

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 :

BOUGUELAA ASSILA et BOUAITA AHLEM

Synthèse et réactivité des carbonyle α, β -insaturés vis-à-vis des méthylènes activés

Soutenu le : 07/07/2022

Devant le jury :

CHAABANE Hanane	MCA	Université Skikda	Président
MEGUELLATI Amel	MCB	Université Skikda	Examinatrice
KEDJADJA Allaoua	MCA	Université Skikda	Rapporteur

Année Universitaire 2021/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Avant de commencer ne tenons également à remercier le dieux le tout puissant de nous avoir donner le courage la volonté la santé pour effectuer ce travail ; ainsi notre directeur de mémoire Mr. KHADJADJA Allaoua maitre de conférence classe A (MCA) université 20 aout 1955 Skikda pour ces orientations son aide son soutien tout au long de ce travail.

Nous voudrons également remercier les membres de jurés Mm. CHAABANA Hanane maitre de conférence classe A (MCA) université 20 aout 1955 Skikda et Mm. MEGUELLATI Amel maitre de conférence classe B (MCB) université 20 aout 1955 Skikda, d'avoir accepté de jujée ce modeste travail. merci également et soyer les bienvenus aujourd'hui INCHA-ALLAH nous allons présenter notre mémoire de fin d'étude universitaire qui est intitulé « Synthèse et réactivité des carbonyle α , β -insaturés vis-à-vis des méthylènes activés ».



Dédicaces

Je dédie ce travail tout particulièrement à mes parents et je l'ai remercié de m'avoir offert tout ce dont j'ai besoin et même plus. Mon cher père, ma mère la femme la plus compréhensive, motivante et présente.

A mon mari qui m'encourage toujours, mes chères sœurs ainsi que mes frères, merci de m'avoir toujours aidé.

A tous mes amis et à tous ceux qui ne sont pas cités.

BOUGUETLAA ASSILA





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 à ma mère et mon père pour leur amour leur soutien et encouragement durant ces années d'études.

A mes chers frères Ahcène et Mohcen.

A tous mes amis et particulièrement mon binôme Assila pour leur affection, compréhension et patience.

BOUAITA AHLEM

Liste des figures

Figure 1 : Des systèmes hétérodiènes conjugués.....	01
Figure I. 1 : Structure de quelques composés carbonylés α , β - insaturés.....	03
Figure I. 2 : Stéréoisomères de la chalcone.....	04
Figure I. 3 : Molécule à une activité anti-inflammatoire.....	04
Figure I. 4 : Chalcones naturelles anti-inflammatoires.....	05
Figure I. 5 : Structure des chalcones isolées de <i>G. inflata</i>	06
Figure I. 6 : Molécule à une activité anti-cancéreuse.....	07
Figure I. 7 : Structure des chalcones isolées de <i>C. parasiticus</i>	07
Figure I.8 : Chalcones dérivés imidazolones et stéroïdes anti-cancéreuses.....	08
Figure I. 9 : Structure d'isoliquritiginine à une grande activité anti-oxydante.....	08
Figure I. 10 : Chalcones naturelles antioxydants.....	09
Figure I. 11 : Molécule à une activité antipaludique.....	10
Figure I. 12 : Structure du xanthohumol à une activité anti-HIV.....	10
Figure I. 13 : Autre chalcones anti-VIH.....	11
Figure I. 14 : Structure de chalcones isolées de <i>M. tinctoria</i>	12
Figure I. 15 : Deux exemples de chalcones boroniques.....	12
Figure II.1 : ORTEP-plot du composé 3.16.....	38
Figure IV. 1 : Montage à reflux.....	44
Figure IV. 2 : Montage pour recristallisation.....	45
Figure IV. 3 : Montage pour filtration simple.....	46
Figure IV. 4 : Montage pour filtration sous vide.....	46
Figure IV. 5 : Banc Kofler.....	47
Figure IV. 6 : Plaque CCM.....	48

