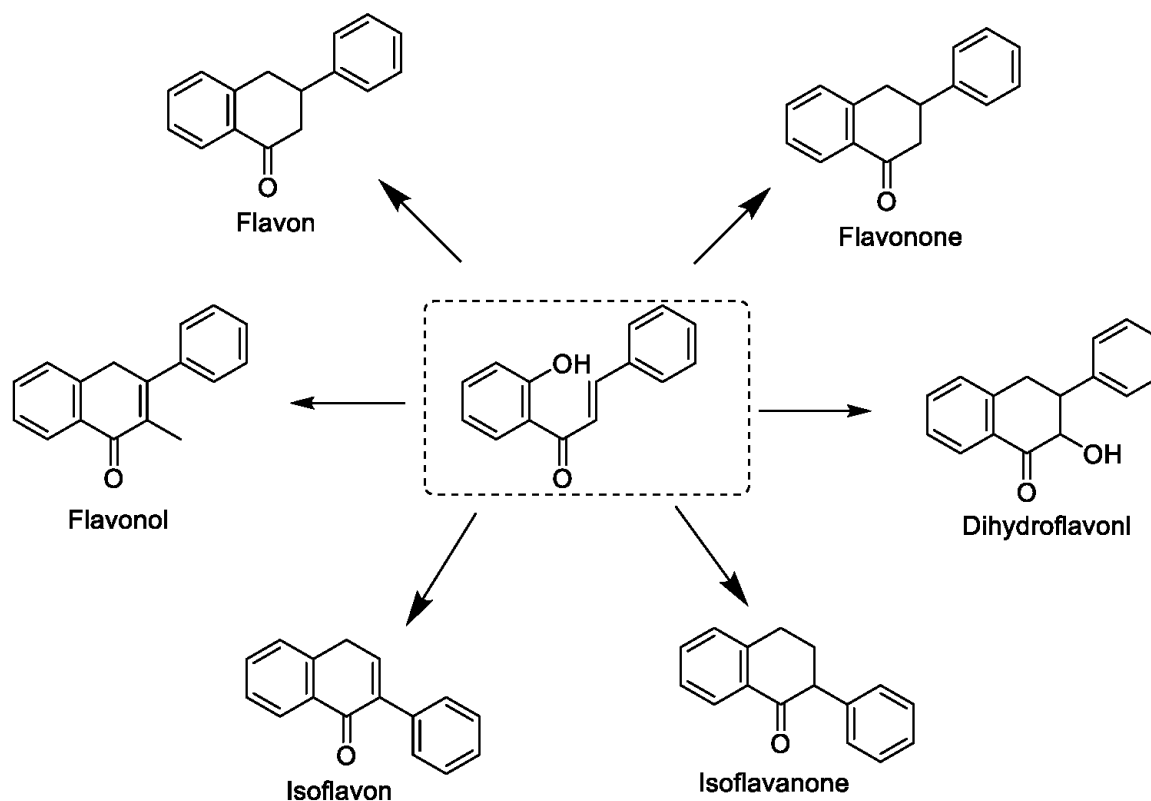


Schéma II. 1: Conversion de 2'-hydroxychalcone à différents flavonoïdes

II.5.Synthèse de chalcones :

En 1880-1881 L. Claisen et J. G. Schmidt ⁵⁵publié les rapports de leur recherche individuelle de condensation catalysée par une base entre un aldéhyde et une cétone, ce qui semble être le premier rapport publié de la préparation de chalcone. la réussite siècle a été témoin d'un intérêt toujours croissant des chimistes et des biologistes vers le synthèse ainsi que des études de bio activité ces chalconoïde résultant nombreuses publications de recherche publiées et brevets déposés dans les différents pays. Différent variations de Claisen-Schmidt condensation (SCC) en utilisant différents catalyseurs ou réaction conditions ont été développés. Au milieu de ces nombreuses méthodologies classiques de la base aqueuse catalysée version du SCC demeure la méthode la plus populaire de synthèse chalcone.

II. 5. 1 La condensation de Claisen-Schmidt :

⁵⁵ CLAISEN, L.; CLAPAREDE, A. BER.DTSCH.CHEM.GES, **1881**, 14, 349.

La base catalysée SCC produit par la formation d'un énolate de la cétone qui attaque le carbone aldéhydique pour former le produit d'addition (A). Enfin, l'élimination d'une molécule d'eau donne la chalcone (Schéma II.1)

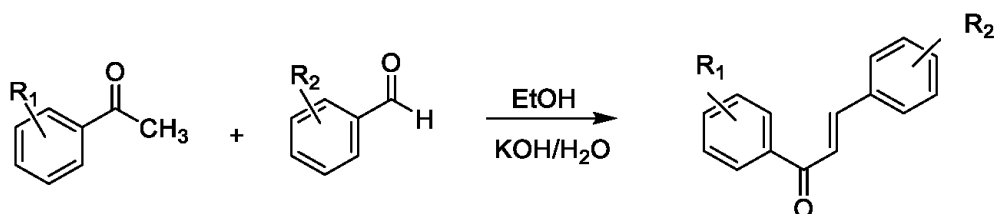


Schéma II. 2 : La réaction globale de Claisen-Schmidt

II. 5. 2 Réaction de carbonylation de couplage de HECK :

Dans le cadre du couplage de Heck, la réaction, catalysée au palladium, se déroule entre un halogénure d'aryle et un styrène en présence de monoxyde de carbone. Cette réaction est notamment décrite dans les travaux de Wu et al. Où elle est employée pour la synthèse d'une trentaine de chalcones. Les rendements varient entre 41% et 90% selon les différents substituants présents sur les réactifs de départ ⁵⁶.

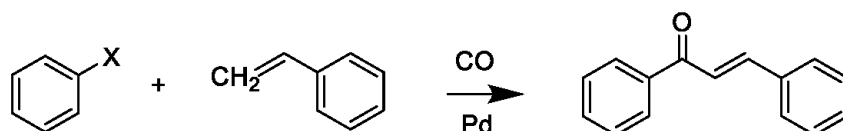


Schéma II. 3 : Synthèse de chalcone par le couplage de Heck.

II. 5. 3 Couplage de Suzuki :

Le couplage Suzuki a été signalé pour la première fois en 1979 par Akira Suzuki. Cette réaction est catalysée par le palladium, entre un dérivé d'acide boronique et un dérivé chloré, en présence de base dans le toluène anhydre. La majorité des rendements obtenus en utilisant cette méthode de synthèse ont été faibles.⁵⁶

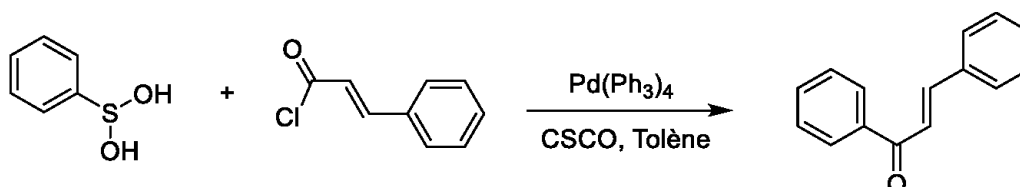


Schéma II. 4 : Synthèse de chalcone par le couplage de Suzuki.

⁵⁶WU, Xiao-Feng, NEUMANN, Helfried, SPANNENBERG, Anke, et al. Development of a general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of arylhalides. Journal of the American Chemical Society, **2010**, vol. 132, no 41, p. 1459614602.

II. 5. 4 Synthèse de Sonogashira :

La réaction consiste à utiliser le 1-iodo-4 nitrobenzène, l'alcool propargylique en présence d'une quantité catalytique de $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ et CuI. Le mécanisme, à travers un transfert d'hydrure permet d'obtenir la chalcone correspondante.⁵⁷(Schéma II. 5)

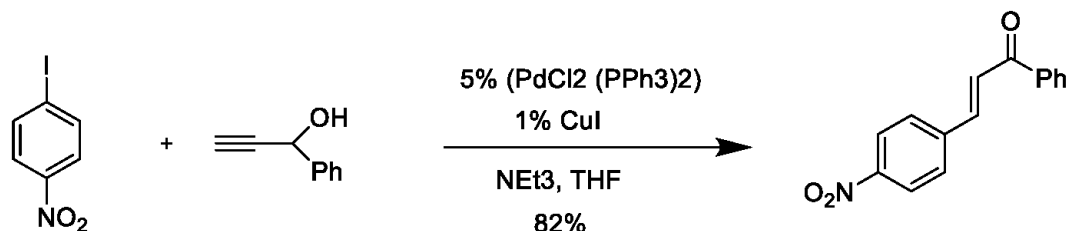


Schéma II. 5 : Synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.

II. 5. 5 La réaction de Friedel et Crafts :

Les chalcones peuvent aussi être synthétisées grâce à l'acylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de Friedel et Crafts. De manière générale cette méthode a lieu entre le phénol et le chlorure de cinnamoyle. L'acylation se fait en position *ortho* ou *para* dans le cas d'une réaction sur le phénol suite à l'effet mésomère donneur de l'hydroxyle et peut donc conduire à deux chalcones différentes. Néanmoins, le site d'acylation dépend de la présence éventuelle d'autres substituants sur le dérivé phénolique ⁵⁸.

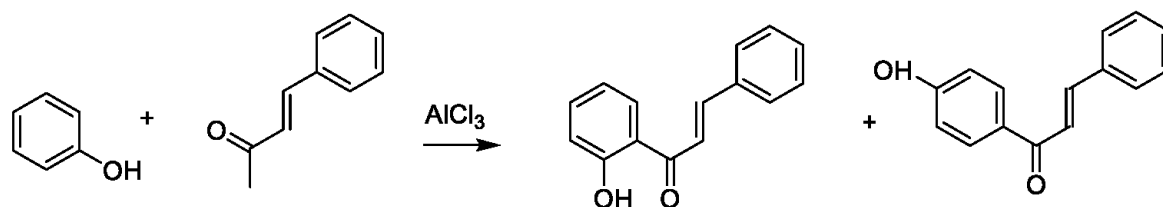


Schéma II. 6 : Synthèse de Friedel et Crafts.

III. Conclusion :

⁵⁷R.-U. Braun, M. Ansorge, T.-J. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 9081-9094.

⁵⁸NASIR ABBAS BUKHARI, Syed, JASAMAI, Malina, JANTAN, Ibrahim, et al. Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2013**, vol. 10, no 1, p. 73-83.

En conclusion, dans ce deuxième chapitre nous avons élaboré des méthodes générales et simples sur la synthèse de carbonyles α , β -insaturées (chalcones) et leurs importance dans la synthèse organique et thérapeutique. De plus, nous avons décrit un rappel bibliographique sur les définitions et les l'activité biologiques de produits synthétisées et leurs propriétés chimiques.

CHAPITRE 3

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES

DERIVES DE PYRAZOLINES

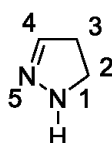
III.1- Introduction

Le pyrazole est le composé organique parent de la classe des pyrazoles et consiste en un hétérocycle aromatique caractérisé par une structure de cycle à 5 avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions adjacentes. Les pyrazoles ainsi composés et ayant des effets pharmacologiques sur les humains, sont classés parmi les alcaloïdes, mais ils sont rares dans la nature. Le terme "pyrazole" a été donné à cette classe de composés par Ludwig Knorr en 1883. En 1959, le premier pyrazole naturel, la 1-pyrazolyle-alanine, a été isolé à partir de graines de pastèques.

III.2- Définition de la pyrazoline :

Il existe plusieurs systèmes hétérocycliques, comportant deux ou plusieurs hétéroatomes dans le même cycle. Les hétérocycles existent dans beaucoup de produits naturels, dans certains médicaments et divers colorants synthétiques⁵⁹ D'où viennent leurs importances. Parmi les hétérocycles les plus importants, on cite les pyrazolines, qui font partie surtout des médicaments, les plus puissants notamment pour le traitement de la tuberculose, du diabète, des tumeurs...etc.

Les pyrazolines, dérivés du pyrazole qui présente un composé hétérocyclique aromatique pentagonal, avec deux azotes voisins dans le cycle et trois carbones. Occupent une Position privilégiée en tant que synthons utiles en synthèse organique et ayant une grande variété d'activités biologiques et pharmaceutiques.⁶⁰



4,5-dihydro-1H-pyrazole

Figure. III.1 : structure de la pyrazoline

III.3 Intérêt biologique des pyrazoline :

III.3.1 Le pouvoir anti-inflammatoire :

⁵⁹P. Lechat, Dénominations communes des médicaments, édition Doin, (1972).

⁶⁰A. Ozdemir, G. Turan-Zitouni, Z.-A. Kaplancikli, Turk .J. Chem., 2008, 32, 529- 538.

Le composé de la figure III.2 qui porte de la racine de groupe nitro NO₂ (substituant attracteur d'électrons) dans le cycle aryle, a montré une bonne activité anti-inflammatoire comparable avec celle des médicaments classiques comme pentazocine⁶¹.

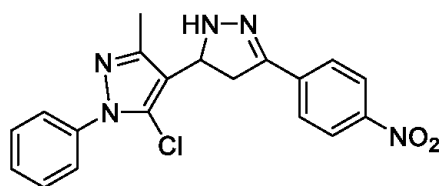


Figure.III. 2 : pyrazoline porte de la racine de groupe nitro

Rathish et al. synthétisé de nouvelles pyrazolines 1,3,5-trisubstituées portant des benzènesulfonamides et évalué leur activité anti-inflammatoire, plusieurs composés ont démontré une activité prometteuse⁶².