Liste des schémas

Schéma 1 : Schéma général.....	02
Schéma II.1 : Réaction de condensation aldolique.....	15
Schéma II.2 : Mécanisme baso-catalysé.....	16
Schéma II.3 : Mécanisme acido-catalysé.....	16
Schéma II.4 : Condensation de deux heptanal.....	17
Schéma II.5 : Condensation de deux butanal.....	17
Schéma II.6 : Condensation de deux acétaldéhyde.....	17
Schéma II.7 : Condensation aldolique de l'acétone.....	18

Schéma II.8 : Condensation intramoléculaire de hexa-2,5-dione.....	19
Schéma II.9 : Condensation intramoléculaire du nona-2,8-dione.....	19
Schéma II.10 : Condensation intramoléculaire du pentan-1,5-dial.....	19
Schéma II.11 : Condensation aldolique croisée de l'éthanal avec propanal.....	20
Schéma II.12 : Condensation aldolique mixte d'aldéhyde-cétone.....	21
Schéma II.13 : Réaction de Wittig.....	22
Schéma II.14 : Préparation du sel de phosphonium.....	22
Schéma II.15 : Préparation de l'ylure de phosphore	23
Schéma II.16 : Forme mésomère de l'ylure de phosphore.....	23
Schéma II.17 : Formation bétaïne de phosphore.....	24
Schéma II.18 : Formation de l'alcène.....	24
Schéma II.19 : Synthèse de non-2-énal.....	25
Schéma II.20 : Synthèse de rétinol.....	25
Schéma II.21 : Synthèse de cyclohex-2-énone.....	26
Schéma II.22 : l'acétylation de Friedel-Crafts.....	26
Schéma II.23 : Synthèse d'une énamine aromatique.....	26
Schéma II.24 : Synthèse de la dibenzotropone.....	27
Schéma II.25 : Synthèse des cétones α , β -insaturées cyclique à 6 chaînons.....	28
Schéma II.26 : La réaction globale de Claisen-Schmidt.....	29
Schéma II.27 : Synthèse de chalcones par la réaction de Friedel et Crafts.....	29
Schéma II.28 : De deux voies de synthèse des chalcones par le couplage de Suzuki.....	30
Schéma II.29 : Synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.....	31
Schéma II.30 : Synthèse de chalcone par le couplage de Heck.....	31
Schéma II.31 : Synthèse de chalcones par la réaction de Wittig.....	32
Schéma III.1 : L'effet mésomère des cétones α , β -éthyléniques.....	33
Schéma III.2 : Synthèse de la β -cyanocétone.....	34
Schéma III.3 : Synthèse de 4-chlorobutan-2-one.....	34
Schéma III.4 : Synthèse des diènes conjugués.....	34
Schéma III.5 : Synthèse des Imines.....	35
Schéma III.6 : L'état excité des α , β -énones.....	35
Schéma III.7 : Synthèse des β,γ -énones	36
Schéma III.8 : Synthèse des époxydes.....	37
Schéma III.9 : Synthèse des époxydes quinoléiques.....	37
Schéma III.10 : Synthèse d'aziridines.....	38

Schéma III.11 : Synthèse des quinoléines	39
Schéma III.12 : Synthèse des pyrazolines	39
Schéma III.13 : Synthèse des 3,5-diarylpyrazolines	40
Schéma III.14 : Synthèse des pyrazolines quinoléiniques	40
Schéma. III. 15 : Synthèse N-formylpyrazolines et N-acetylpyrazolines quinoléiniques....	41
Schéma. III. 16 : Synthèse des tétrahydrofuranes.....	41
Schéma. III. 17 : Synthèse des isoxazoles.....	42
Schéma. III. 18 : Voies de synthèse des flavonoïdes.....	43
Schéma IV. 1 : Synthèse de la chalcone 1.....	49
Schéma. IV. 2 : Formation d'éthanolate.....	50
Schéma. IV. 3 : Le mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt.....	50
Schéma IV. 4 : Synthèse de la Bischalcone 2.....	51
Schéma IV. 5 : Synthèse de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle 3..	52
Schéma IV. 6 : Mécanisme réactionnel de formation le produit 3.....	52
Schéma IV. 7 : Synthèse de la molécule 4.....	53
Schéma IV. 8 : Synthèse de la molécule 5 via la méthode 1.....	54
Schéma IV. 9 : Synthèse de la molécule via la méthode 2.....	54
Schéma IV. 10 : Mécanisme réactionnel de formation le produit 5.....	55
Schéma IV. 11 : Synthèse de la molécule 6.....	56