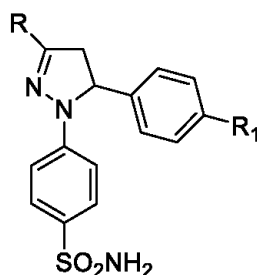


Figure.III.3 : pyrazolines trisubstituées

Amir et al. ont signalé une série de phényl-2-pyrazolines substituées en 3- (4-biphényl) - 5 et de phényl-2- pyrazolines substituées en 1-benzoyl-3- (4-biphényl) -5 et les ont testées pour leurs activité inflammatoire et analgésique⁶³.

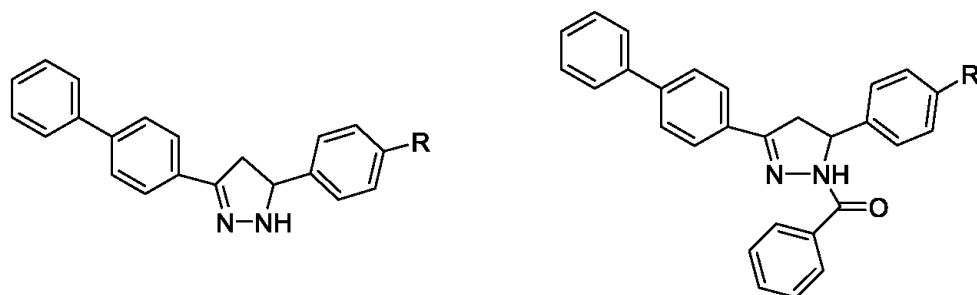


Figure.III.4 : pyrazolines 4-biphénylles

⁶¹ Barsoum, F. F. ; Adel S. Girgis, A, S. Eur J Med Chem. **2009**, 44, 2172-2177.

⁶² Rathish IG, Javed K, Ahmad S, et al. Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. Eur J Med Chem **2009**; 19: 255-258.

⁶³ Amir M, Kumar H, Khan SA. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new antiinflammatory and analgesic agents. Bioorg Med Chem Lett **2008**; 18: 918-922.

De nouveaux dérivés bis (1-acyl-2-pyrazolines) ont été synthétisés et testés pour les activités anti-inflammatoires et ulcérogènes par Barsoum et ses collègues, et ont trouvé que certains des composés présentaient des propriétés anti-inflammatoires remarquables avec une faible ulcérogénicité responsabilité que le médicament standard utilisé⁶⁴.

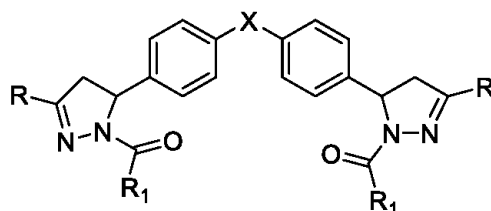


Figure.III.5 : bis-pyrazoline N-acylle

Les dérivés de la bis-(3-aryl-4 ,5-dihydro-1-H-pyrazole-1-carboxamide), comme les composés ci-dessous possédant des activités anti-inflammatoires remarquables par rapport à l'indométacine comme référence standard.⁶⁶

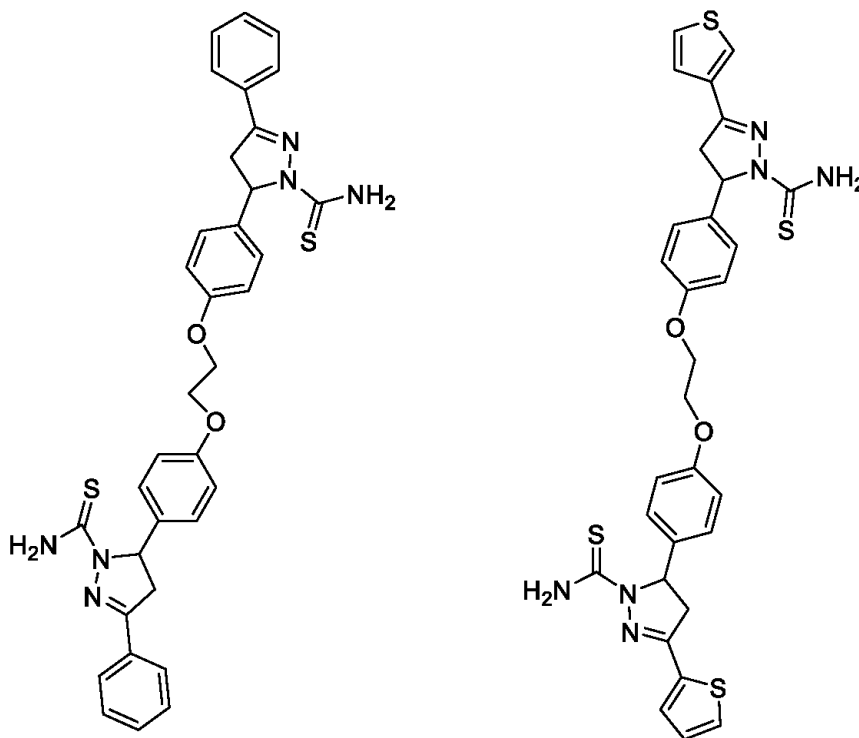


Figure.III.6 : bis-pyrazolines N-carboxamides

⁶⁴ Barsoum FF, Hosni HM, Girgis AS. Novel bis(1-acyl-2-pyrazolines) of potential anti-inflammatory and molluscicidal properties. *Bioorg Med Chem* **2006**; 14: 3929-3937.

III.3.2 Activité anticancer :

Des thiazolones contenant le groupement 5-aryl-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl, ont été testés *in vitro* pour leur activité anticancéreuse. La plupart d'entre eux ont affiché une activité anticancéreuse contre la leucémie, le mélanome, celui poumon, du côlon, du système nerveux central, de l'ovaire, du rein, de la prostate et du sein. Le plus efficace des composés anticancéreux est le composé ci-dessous il s'est avéré actif avec une sélectivité sur des lignées cellulaires du cancer du côlon.⁶⁵

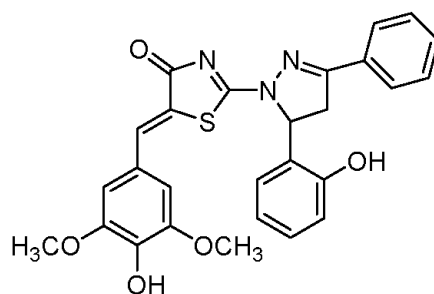


Figure.III.7 : pyrazoline-thiazolone

Un travail récent rapporté par Yenes-Minguez et Torrens-Jover⁶⁶ montré que les pyrazolines des structures de la figure III.8 pourraient être employées avec succès dans le traitement ou la prophylaxie de nombreux types de cancers du cerveau, D'os, de la bouche, de l'estomac, du foie, du sein, du côlon, du rectum ou de cancers de la prostate.

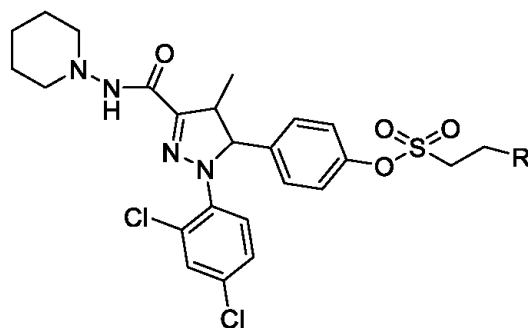


Figure.III.8 : pyrazolines tétrasubstitués

III.3.3 Activité hypotensive :

⁶⁵ D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O.Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 42, 1-9.

⁶⁶Havrylyuk, D. ; Zimenkovsky, B. ; Vasylenko, O. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 1396-404.

Une série de 1 - (4- arylthiazol -2-yl) -3,5- diaryl-2-pyrazolines possédant la structure ci-dessous, a été synthétisé par Turan-Zitouni et ses collaborateurs⁶⁷ et étudié leur activité hypotensive. Cette étude révèle que toutes les pyrazolines synthétisées ont montré une activité appréciable comparable à la clonidine comme médicament de référence.

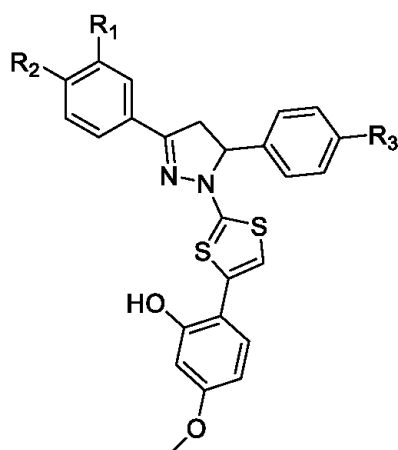


Figure.III.9 : pyrazolines hypotensives

III.3.4 Activité antidiabétique :

Camacho et ses collaborateurs⁶⁸ ont préparé une série de 2-pyrazolines possédants la structure générale (Figure III.10), a fin de les utiliser en association avec d'autres agents antidiabétiques.

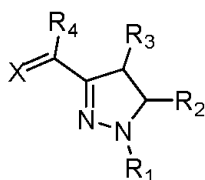


Figure.III.10 : pyrazolines antidiabétiques

III.3.5 Activité antimicrobienne :

La littérature a montré que le noyau structural de 2-pyrazoline présente des activités antimicrobiennes intéressantes⁶⁹. On notera que ces activités comprennent les activités

⁶⁷ Turan-Zitouni, G. ;Chevaller, P. ; Kilic, F. S. ; Erol, K. Erol, K. Eur J Med Chem. **2000**, 35, 635-41.

⁶⁸ Camacho, M. E. ; Leon, J. ; Entrena, A. J Med Chem. **2004**, 47, 5641-50.

antibactériennes, antifongiques et antivirales. Cependant, l'activité antituberculeuse pourrait être considérée comme une sous-classe de l'activité anti bactérienne. La figure III.11 englobe quelques exemples de structures possédant des activités antimicrobiennes.

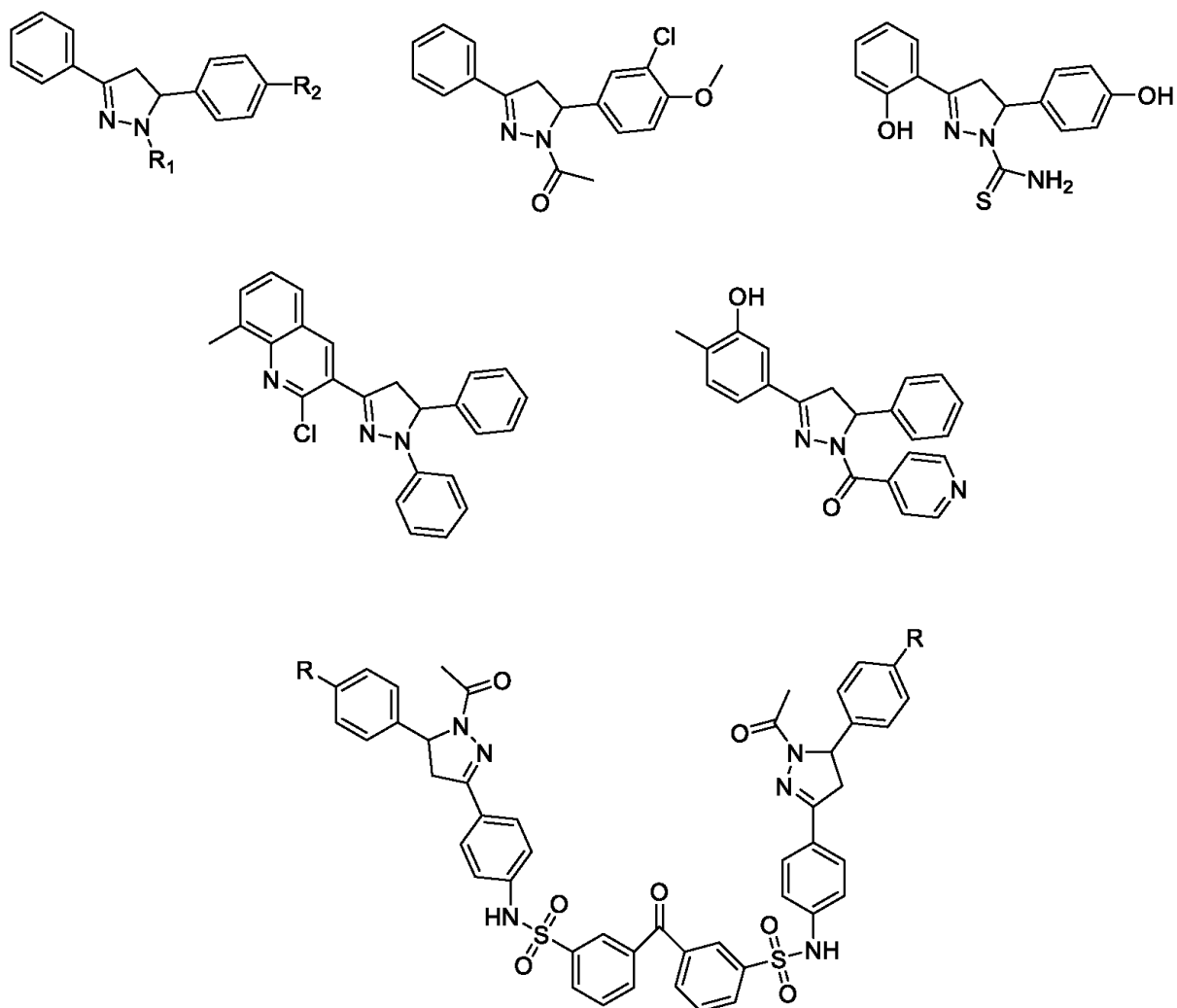


Figure.III.11 : Pyrazolines antimicrobiennes.

III.3.6. Activité anti-oxydante :

La pyrazoline ci-dessous montre une meilleure activité antioxydante par rapport à l'acide ascorbique⁷⁰.

⁶⁹ Fernando, B. ; David, G. L. ; Luis, M. A. ; Ibon, A. ; José, E. StructChem. **2013**, 24, 421-432.

⁷⁰ V.-H. Babu, C. Sridevi, A. Joseph, K.-K. Srinivasan, Ind. J. Pharm. Sci., **2008**, 69, 470-473.

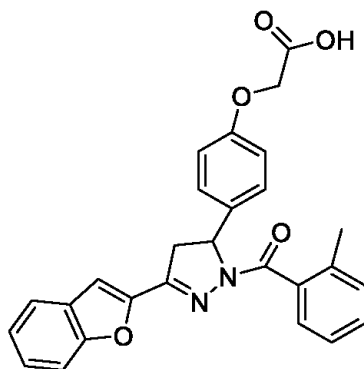


Figure.III.12 : Pyrazoline anti-oxydante

III.3.7. Dérivés de pyrazoline utilisés comme médicaments :

Les dérivés de pyrazolines sont présentes dans un certain nombre de molécules Pharmacologiquement actives telles que la phénazone (anti inflammatoire, Analgésique, antipyrétique), amidopyrene (antalgique, antipyrétique), sulfinpyrazo (uricosurique)¹³.

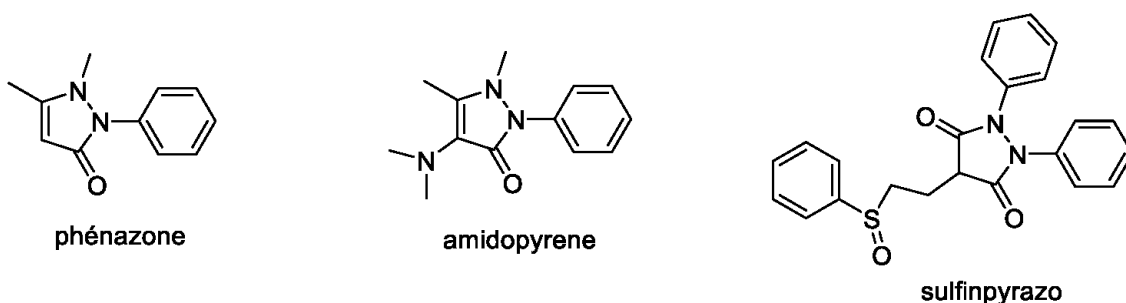


Figure.III.13 : médicament dérivés pyrazolines

III.4 Méthodes de préparation des pyrazolines :

III.4.1. Synthèse de Fischer et Knoevenagel :

Les pyrazolines ont une variété de méthodes de synthèse, la plus utilisée est celle de Fischer et Knoevenagel, elle consiste à faire réagir une cétone α,β -insaturée avec l'hydrazine en milieu acide à reflux.⁷¹

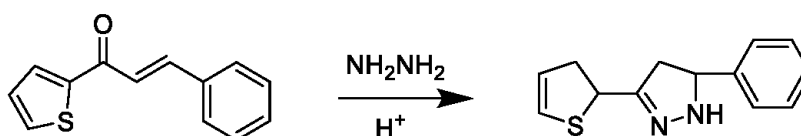


Schéma.III.1 : réaction de Fischer et Knoevenagel

⁷¹ J.-P. Waldo, S. Mehta, R.-C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6666-6670.

III.4.2. Réaction de cyclocondensation :

La réaction de cyclocondensation entre une cétone α , β -éthylénique et un dérivé de l'hydrazine conduit à la synthèse de pyrazolines (schéma.III.2).

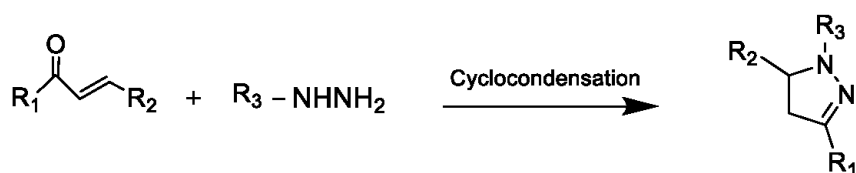


Schéma.III.2 : synthèse des pyrazolines via des carbonyles 1,2-insaturés

Une série de N-substitué-3-[(2'-hydroxy-4'-prenyloxy)-phényl]-5-phényl-4,5-dihydro-(1H)-Pyrazolines ci-dessous ont été synthétisés par Fioravanti et al (schéma.III.4).⁷²

⁷² R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, F. Rossi, F. Orallo, M. Yanez, A. Vitali, F. Ortuso, S. Alcaro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**,20, 6479-6482.

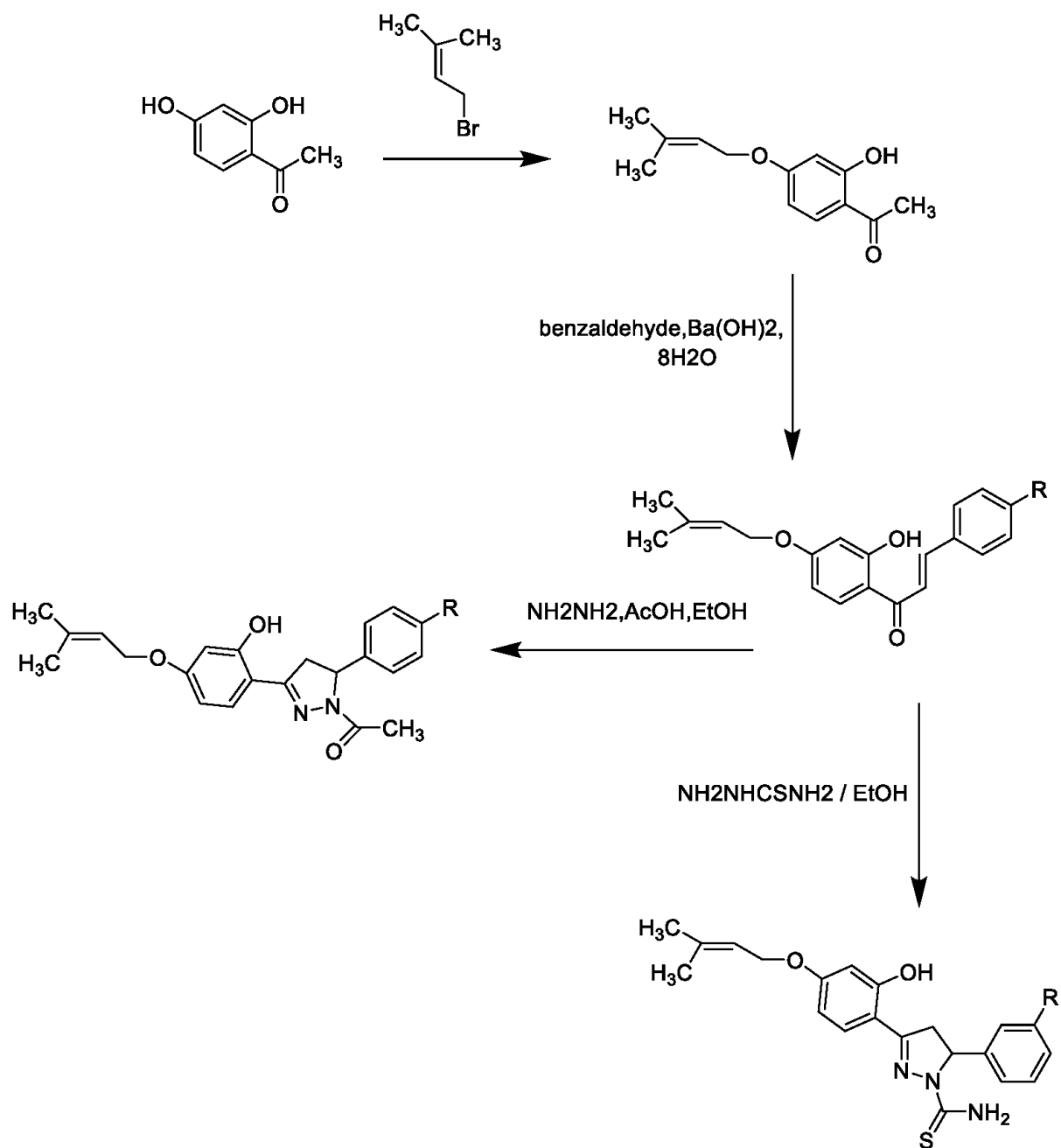


Schéma.III.3 : synthèse des pyrazolines via des chalcones

De nouveaux dérivés pyrazolylpyrazolines ont été obtenus par la réaction des chalcones appropriées avec du chlorhydrate de 4-hydrazinobenzènesulfonamide en milieu alcoolique (schéma.III.4).⁷³

⁷³ P.-K. Sharma, S. Kumar, P. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik, Y. Dhingra, K.-R. Aneja, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2650-2655.

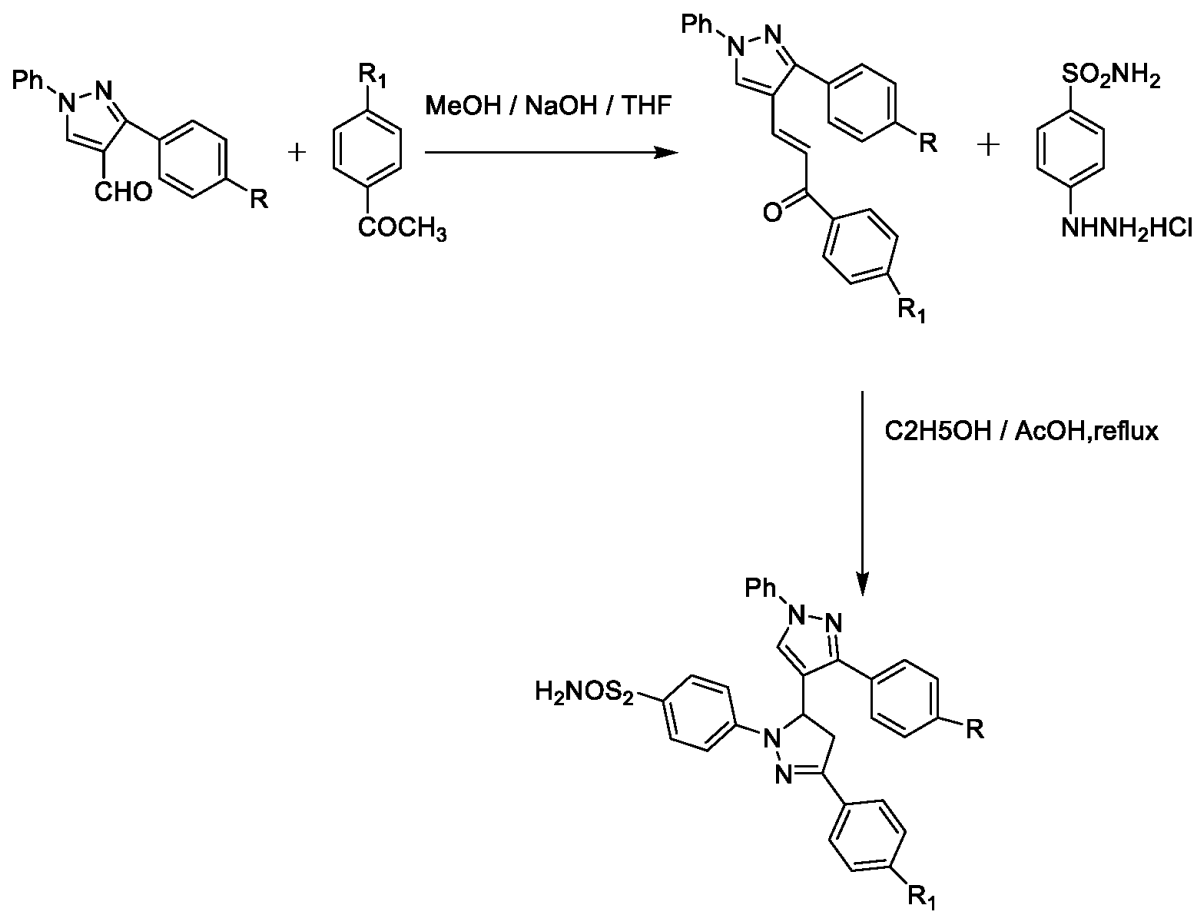


Schéma.III.4 : synthèse des pyrazolypyrazolines par cyclocondensation

III.4.3. Cycloaddition 1,3 dipolaire :

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazo, conduit à la formation des dérivés de pyrazolines.⁷⁴

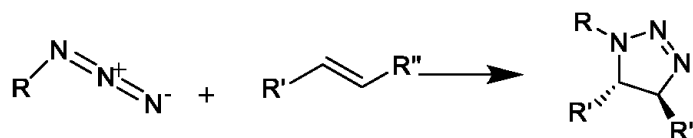


Schéma.III.5 : synthèse triazoles dérivés pyrazolines

La cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrilimine sur des alcènes monosubstituées, permet d'aboutir aux pyrazolines (schéma.III.6).⁷⁵

⁷⁴ N.-M. Abunada, H.-M. Hassaneen, N.-G. Kandile, O.-A. Miqdad, *Molecules.*, **2008**,13, 10111024.

⁷⁵ P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, V. Rizzo, C. De Micheli, *Tetrahedron.*, **2007**,63, 5554-5560.