Liste des tableaux

Tableau 1 : propriétés physico-chimiques de la chalcone 1.....	50
Tableau 2 : propriétés physico-chimiques de la Bischalcone 2.....	51
Tableau 3 : propriétés physico-chimiques de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle 3.....	52
Tableau 4 : propriétés physico-chimiques de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] 4.....	53
Tableau 5 : propriétés physico-chimiques de 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione	55
Tableau 6 : propriétés physico-chimiques de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione] 6.....	56

Liste des abréviations

DMSO	: diméthylsulfoxyde
PLL	: Poly-L-Leucine
PDL	: Poly-D-Leucine
M-CPBA	: Acide méta chloro perbenzoïque
DCM	: Dichlorométhane
TSNHOH	: N-Hydroxyl-4-toluènesulfonamide

SOMMAIRE

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

CHAPITRE 1

ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES CARBONYLES α , β -INSATURÉS

I. Introduction.....	03
II. Définition carbonyles α , β -insaturées.....	03
III. Définition des chalcone.....	04
IV. Intérêt biologique de quelques dérivés de la chalcone.....	04
IV. 1. Activité anti-inflammatoire.....	04
IV. 2. Activité antimicrobienne.....	05
IV. 3. Activité anticancéreuse.....	06
IV. 4. Activité antioxydant.....	08
IV. 5. Activité antipaludique.....	09
IV. 6. Activité anti-HIV.....	10
IV. 7. Activités antifongiques.....	11
IV. 8. Activités antitumoraux.....	12
V. Conclusion.....	13

CHAPITRE 2

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES CARBONYLES α , β -INSATURÉS

I-Introduction.....	14
II-Synthèse des cétones α , β -insaturées.....	14
II-1 Condensation aldolique.....	14
II-1.1 Mécanisme baso-catalysé.....	15
II-1.2 Mécanisme acido-catalysé.....	16
II-2 Types de la condensation aldolique.....	17
II-2.1 Autocondensation.....	17
II-2.2 Condensation aldolique intramoléculaire.....	18
II-2.3 Condensation aldolique croisée.....	20
II-2.4 Condensation aldolique mixte.....	20
III- Autres méthodes de synthèse des cétones α , β -insaturées.....	21

III-1 Réaction de Wittig.....	21
III-2 Oxydation ménagée de l'alcool allylique.....	25
III-3 Halogénéation suivie d'une élimination.....	25
IV- Les méthodes de synthèses de chalcone.....	28
IV-1 La condensation de Claisen-Schmidt.....	28
IV-2 La réaction de Friedel et Crafts.....	29
IV-3 Couplage de Suzuki.....	30
IV-4 Synthèse de Sonogashira.....	30
IV-5 Réaction de carbonylation de couplage de HECK.....	31
IV-6 Réaction de Wittig-Horner.....	31
V. Conclusion.....	32

CHAPITRE 3

RÉACTIVITÉ DES CARBONYLES α , β -INSATURÉS

I. Introduction.....	33
II. Réactivité des cétones α , β -insaturées.....	33
II.1. Réactivité chimique.....	33
II.2. Réactivité photochimique.....	35
III. Synthèse d'hétérocycles à partir des carbonyles α , β -insaturés.....	36
III.1. Synthèse d'époxyde.....	36
III.2. Synthèse d'aziridine.....	38
III.3. Synthèse de la quinoléine.....	39
III.4. Synthèse des pyrazolines.....	39
III.5. Synthèse des tétrahydrofuranes.....	41
III.6. Synthèse des isoxazoles.....	42
III.7. Synthèse des flavonoïdes.....	42
IV. Conclusion.....	43

CHAPITRE 4

RÉSULTATS ET PARTIE EXPERIMENTALE

I. Techniques expérimentales.....	44
I. 1. Chauffage à reflux.....	44

I. 2. Recristallisation	45
I. 3. Filtration	46
I. 4. Point de fusion	47
I. 5. Chromatographie sur couche mince	47
a) Définition.....	47
b) Facteur de rétention.....	48
c) Eluant.....	48
d) Révélation et calcul de R_f	48
II. Résultats et discussions	49
II.1. Synthèse de (2 <i>E</i>)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one.....	49
II.2. Synthèse de (2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-phénylprop-2-én-1-one].....	51
II.3. Synthèse de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle.....	51
II.4. Synthèse de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle].....	53
II.5. Synthèse de 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione.....	54
II.6. Synthèse de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione].....	55
III. Conclusion	56
IV. Partie expérimentale	57
IV.1. Mode opératoire de synthèse de (2 <i>E</i>)- 1,3-diphénylprop-2-én-1-one.....	57
IV.2. Mode opératoire de synthèse de (2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-phénylprop-2-én-1-one].....	58
IV.3. Mode opératoire de synthèse de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle.....	59
IV.4. Mode opératoire de synthèse de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle].....	60
IV.5. Mode opératoire de synthèse de 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione.....	61
IV.6. Mode opératoire de synthèse de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione].....	62
 Conclusion générale.....	 63
Références bibliographiques.....	65
Résumé.....	69

INTRODUCTION GÉNÉRALRE



Un composé carbonyle α,β -insaturé est un composé carbonyle, c'est-à-dire un aldéhyde ou une cétone, dont le carbone en α du groupe carbonyle possède une fonction alcène ($R-CH=CH-CO-R'$). Les composés carbonyles α, β -insaturés sont des composés assez utilisés en synthèse organique car les carbones 1 et 3 sont des sites électrophiles. Dans cette nomenclature, 1 désigne l'atome de carbone portant l'atome d'oxygène de la fonction cétone et 3 l'atome de carbone en β de la fonction carbonyle.

La réactivité des systèmes diéniques conjugués est liée à leurs nombreuses propriétés, notamment des propriétés chimiques nucléophile¹, électrophile², hétérodiénique³ et dipolarophile⁴. En effet, celles des propénones et des 1-thia-3-aza-butadiènes a permis d'obtenir les cyclohexénones⁵, les pyrazoles⁶, et les thiazines⁷. Ces hétérocycles peuvent servir de support à l'élaboration de molécules à visée thérapeutique (Figure 1).

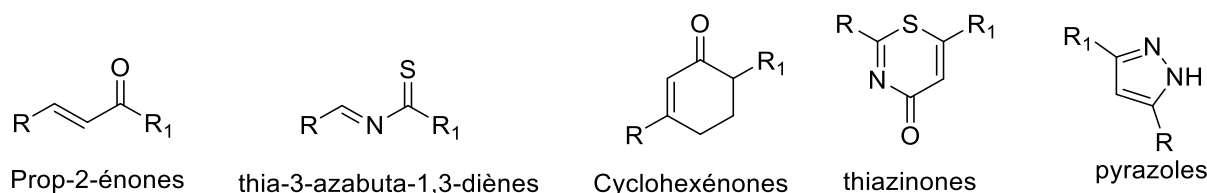


Figure 1 : Des systèmes hétérodiènes conjugués

Le travail présenté dans ce mémoire, outre l'introduction générale et la conclusion générale, se divise en quatre chapitres:

- Le premier chapitre se rapporte à une mise au point bibliographique qui traite l'activité biologique des carbonyles α, β -insaturés.

¹ Reliquet, A.; Meslin, J. C.; Reliquet, F.; Benhadda, D.; Bossard, B. *Sulfur Lett.* **7**, 49. **1987**.

² Guemas, J. P.; Villeras, J. *Phosphorus Sulfur*. **1986**, *26*, 299.

³ Reliquet, A.; Reliquet, F.; Hatton, V.; Meslin, J. C. *Sulfur Lett.* **1993**, *16*, 191.