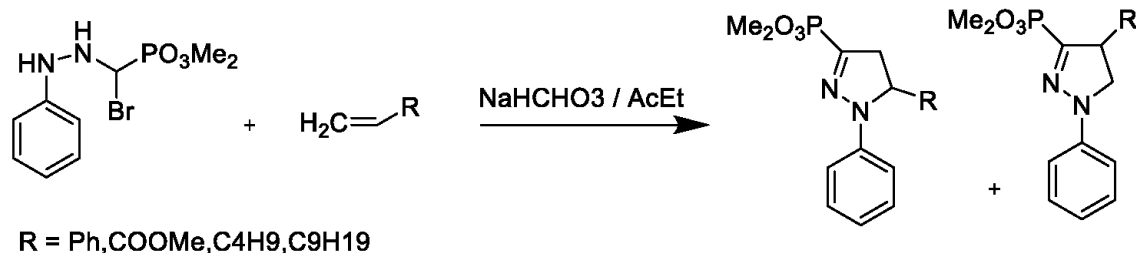


Schéma.III.6 : synthèse des pyrazolines via des alcènes

III.4.4. Irradiation de micro-ondes :

Une synthèse one-pot d'hétérocycles azotés à partir de dihalogénures d'alkyle et d'hydrazine se déroule sous irradiation de micro-ondes par un Cyclocondensation simple et efficace en milieu basique.⁷⁶(Schéma.III.8)

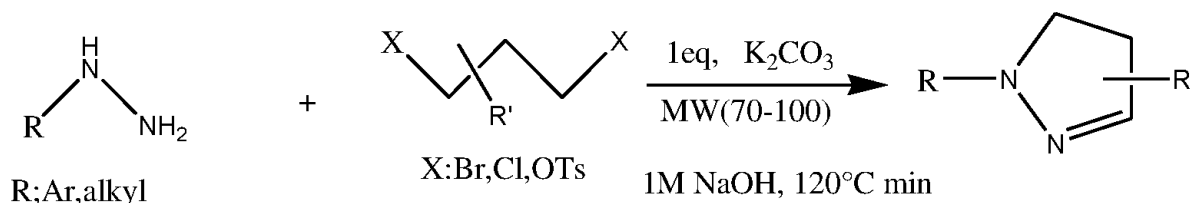


Schéma.III.7 : synthèse des pyrazolines sous irradiation de micro-ondes

III.4.5. Irradiation ultrasonique :

Les 1,3,5-triphényl-pyrazolines sont obtenus par réaction de la chalcone avec la Phénylhydrazine dans l'acide acétique glacial sous irradiation ultrasonique (schéma .III.8).⁷⁷

⁷⁶ Y. Ju, R.-S. Varma, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 135-141.

⁷⁷ R. Gupta, N. Gupta, A. Jain, *Ind. J. Chem.*, **2010**, 49B, 351-355.

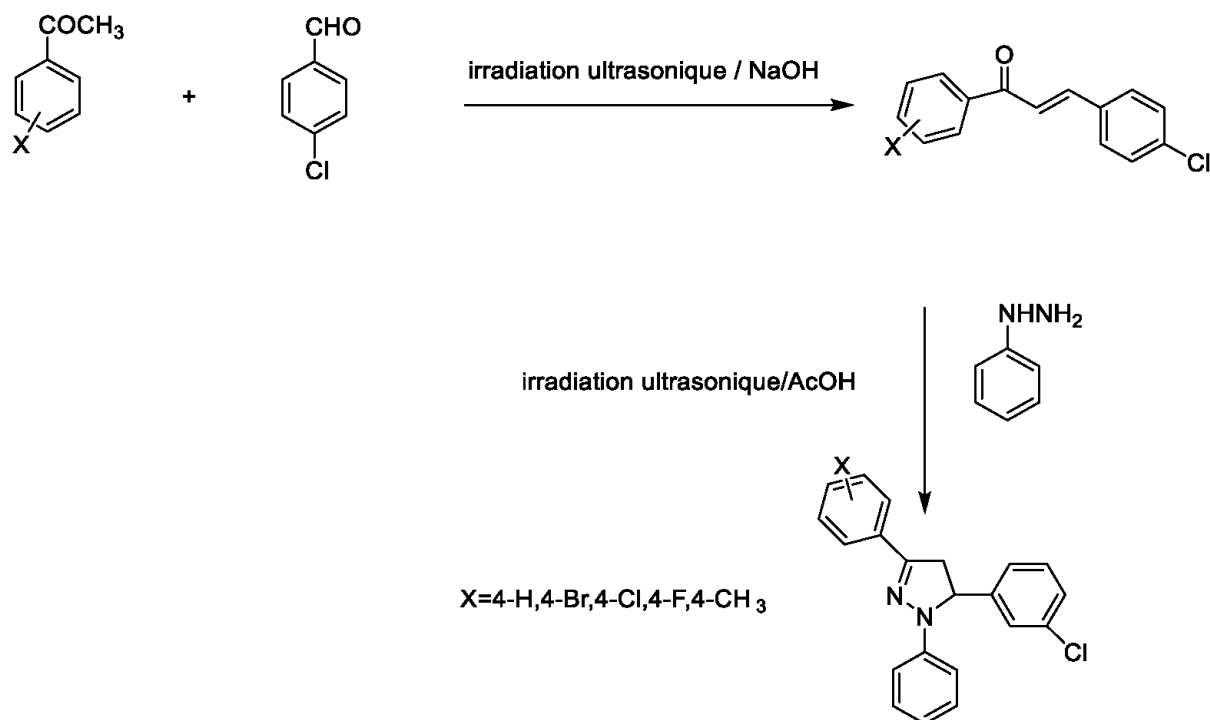


Schéma.III.8 synthèse des pyrazolines sous irradiation ultrasonique

III.4.6. Irradiation U.V :

Récemment, les pyrazolines substituées ont été obtenues à partir de la cyclocondensation Des 1,5-substitués diphenyl-1,4-pentadièn-3-ones avec l'hydrazine hydrate et un agent de Cyclisation tel que l'acide acétique dans l'éthanol sous irradiation UV ⁷⁸ (schéma.III.9).

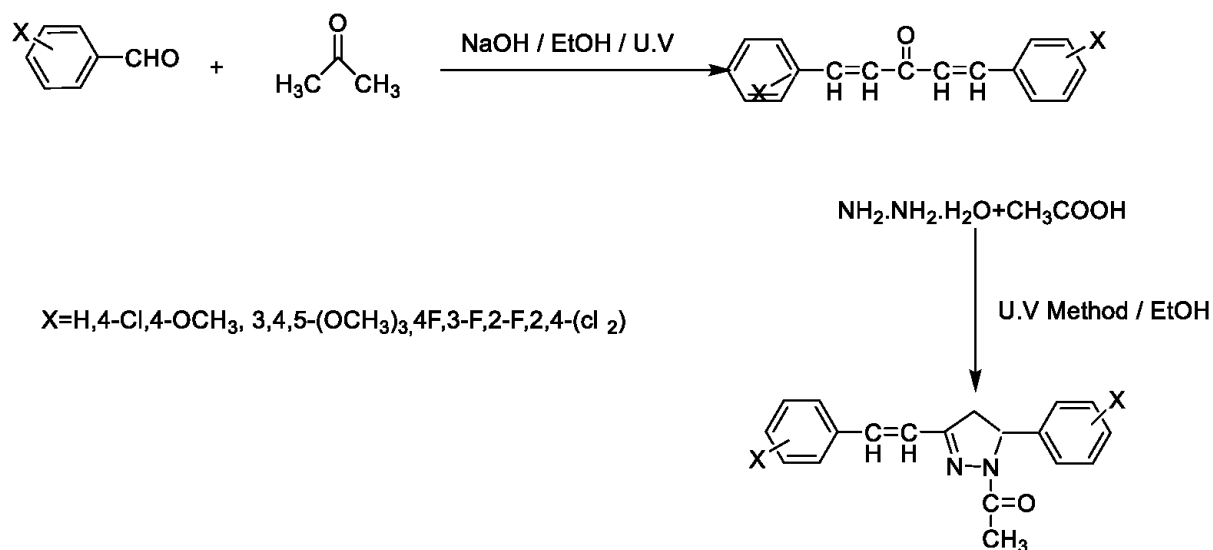


Schéma.III.9 : synthèse des pyrazolines sous irradiation UV

⁷⁸ V.-N. Pathak, R. Joshi, J. Sharma, N. Gupta, V.-M. Rao, *Phosphorous. Sulfur. Silicon.*, **2009**, 184, 1854-1865.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré l'intérêt de quelques dérivés de la pyrazoline dans le domaine biologique et/ou thérapeutique, nous avons aussi décrit les méthodes de synthèse les plus connues et des plus utilisées pour la préparation des dérivés de la pyrazoline.

CHAPITRE 4
RÉSULTAS ET PARTIE
EXPERIMENTALE

I. Techniques expérimentales :

I. 1. Chauffage à reflux :

Le montage de chauffage à reflux est un montage expérimental qui permet de chauffer un mélange réactionnel et en accélérer la réaction chimique car la température c'est un facteur cinétique. Le reflux empêche la perte de réactif ou de produit vaporisé. Cette technique elle est fréquemment utilisée en chimie organique pour synthétiser une espèce chimique.

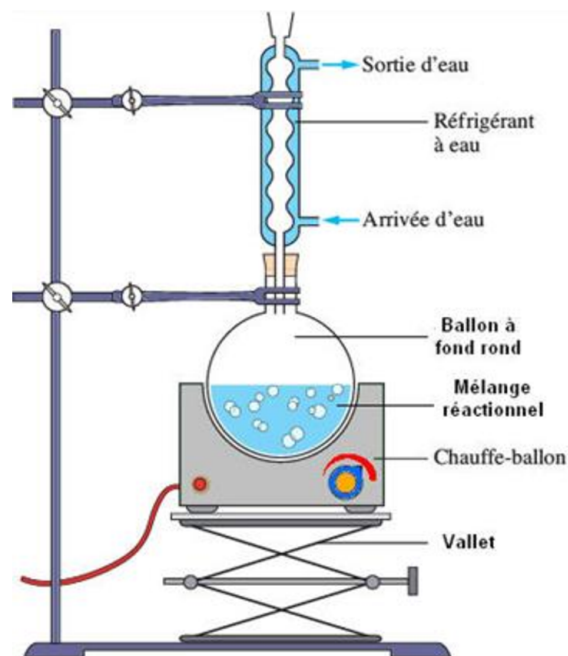


Figure IV. 1 : Montage à reflux

I. 2. Recristallisation :

La recristallisation est une méthode de purification d'un produit solide. Elle permet de séparer un solide de ses impuretés après un réaction ou une extraction. Le principe de la recristallisation repose sur la différence de la solubilité d'un composé dans un solvant à froid et à chaud. Les différentes étapes sont:

- la solubilisation à chaud dans un minimum de solvant
- la filtration à chaud pour éliminer les impuretés insolubles à chaud
- la recristallisation par refroidissement de la solution
- la filtration à froid pour éliminer les impuretés solubles à froid

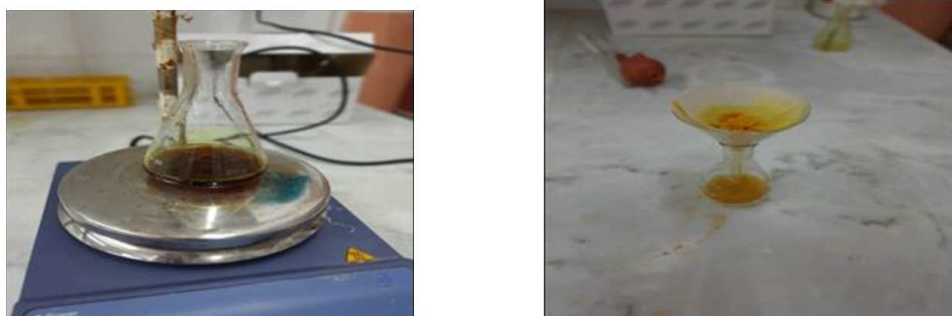


Figure IV. 2 : étapes de recristallisation

I. 3. Filtration :

La filtration est une technique séparative consistant à séparer grâce à un milieu poreux les différents constituants d'un mélange possédant une phase liquide et une phase solide. Elle peut être facilement réalisée en versant la solution hétérogène dans un entonnoir posé sur un support, au dessus d'un flacon receveur, et muni d'un papier filtre correctement plissé. Après égouttement du liquide, le solide est récupéré en grattant le papier filtre à l'aide d'une spatule



Figure IV. 3 : Montage pour filtration simple

I. 4. Point de fusion :

La température de fusion est une propriété caractéristique d'une substance solide, Il s'agit de la température de passage de l'état solide à l'état liquide. Dans un laboratoire de travaux pratique, le point de fusion est généralement mesuré à l'aide d'un banc KOFER. C'est un appareil électrique comprenant une plaque chauffante qui présente un gradient de températures allant de 20°C à 260°C et sur laquelle on fait glisser lentement, à l'aide d'une spatule, jusqu'à la fusion, quelques grains du solide dont on veut déterminer le point de fusion.

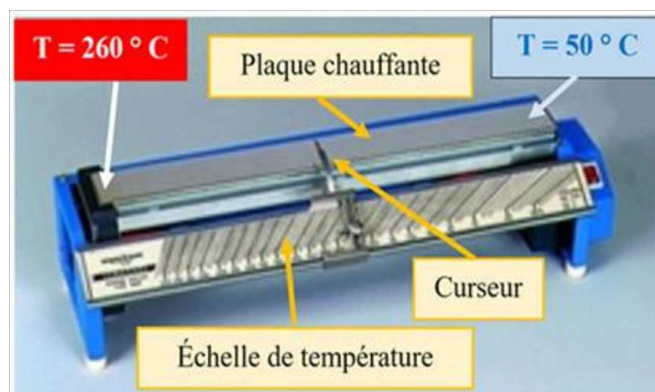


Figure IV. 4 : Banc Kofler

I. 5. Chromatographie sur couche mince :

a) Définition :

La chromatographie sur couche mince est une technique utilisée pour séparer des composants chimiques dans un but d'analyse, les composants déposés sur une plaque chromatographique (phase fixe) plongée dans un éluant (phase mobile). Elle consiste sur une plaque de silice une (des) tache(s) et de laisser éluer en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvant (appelé éluant), l'éluant diffuse le long du support. Sécher la plaque et voir les résultats sous lampe UV.

b) Facteur de rétention :

Le facteur de rétention (R_f) d'une substance est une constante et constitue une de ses caractéristiques physiques.

c) Eluant :

Il s'agit d'un solvant qui migre sur la plaque de silice. L'éluant doit être choisi de telle sorte que les produits et réactifs donnent des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur la plaque.

d) Révélation et calcul de R_f :

Sécher la plaque à l'aide d'un séchoir puis révéler les taches sous une lampe UV, ensuite les taches pointer leur centre et en fin calculer les R_f par la relation suivante :

$$R_f = \frac{d_{sub}}{d_{sol}} = \frac{\text{Distance parcourue par le substans}}{\text{Distance parcourue par le font de solvant}}$$

II. Résultats et discussions :

II.1 Réaction de Friedlander :

Elle conduit à la synthèse des quinoléines. On fait réagir une amine aromatique ayant un carbonyle en ortho avec un autre composé carbonylé ayant au moins deux hydrogènes en α . Cette réaction est généralement catalysée par une base ou un acide.