⁴ Bougot, R.; Tuloup, R.; Danion, D.; Pradere, J. P.; Tonnard, F. *Sulfur Lett.* **1987**, *9*, 245.

⁵ Adeyole, T.; Drissa, S.; Seikou A., T.; Ane, A.; Gokou, T.; Yao T., N. *Rev Ivoir Sci Technol*. **2004**, *05*, 57.

⁶ Gokou, C. T.; Pradere, J. P.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (9), 1545–1547.

⁷ Gokou, C. T.; Pradere, J. P.; Quiniou, H. *Thermolysis of Substituted-4H-1,3-Thiazines*. *Synth. Commun.* **1986**, *16* (1), 79–83.



- Le deuxième chapitre traite un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des groupements carbonyles α , β -insaturés.
- Le troisième chapitre traite quelque exemple sur la réactivité des carbonyles α , β -insaturés.
- Le quatrième chapitre concerne la partie expérimentale, on décrira tous les protocoles expérimentaux utilisés pour préparés et caractérisés les composés concernés. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma général suivant.

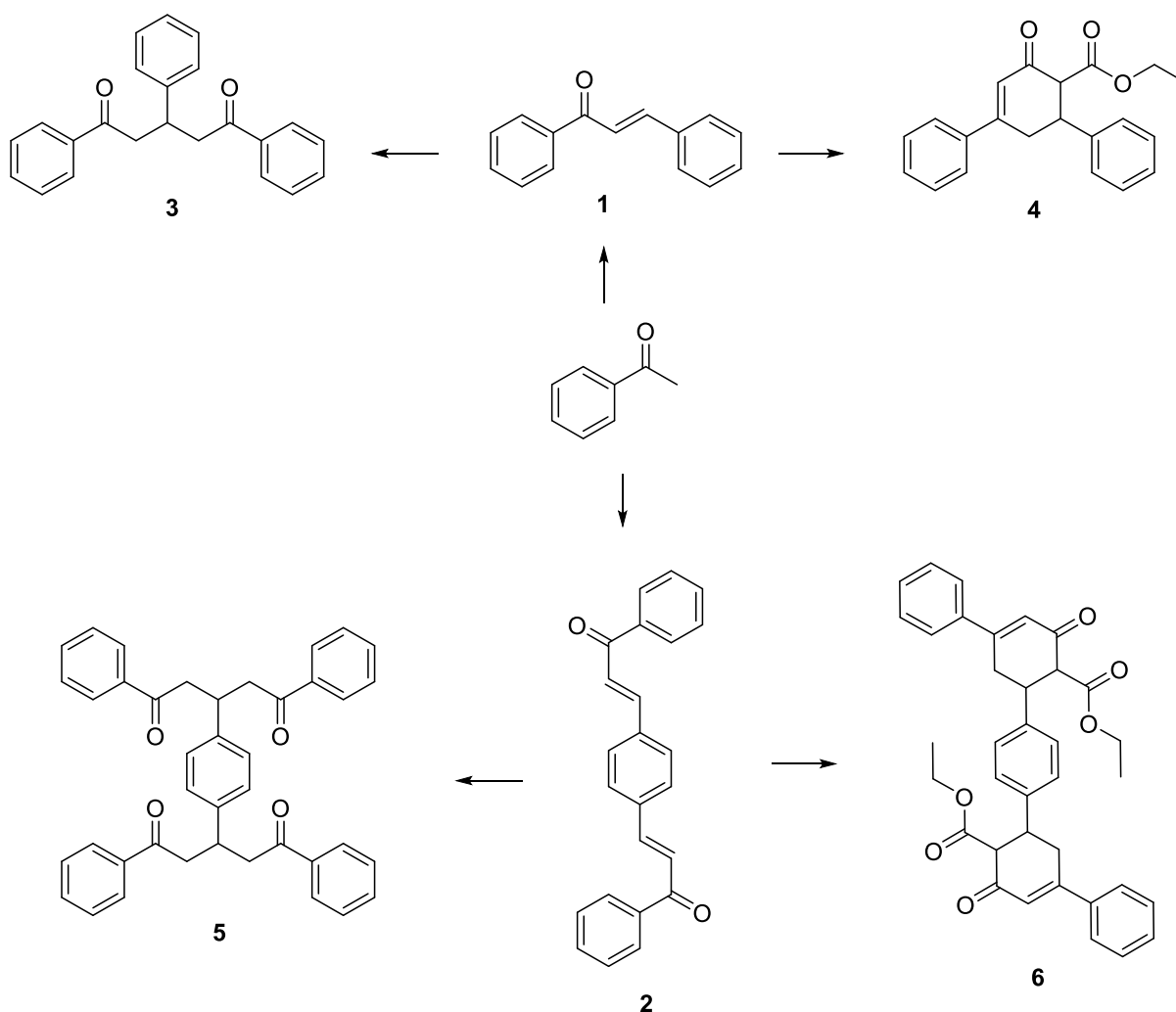


Schéma 1 : Schéma général des synthèses réalisés dans ce travail

CHAPITRE 1 : ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES CARBONYLES α , β -INSATURÉS





I. Introduction :

Les composés carbonylés α , β - insaturés peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères Z et E, dont les stéréoisomères E sont les plus abondantes. La chimie des dérivés carbonylés α , β -insaturée est d'une grande actualité et présente un intérêt considérable depuis la découverte des dérivés à haute activité biologique. Les différentes applications de ces molécules ont suscité un grand Intérêt de la part des chimistes par la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives et par la mise