Dans cette partie nous avons procédé à la synthèse de deux dérivés 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **2a-b** comme matière première suivant la méthode de Wang⁷⁹. Il s'agit d'une réaction de condensation-cyclisation des dérivés de 2-aminobenzophénone **1a-b** avec l'acétylcétone en présence d'acide chlorhydrique (HCl 1N). Le mélange réactionnel porté à 80-90°C pendant une heure conduit aux produits recherchés avec de très bons rendements. La séquence réactionnelle est représentée dans le (Schéma IV.1).

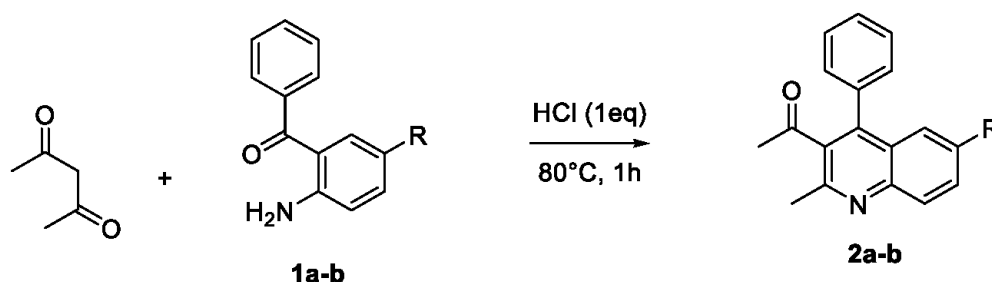


Schéma IV.1 : préparation dérivés de 3-acétylquinoléine

Le mécanisme détaillé de la formation des dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **2a-b** est représenté ci-dessous (Schéma IV.2).

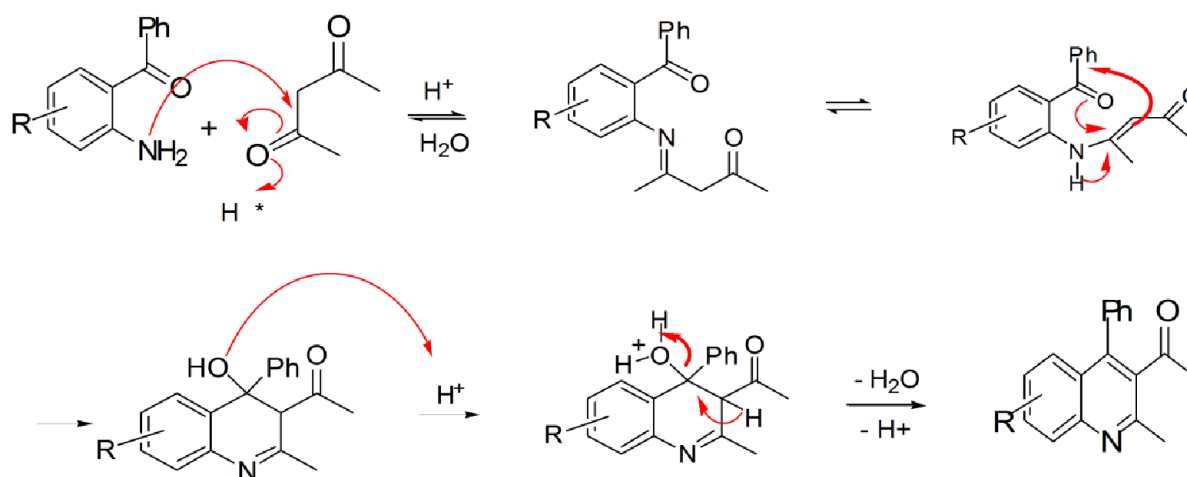


Schéma IV.2 : mécanisme réactionnel de Friedlander

⁷⁹ G. -W. Wang, C. -S. Jia, Y. -W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063.

Le tableau IV.1 rassemble les caractéristiques physiques et rendements des produits obtenus les dérivés 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **2a-b**:

Tableau IV.1 : Caractéristiques physiques et rendements des produits **2a-b**

Composé	R	Quinoléine 2	Rdt %*	T.fus publié	T.fus trouvée
1a	H	2a	85	112-113	112
1b	Cl	2b	90	154	155

*Rendement après recristallisation dans EtOH.

IV. 2 Synthèse de Claisen Schmidt :

IV. 2.1 Synthèse des dérivés de chalcone quinoléinique :

La réaction des dérivés de 3-acétylquinoléine **2a-b** avec 1.0 e.q de benzaldéhyde dans un milieu basique (NaOH) selon la méthode de Claisen-Schmidt donnent les chalcones quinoléiniques correspondants **3a-b** avec d'excellent rendement. (**Schéma IV.3**)

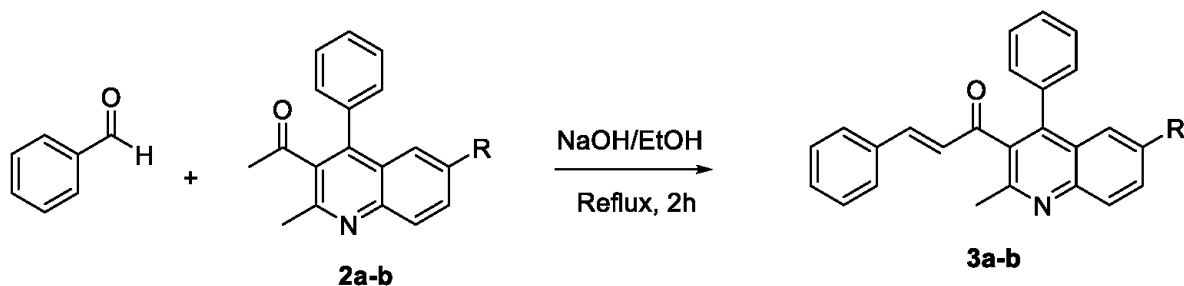


Schéma IV.3 : préparation dérivés de chalcone quinoléinique

Le mécanisme détaillé de la formation des dérivés de chalcone quinoléinique **3a-b** est représenté ci-dessous (**Schéma IV.4**).

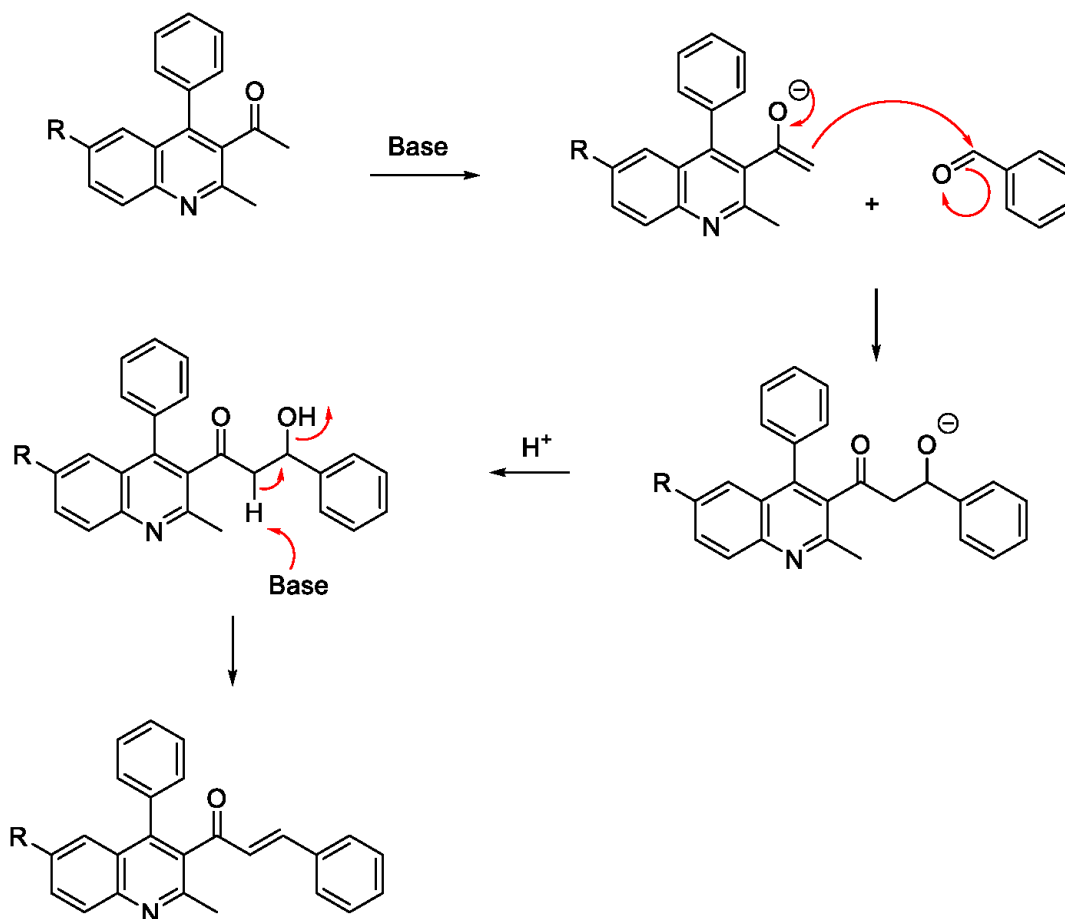


Schéma IV.4 : mécanisme réactionnel de Claisen Schmidt

Le tableau IV.2 rassemble les caractéristiques physiques et rendements des produits obtenus les dérivés 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **3a-b**:

Tableau IV.2 : Caractéristiques physiques et rendements des produits **3a-b**

Composé	R	Chalcone 3	Rdt %*	T.fus publiés	T.fus trouvée
2a	H	3a	92	210	212
2b	Cl	3b	87	218	219

*Rendement après recristallisation dans EtOH/CHCl₃ (1/2).

IV. 2.2 Synthèse des dérivés de Bis-chalcone quinoléinique :

La réaction des dérivés de 3-acétylquinoléine **2a-b** avec 0.5 e.q de 1, 4-diformylbenzene (téréphthalaldehyde) dans un milieu basique (NaOH) selon la méthode de Claisen-

Schmidt donnent les chalcones quioléiques correspondands **4a-b** avec d'excellent rendement. (Schéma IV.5)

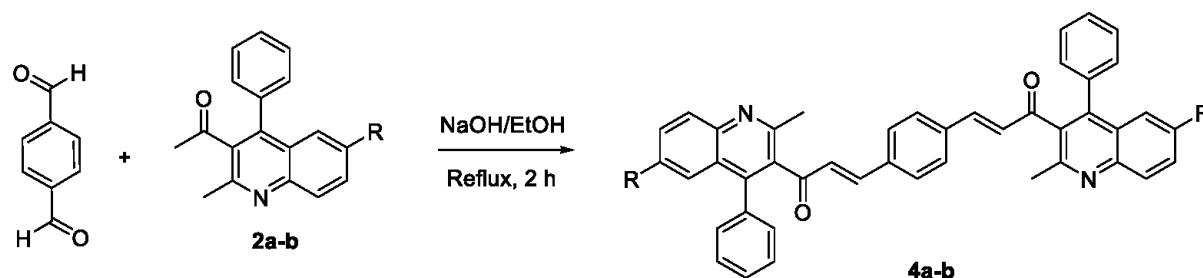


Schéma IV.5 : préparation dérivés de Bis-chalcone quioléinique

Le tableau IV.3 rassemble les caractéristiques physiques et rendements des produits obtenus les dérivés Bis-Chalcones **4a-b**:

Tableau IV.3 : Caractéristiques physiques et rendements des produits **4a-b**

Composé	R	Bis-Chalcone 4	Rdt %*	T.fus publiés	T.fus trouvée
2a	H	4a	88	>260	>260
2b	Cl	4b	76	>260	>260

*Rendement après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

III. Conclusion :

Dans cette partie nous avons procédé à la synthèse de dérivés 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **2a-b** suivant la méthode de Frailänder. Ces produits sont utilisés comme des matières premières de notre travail pour préparer des chalcones quioléiques **3a-b** et des bis-chalcones quioléiniques **4a-b** par une réaction de condensation simple et efficace dans l'éthanol et en présence d'une base (NaOH).

Les composés **3a-b** et **4a-b** synthétisés ont été obtenus avec des bons rendements et les résultats obtenus sont en bons accord avec les résultats publiés.