au point de nouvelles méthodes conduisant à ce genre de composés. Les composés carbonylés α , β - insaturés ont des propriétés biologiques importantes telles que les activités : antibactérienne, fongicide, anti-tumorale et anti-inflammatoire, De plus, ils sont des précurseurs très important dans la synthèse organique.

II. Définition carbonyles α , β -insaturées :

Les composés carbonylés α , β - insaturés sont des composés bi-fonctionnels. Ils sont qualifiés des cétones ou des aldéhydes α , β - insaturés, ou également des énone (ène+one)⁸. La plupart de ces produits, obtenus par voie synthétique ou par extraction des plantes⁹, ont des odeurs très agréables et entrent souvent dans la composition des produits naturels contenus dans des plantes parfumées, prenons par exemples les produits suivants : le citral **1.1**, la vaniline **1.2**, la benzylidèneacétone **1.3** et la cinamaldéhyde **1.4** (figure I. 1).

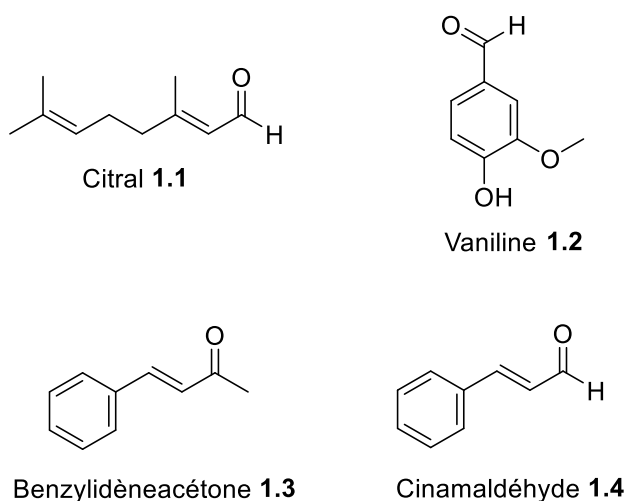


Figure I. 1 : Structure de quelques composés carbonylés α , β - insaturés

⁸ Spielman et coll, J.Chem.Soc, (1948), 70, 4189-4190.

⁹ a) J. Murry, D.Christophe, U. Jaques, chimie organique, les grands principes ,338-340. b) J.Fisher J-R. P. Arnol, L'essentiel en chimie pour biologistes, 139-145



III. Définition des chalcones :

La chalcone est une énone aromatique, qui est le noyau d'une classe de composé chimique au rôle important en biologie. La chalcone elle est constituée d'une molécule de prop-2-èneal ou acroléine liée à chaque extrémité à un groupe phényle. La chalcone existe donc sous la forme de deux stéréoisomères (Z et E) en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale.