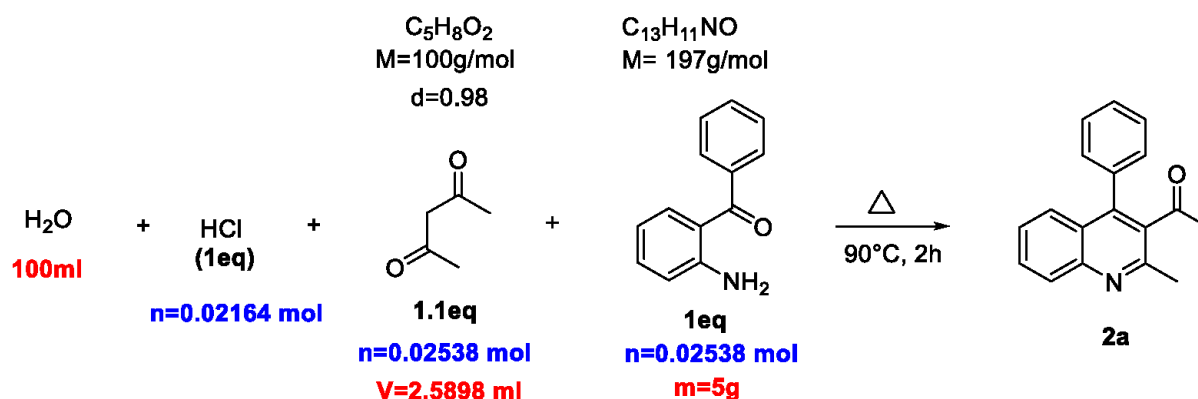
IV. Partie expérimentale :

IV.1 Synthèse de Friedlander : préparation des quinoléines

IV.1.1 Préparation de 3-acétyl-2-méthyl- 4-phénylquinoléine 2a :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 200 mL, on introduit 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0.25N. On ajoute ensuite, 5g (1.0 eq.) d'*o*-aminobenzophénone et 2.5898ml (1.1 eq.) de 2,5-pentanedione. On chauffe le mélange à 80-90°C pendant une période de 1 à 2 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante. Ensuite on ajoute 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.25N (20 ml H₂O + 0,6768g NaOH), le précipité formé est filtré, puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle ou éthanol.



Formule brute: C₁₈H₁₅NO

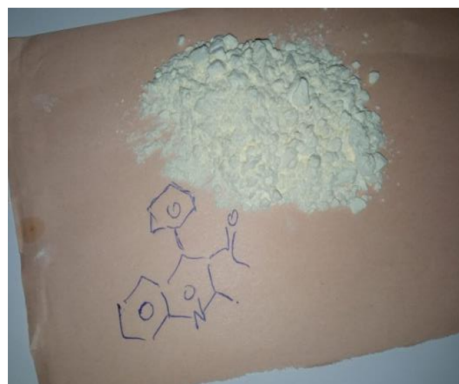
Masse moléculaire: 261 g.mole⁻¹

Solide : poudre blanc

Rendement = 85%

T.fus = 112°C,

R_f = 0.81 (éluant = éthanol)



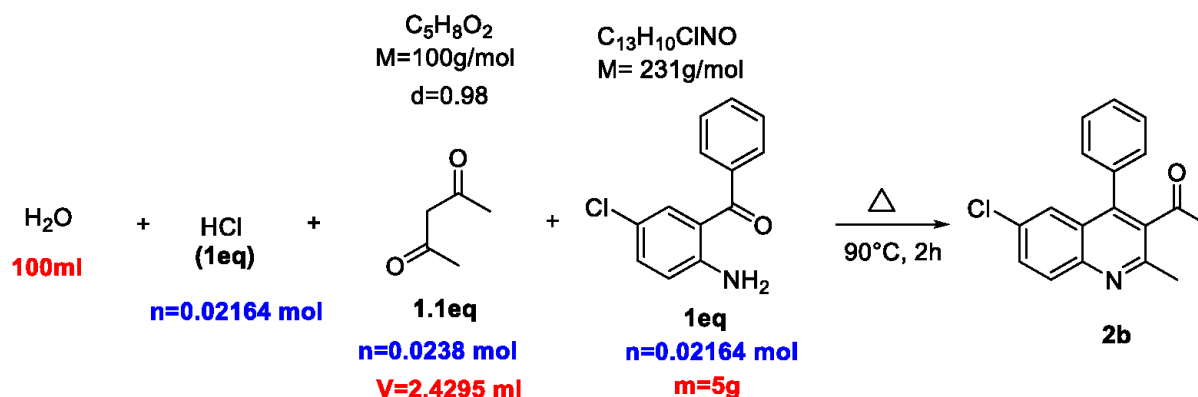
IV.1.2 Préparation de 3-acétyl-5-chloro-2-méthyl- 4-phénylquinoléine

Mode opératoire :

Dans un ballon de 200 mL, on introduit 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0.25N. On ajoute ensuite, **5g** (1.0 eq.) d'*o*-amino-5-chlorobenzophénone et **2.4295ml** (1.1 eq.) de 2,5-pentanedione. On chauffe le mélange à 80-90°C pendant une période de 1 à 2 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante. Ensuite on ajoute 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.25N (20 ml H₂O + 0,6768g NaOH), le précipité formé est filtré, puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle ou éthanol.



Figure IV.5: montage de préparation de (2a)



Formule brute: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}$

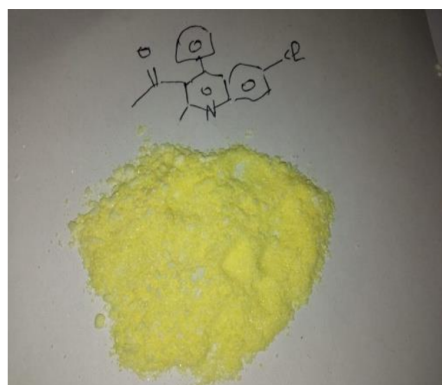
Masse moléculaire: $295.5 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide : joli cristal jaune

Rendement = 90%

T.fus = 155°C

Rf = 0.95 (éluant = éthanol)

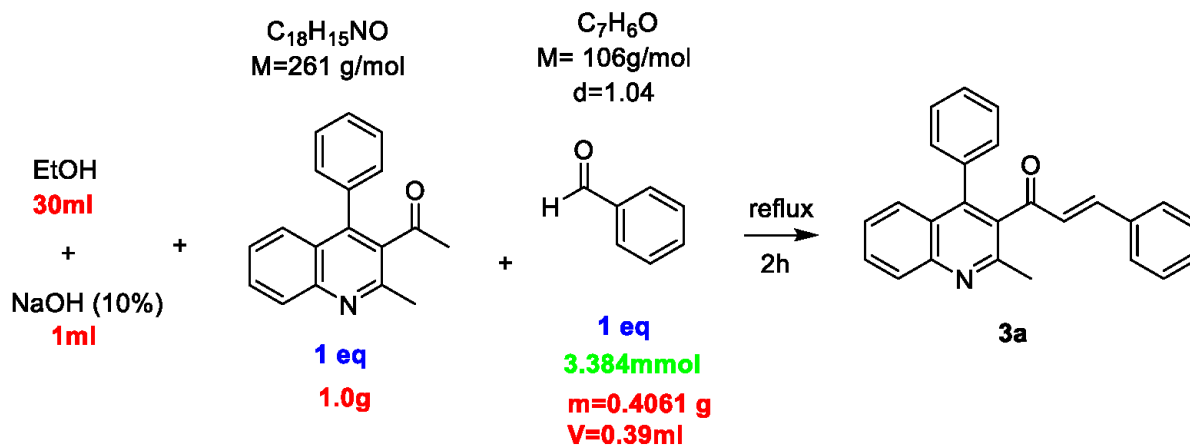


IV.2 Synthèse de Claisen-schmidt : préparation des chalcones quinoléiniques

IV.2.1 Préparation de (E)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one 3a :

Mode opératoire :

Dans un ballon rodé de 100 ml muni d'une agitation, surmonté d'un réfrigérant à reflux, Ajouter 30 ml d'éthanol absolu et 1 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium NaOH (10%). Ensuite ajouter en une seule fois 1.0 e.q de 3-acétyl-2-méthyl- 4-phénylquinoléine **2a**, puis ajouter 1.0 e.q du benzaldéhyde pur. Agiter et porter au reflux pendant deux heures. Refroidir ensuite le mélange réactionnel dans un bain de glace, tout en agitant. La Chalcone précipite (gratter les parois avec une baguette de verre si le produit reste huileux). Attendre pour obtenir un maximum de produit (au minimum une demi-heure). Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau glacée jusqu'à pH neutre. Filtrer sur Büchner. Laisser sécher à l'air, la Chalcone obtenue est recristallisée dans l'éthanol.



Formule brute: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}$

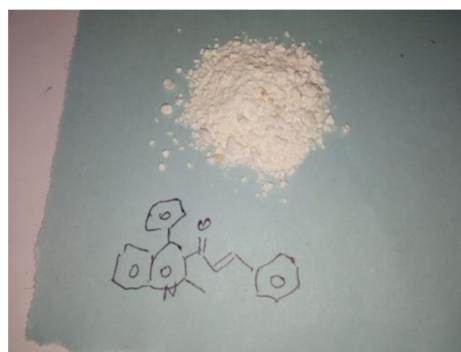
Masse moléculaire: $349,13 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide : poudre beige

Rendement = 92%

T.fus = 210°C ,

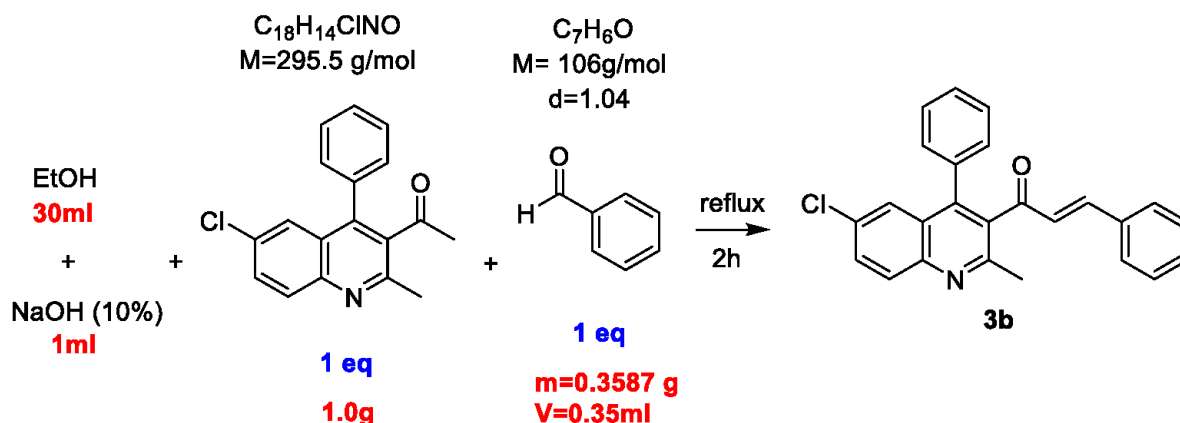
Rf = 0.77 (éluant = éthanol)



IV.2.2 Préparation de (E)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **3b** :

Mode opératoire :

Dans un ballon rodé de 100 ml muni d'une agitation, surmonté d'un réfrigérant à reflux, Ajouter 30 ml d'éthanol absolu et 1 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium NaOH (10%). Ensuite ajouter en une seule fois 1.0 e.q 3-acétyl-6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléine, puis ajouter 1.0 e.q du benzaldéhyde pur. Agiter et porter au reflux pendant deux heures. Refroidir ensuite le mélange réactionnel dans un bain de glace, tout en agitant. La Chalcone précipite (gratter les parois avec une baguette de verre si le produit reste huileux). Attendre pour obtenir un maximum de produit (au minimum une demi-heure). Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau glacée jusqu'à pH neutre. Filtrer sur Büchner. Laisser sécher à l'air, la Chalcone obtenue **3b** est recristallisée dans l'éthanol.



Formule brute: $C_{25}H_{18}ClNO$

Masse moléculaire: 383.11g.mole^{-1}

Solide : poudre jaune

Rendement = 87%

T.fus = 218°C,

Rf = 0.90 (éluant = éthanol)

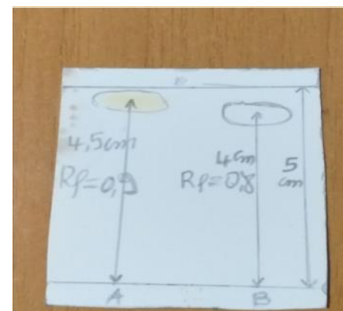


Figure IV. 6 : Utilisation plaque CCM du produit 3b

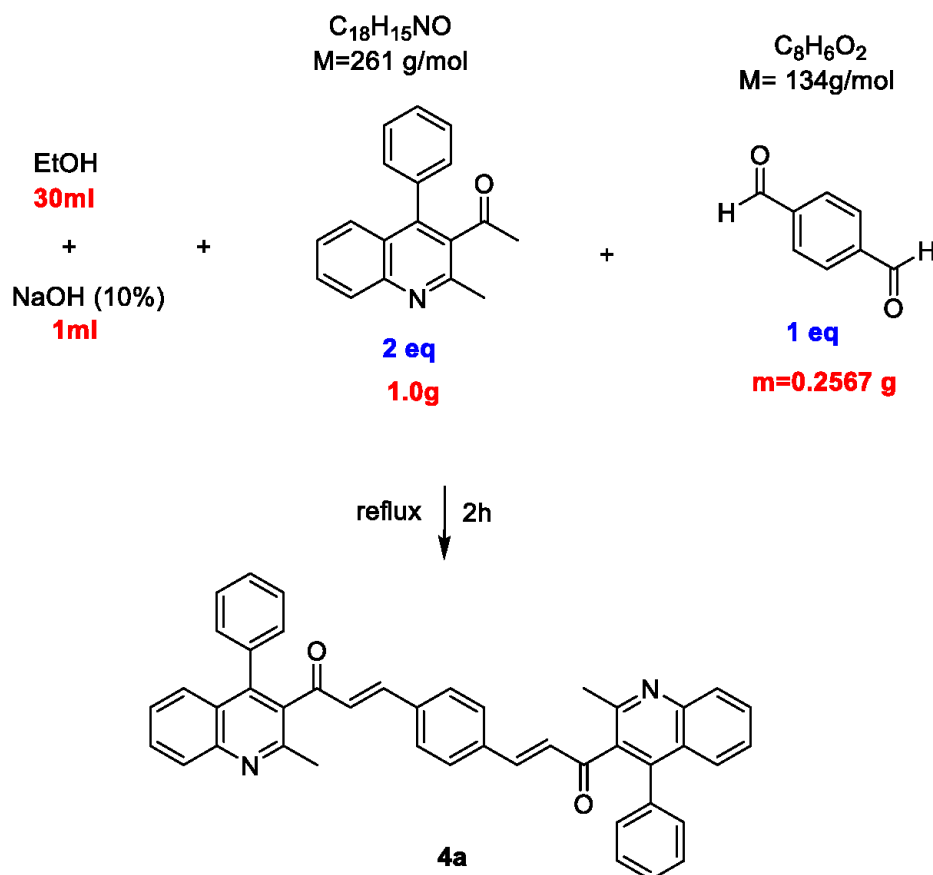
IV.3 Synthèse de la bis-chalcone quinoléique

IV.3.1 Préparation de 2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phenylene)bis[1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)]prop-2-én-1-one] 4a :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mL d'éthanol 95% et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de téréphthaldehyde et 2.0 équivalents des dérivés de 3-acétyl quinoléine (2.61mmol), ensuite le mélange est abandonné à la température ambiante

pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé. Ce produit recristallisé dans un mélange binaire acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/1).



Formule brute: $\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

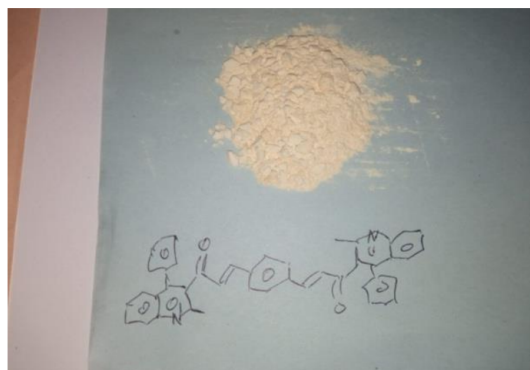
Masse moléculaire: $688,1684 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide : poudre beige

Rendement = 75%

T.fus > 260°C ,

$R_f = 0.71$ (éluant = éthanol)



IV.3.2 Préparation de 2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phenylene)bis[1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)]prop-2-én-1-one] 4b :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mL d'éthanol 95% et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de téréphthalaldehyde et 2.0 équivalents des dérivés de 3-acétyl quinoléine (2.61mmol), ensuite le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé.

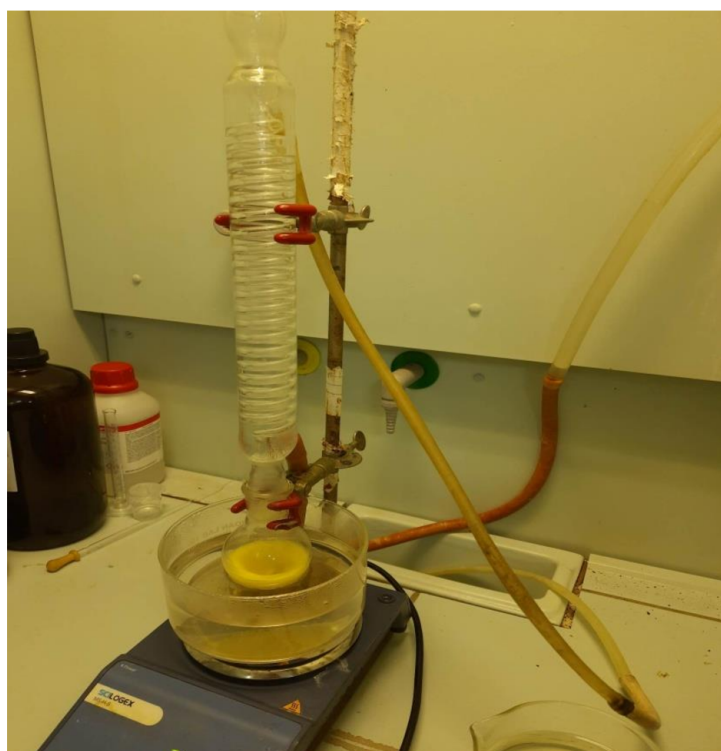
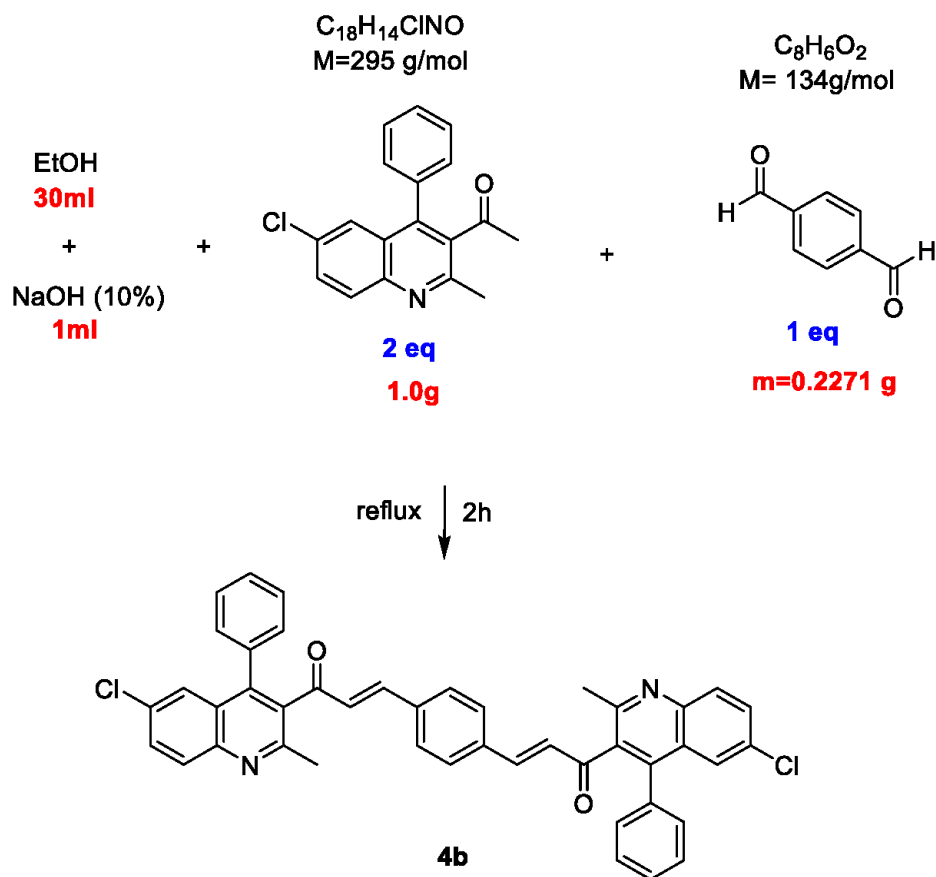


Figure IV.7: montage de préparation de (4b)



Formule brute: $C_{44}H_{30}Cl_2N_2O_2$

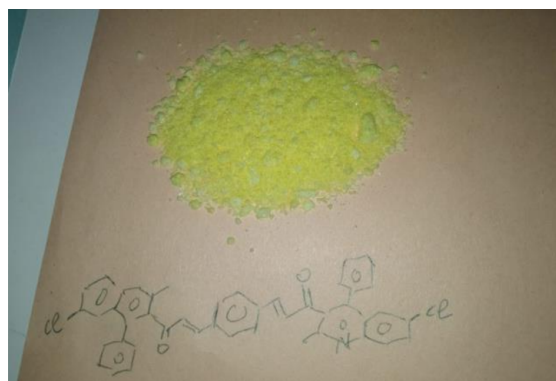
Masse moléculaire: $688,1684 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide : cristaux jaune clair

Rendement = 75%

T.fus > 260°C,

Rf = 0.64 (éluant = éthanol)



CONCLUSION GÉNÉRALE

Le monde de la chimie pharmaceutique est saisi d'un véritable engouement pour l'étude des composés hétérocycliques et ceci se traduit par le nombre de publications exécutées. Les diverses activités présentées par ces composés incitent de plus en plus les chimistes à orientés vers leurs synthèse et d'étudier à travers ces derniers de nouvelles activités.

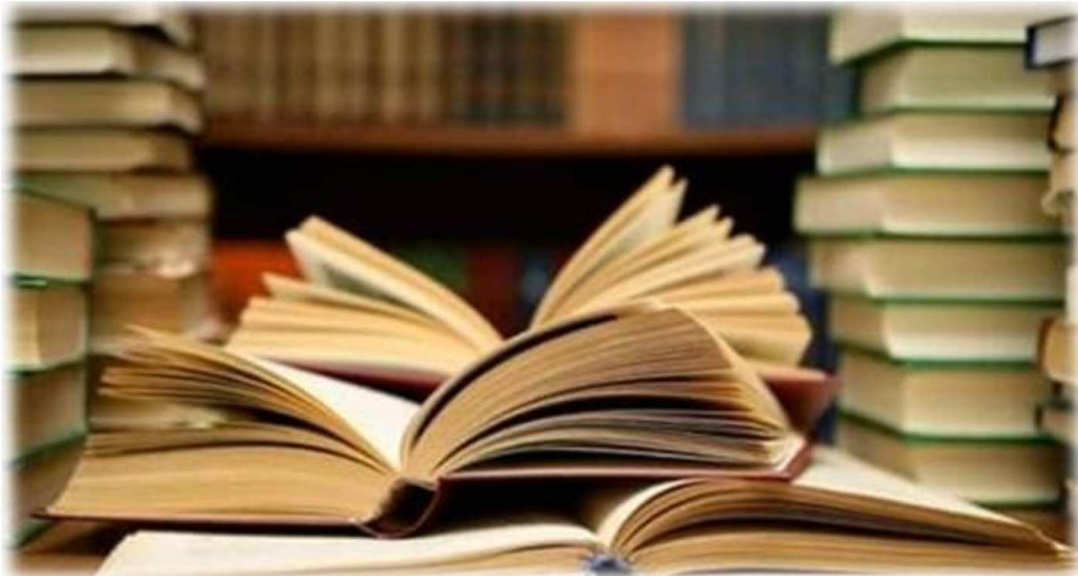
L'objectif recherché à travers ce manuscrit est axé sur la préparation et la caractérisation de nouveaux hétérocycles de type pyrazoline-quinoléine.

Dans la première partie du quatrième chapitre nous avons préparés deux dérivés de 3-acétylquinoléines **2a-b** via la réaction de Friedlander par la condensation-cyclisation des dérivés de 2-aminobenzophénone **1a-b** avec l'acétylcétone en présence d'acide chlorhydrique (HCl 1N). Dans la deuxième partie de ce travail nous avons préparé deux chalcones quinoléiniques **3a-b** et deux bis- chalcones quinoléiniques **4a-b** par la réaction de condensation de Claisen-Schmidth. Ces produits sont obtenus avec des bons rendements et les propriétés physiques obtenues sont identiques à ceux publiés.

La dernière partie de ce travail est dédiée à la préparation de nouveaux composés de type pyrazoline-quinoléine et bis-pyrazoline-quinoléine, mais la durée du stage 12 jour est insuffisante pour préparer les composés ciblés, et donc cette partie a été annulée où nous avons préparé les dérivés de chalcones quinoléiniques **3a-b** et bis-chalcones quinoléiniques **4a-b** uniquement.

Nous avons déterminé les propriétés physiques de ces composés et les résultats obtenus sont totalement identiques à ceux publiés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- 1) García-Valverde M, and Torroba. T.Sulfur-nitrogen heterocycles. *Molecules*. 10, 2, **(2005)**, 318-320.
- 2) Rajput AP, and Kankhare AR. Synthetic utility of aza-heterocyclics: A Short Review. *International journal of pharmaceutical science invention*. 6, 3, **(2017)**, 19-25.
- 3) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero and A. Goti, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1213.
- 4) D.-G. Pinto, A.-M. Silva, J.-A. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4, 747-755.
- 5) Mandewale MC, Thorat B, Patil U, Kale B, and Yamgar R. Developments in quinoline synthesis: a review. *Heterocyclic Letters*. 5, 3, **(2015)**, 475-488.
- 6) Rajesh YB. Quinoline heterocycles: synthesis and bioactivity. *Heterocycles-Synthesis and Biological Activities*. **(2018)**, 1-18.
- 7) C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 8) C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 9) C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 10) Pérez, B., Teixeira, C., Gut, J., Rosenthal, P.J., Gomes, J.R., Gomes, P. *Chem. Med. Chem.* **2012**, 7, 1537-1540.
- 11) El-Feky, S.A., El-Samii, Z.K.A., Osman, N.A., Lashine, J., Kamel, M.A., Thabet, H.K. *Bioorg. Chem.* **2015** (58) 104–116.
- 12) Reddy, V.G.; Kanth, R.S.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rao, S.P.; Kishore, K.H.; Murthy, U.S.; Ravi, B.; Ashok, K.B.; Parthasarathy, T. *Design. Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 1570-1578.
- 13) da Matta, A.D., dos Santos, C.V.B., de Pereira, S.H., de Frugulhetti, P.P.I.C., deOliveira, M.R.P., De Souza, M.C.B.V., Moussatché, N., Ferreira, V.F. *Heteroatom Chem.* **1999**, 10, 197–202.
- 14) Souza, TML, De Souza, MCBV, Ferreira, VF, Canuto, CVBS, Marques, IP, Fontes, CFL et Frugulhetti, IC **(2008)**. *Recherche antivirale* , 77 (1), 20-27.
- 15) Chen, S., Chen, R., He, M., Pang, R., Tan, Z., et Yang, M. **(2009)**. *Chimie bioorganique et médicinale* , 17 (5), 1948-1956.
- 16) Baba, A., Kawamura, N., Makino, H., Ohta, Y., Taketomi, S., Sohda, T., *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5176–5182.
- 17) Gilbert, A.M., Bursavich, M.G., Lombardi, S., Georgiadis, K.E., Reifenberg, E., Flannery, C., Morris, E.A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6454–6457.
- 18) Gholap, A.R., Toti, K.S., Shirazi, F., Kumari, R., Bhat, M.K., Deshpande, M.V., Srinivasan, K.V., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6705–6715
- 19) Kharkar, P.S., Deodhar, M.N., Kulkarni, V.M., *Med. Chem. Res.* **2009**, 18, 421–432.
- 20) Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Panda, B.P., *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 1340–1348.
- 21) McCall, J.M.; Brink, R.E.; Kamdar, B.V.; Ska-Letzky, L.L.; Perricone, S.C.; Piper, R.C.; Delehonty, P.J. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 133-137.
- 22) Zhang, C-B.; Xun, C.; Hong, L.; Quan, Z-S.; Piao, H-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 4606-4609.
- 23) Abouzid, K.; Hakeem, M.A.; Khalil, O.; Maklad, Y. *Med. Chem.*, **2008**, 16, 382-389.
- 24) Bouzian, J. *Mar. Chim. Heterocycl.*, **2020**, Volume 19, Issue 1, Page 1-42.
- 25) Skraup, Z. *H. Ber.* 1880, 13, 2086.

- 26) Denmark SE, and Venkatraman S. On the mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*. 71, 4, **(2006)**, 1668-1676.
- 27) a) Combes, A., Compt. Rend., **1888**, 106, 142. (b) Combes, A., Compt. Rend., **1888**, 106, 1536. (c) Combes, A., Bull. Soc. Chim. Fr., **1888**, 49, 89. (d) Combes, A., Bull.Soc. Chim. Fr. **1888**, 49, 91.
- 28) D.R. Adams, J.N. Dominique, J.A. Perez, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 517.
- 29) Friedlaender P. Ueber o-Amidobenzaldehyd. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 15, 2, **(1882)**, 2572-2575.
- 30) a) G. -W. Wang, C. -S. Jia, Y. -W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063. b) S. Ghassamipour, A. R. Sardarian; *Tetrahedron Letters*; 50, **2009**, 514-519. c) Palimkar, S. A.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9371.
- 31) (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B.Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1981**, 1520. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12870. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tartnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1957. (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tartnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.
- 32) a) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3837. b) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14327.
- 33) Sekgota, KC., Majumder, S., Isaacs, M., Mnkandhla, D., Hoppe, HC., Khanye, SD., Kriel, FH., Coates, J., Kaye, PT **(2017)**. *Bioorg. Chem.* **75**, 310-316.
- 34) Mohammed, ST., Dina, AB., Reda, M. *Int. J. Org. Chem.*, **2002**, 2(1),
- 35) Kowsari, E., Mallakmohammadi, M., Ultrason. Sonochem. **2011**, 18, 447-454.
- 36) (a) Doebner, O., Ann., **1887**, 242, 265. (b) Doebner, O., Ber., **1887**, 20, 277.
- 37) Wang, Y., Peng, C., Liu, L., Zhao, J., Su, L., Zhu, Q., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2261-226.
- 38) ZHUANG, Chunlin, ZHANG, Wen, SHENG, Chunquan, et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical reviews*, **2017**, vol. 117, no 12, p. 7762-7810.
- 39) MOHAMMED, Jalal Hasan. BiologicalActivities Importance of Chalcone Derivatives. *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, 1 (3), 107, **2015**, vol. 112.
- 40) ACHANTA, Geetha, MODZELEWSKA, Aneta, FENG, Li, et al. A boronic chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Molecular pharmacology*, **2006**, vol. 70, no 1, p. 426-433.
- 41) Tsukiyama R. I., Katsura H., Tokuriki N., Kobayashi M., *Antimicrob Agents Chemother.*, 46, 1226- 1230 **(2002)**.
- 42) PATIL, Chetana B., MAHAJAN, S. K., et KATTI, Suvarna A. Chalcone: A versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical sciences and research*, 2009, vol. 1, no 3, p. 11.
- 43) H.-K. Hsieh, T.-H. Lee, J.-P. Wang, J.-J. Wang, C.-N. Lin, *Pharm. Res.*, **1998**, 15, 39-46.

- 44) Feldman. M., Tenabe. S., Epifano. F., Genovese. S., Curini. M., Grenierd. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. *J Nat Prod*, **2011**. 74, 1, pp26-31.
- 45) HARAGUCHI, Hiroyuki, ISHIKAWA, Harumi, MIZUTANI, Kenji, *et al.* Antioxidative and superoxidescavengingactivities of retrochalcones in *Glycyrrhizainflata*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **1998**, vol. 6, no 3, p. 339-347.
- 46) Xiaolin. Z. I., Anne. R., Simoneau. *Cancer Research*, **2005**, 65, pp 3479-3486.
- 47) Peyrot V., Leynadier D., Sarrazin M., Briand C., Menendez M., Laynez J., Andreu J. M., *Biochemistry*, 31, 11125 (1992).
- 48) CHAVAN, B. B., GADEKAR, A. S., MEHTA, P. P., *et al.* *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, **2016**, vol. 6, no 56, p. 01.
- 49) SMIT, Frans J. *et N'DA*, David D. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2014**, vol. 22, no 3, p. 1128-1138.
- 50) Vishwanadham, SUMAN, D., ANUSHA, V., *et al.* A review on Chalcones and its importance YERRAGUNTA. *PharmaTutor*, **2013**, vol. 1, no 2, p. 54-59.
- 51) Lopez S., Castelli M. V., Zacchino S., Dominguez J. N., Lobo G., Charris-Charris J., Coetrs J. C. C., Ribas J. C., Devia C., Rodrigues A. M., Enriz R. D., *Bioorg. Med. Chem.* , 9, 1999-2013 (2001).
- 52) EISOHLY H. N., JOSHI A. S., NIMROD A. C., WALKER L. A., CLARK A. M., *Planta. Med.* , 67, 87-89 (2001).
- 53) UGWU, David I., EZEMA, Benjamin E., OKORO, Uchechukwu C., *et al.* Syntheses and pharmacological applications of chalcones: a review. *Int J ChemSci*, **2015**, vol. 13, no 1, p. 459-500.
- 54) LARSEN, Mogens, KROMANN, Hasse, KHARAZMI, Arsalan, *et al.* Conformationallyrestricted anti-plasmodial chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2005**, vol. 15, no 21, p. 4858-4861.
- 55) GUEYE Rokhaya, POUGET Christelle, CHAMPAVIER Yves, *Comptes Rendus Chimie*, **2014**,17, 5, p. 443-449.
- 56) CLAISEN, L.; CLAPAREDE, A. *BER.DTSCH.CHEM.GES*, **1881**, 14, 349.
- 57) WU, Xiao-Feng, NEUMANN, Helfried, SPANNENBERG, Anke, *et al.* Development of a general palladium-catalyzedcarbonylative Heck reaction of arylhalides. *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, vol. 132, no 41, p. 1459614602.
- 58) WU, Xiao-Feng, NEUMANN, Helfried, SPANNENBERG, Anke, *et al.* Development of a general palladium-catalyzedcarbonylative Heck reaction of arylhalides. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, vol. 132, no 41, p. 1459614602.
- 59) R.-U. Braun, M. Ansorge, T.-J. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 9081-9094.
- 60) NASIR ABBAS BUKHARI, Syed, JASAMAI, Malina, JANTAN, Ibrahim, *et al.* Review of methods and variouscatalystsused for chalcone synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2013**, vol. 10, no 1, p. 73-83.
- 61) P. Lechat, *Dénominations communes des médicaments*, édition Doin, (1972).
- 62) A. Ozdemir, G. Turan-Zitouni, Z.-A. Kaplancikli, *Turk .J. Chem.*, **2008**, 32, 529- 538.
- 63) Barsoum, F. F. ; Adel S. Girgis, A, S. *Eur J Med Chem*. **2009**, 44, 2172-2177.

- 64) Rathish IG, Javed K, Ahmad S, et al. Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. *Eur J Med Chem* **2009**; 19: 255-258.
- 65) Amir M, Kumar H, Khan SA. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new antiinflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem Lett* **2008**; 18: 918-922.
- 66) Barsoum FF, Hosni HM, Girgis AS. Novel bis(1-acyl-2-pyrazolines) of potential anti-inflammatory and molluscicidal properties. *Bioorg Med Chem* **2006**; 14: 3929-3937.
- 67) D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O.Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 42, 1-9.
- 68) Havrylyuk, D. ; Zimenkovsky, B. ; Vasylenko, O. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 1396-404.
- 69) Turan-Zitouni, G. ;Chevaller, P. ; Kilic, F. S. ; Erol, K. Erol, K. *Eur J Med Chem.* **2000**, 35, 635-41.
- 70) Camacho, M. E. ; Leon, J. ; Entrena, A. *J Med Chem.* **2004**, 47, 5641-50.
- 71) Fernando, B. ; David, G. L. ; Luis, M. A. ; Ibon, A. ; José, E. *StructChem.* **2013**, 24, 421-432.
- 72) V.-H. Babu, C. Sridevi, A. Joseph, K.-K. Srinivasan, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **2008**, 69, 470-473.
- 73) J.-P. Waldo, S. Mehta, R.-C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6666-6670.
- 74) R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, F. Rossi, F. Orallo, M. Yanez, A. Vitali, F. Ortuso, S. Alcaro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 6479-6482.
- 75) P.-K. Sharma, S. Kumar, P. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik, Y. Dhingra, K.-R. Aneja, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2650-2655.
- 76) N.-M. Abunada, H.-M. Hassaneen, N.-G. Kandile, O.-A. Miqdad, *Molecules.*, **2008**, 13, 10111024.
- 77) P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, V. Rizzo, C. De Micheli, *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 5554-5560.
- 78) Y. Ju, R.-S. Varma, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 135-141.
- 79) R. Gupta, N. Gupta, A. Jain, *Ind. J. Chem.*, **2010**, 49B, 351-355.
- 80) V.-N. Pathak, R. Joshi, J. Sharma, N. Gupta, V.-M. Rao, *Phosphorous. Sulfur. Silicon.*, **2009**, 184, 1854-1865.
- 81) G. -W. Wang, C. -S. Jia, Y. -W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063.

RÉSUMÉ

Résumé :

En raison de l'importance des composés de chalcone en chimie organique du fait de leurs interactions d'une part, et de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique d'autre part. Ils jouent un rôle important et efficace dans le domaine pharmaceutique ainsi que dans le domaine médical résultant de sa grande activité biologique.

Pour cette raison, nous avons choisi dans ce travail de préparer et la réactivité des dérivés des chalcones liés au noyau quinoléine par les méthodes usuelles.

Ce mémoire comprend quatre chapitres, le premier chapitre traite de l'importance biologique et des diverses méthodes qui conduisent à la préparation des composés quinoléiques, le deuxième chapitre est consacré aux dérivés de la chalcone, où nous avons précisé l'importance biologique ainsi que les méthodes de préparation, tandis que dans le troisième chapitre, et de la même manière, nous avons précisé l'importance biologique ainsi que les méthodes de préparation des dérivés de la pyrazoline.

Le quatrième et dernier chapitre traite la partie expérimentale et les résultats obtenus en laboratoire.

Tous les composés synthétiques ont été étudiés pour leurs propriétés physiques en utilisant la chromatographie sur couche mince, la détermination du rendement et les points de fusion.

Mots clés : quinoléine, chalcone, pyrazoline.

Abstract :

Because of the importance of chalcone compounds in organic chemistry due to their interactions on the one hand, and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other hand. They play an important and effective role in the pharmaceutical field as well as in the medical field resulting from its great biological activity.

For this reason, we have chosen in this work to prepare and reactivity derivatives of chalcones linked to the quinoline nucleus by the usual methods.

This thesis comprises four chapters, the first chapter deals with the biological importance and the various methods which lead to the preparation of quinoline compounds, the second chapter is devoted to chalcone derivatives, where we have specified the biological importance as well as the methods of preparation, while in the third chapter, and in the same way, we specified the biological importance as well as the methods of preparation of the derivatives of pyrazoline.

The fourth and last chapter deals with the experimental part and the results obtained in the laboratory.

All synthetic compounds were studied for their physical properties using thin layer chromatography, yield determination and melting points.

Keywords: quinoline, chalcone, pyrazoline

الملخص:

نظرا لأهمية مركبات الشالكون في الكيمياء العضوية وذلك بسبب تفاعلاتها من جهة، وتواجدها في عدد كبير من الجزيئات ذات المصدر الطبيعي والاصطناعي من جهة أخرى. فهي تلعب دور مهم وفعال في المجال الصيدلاني وكذا المجال الطبي الناتج من نشاطها البيولوجي الكبير.

من أجل ذلك اخترنا في هذا العمل تحضير وفعالية المركبات الشالكونية المرتبطة بنواة الكينولين باستعمال الطرق المألوفة.

تشمل هذه المذكرة أربعة فصول، الفصل الأول يعالج الأهمية البيولوجية ومختلف الطرق التي تؤدي إلى تحضير مركبات الكينولين، الفصل الثاني خصص لمشتقات الشالكون حيث قمنا بتوضيح الأهمية البيولوجية وكذلك طرق التحضير، أما في الفصل الثالث وبنفس الطريقة حيث قمنا بتوضيح الأهمية البيولوجية وكذلك طرق التحضير لمشتقات البيرازولين. الفصل الرابع و الأخير يتطرق إلى النتائج المتحصل عليها و الجانب التطبيقي المنجز في المختبر.

جميع المركبات المصطنعة قمنا بدراسة خصائصها الفيزيائية باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، تحديد المرودود وكذلك درجات الانصهار.

الكلمات المفتاحية: الكينولين ، الشالكون ، البيرازولين.