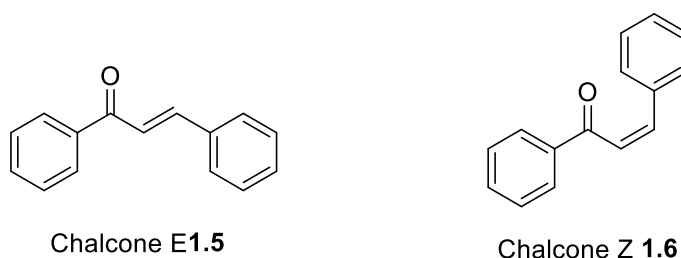


Figure I. 2 : Stéréoisomères de la chalcone

IV. Intérêt biologique de quelques dérivés de la chalcone :

La présence de la double liaison en conjugaison avec le groupe carbonyle dans les chalcones leur confère plusieurs activités biologiques. Parmi ces activités on peut citer :

IV. 1. 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 sappanchalcone possède une activité anti-inflammatoire¹⁰, par exemple la structure dans la figure I.3.

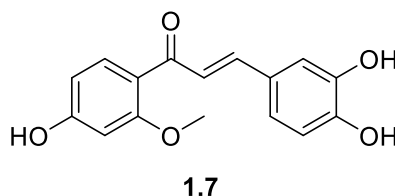


Figure I. 3 : Molécule à une activité anti-inflammatoire

¹⁰ Washiyama, M et al. «Anti-inflammototy constituents of spann ligum», biological and pharmaceutical bulletin. 32. 5 (2009): 941-944.



La 4-Hydroxycorodoine **1.8** qui est rapporté¹¹ à se produire dans *Lonchocarpus neuroscapha* possède un effet anti-inflammatoire qui réduit l'activation du facteur nucléaire KB (nf kb) et active les voies de la protéine-1 (AP-1). Aussi le composé flavokawain B **1.9** a été isolé à partir d'*Alpinia pricei* est un puissant anti-inflammatoire¹².



Lonchocarpus neuroscapha



Alpinia pricei

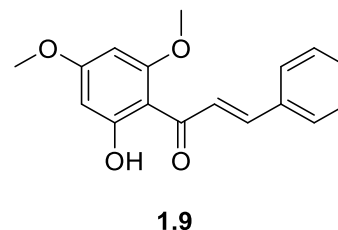
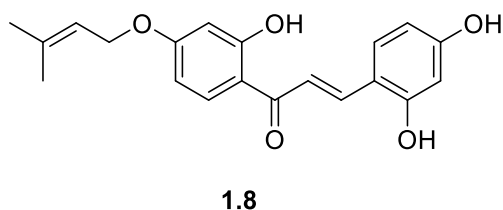


Figure I. 4 : Chalcones naturelles anti-inflammatoires

IV. 2. Activité antimicrobienne :

Les chalcones naturelles isolées de *Glycyrrhiza inflata*¹³, notamment la Licochalcone A **1.10**, la Licochalcone B **1.11**, la Licochalcone C **1.12**, la licochalcone D **1.13** et l'échinatine **1.14** ont montré de bonnes activités antimicrobiennes sur un panel de cellules bactériennes. Le composé **1.10** s'est avéré être le plus actif contre *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus* avec une CMI de 1,56 $\mu\text{g/mL}$ tandis que le composé **1.12** a présenté une CMI de 6,25

¹¹ 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.

¹² Nielsen. S. F., Christensen. S. B., Cruciani. G, Liljefors. T. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. *J Med Chem*, **1998**. 41, pp 4819-4832.

¹³ More, J. D.; Finney, N. S. A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with o - Iodoxybenzoic Acid (IBX). *Org. Lett.* **2002**, 4 (17), 3001–3003.



$\mu\text{g/mL}$ contre ces mêmes bactéries. La licochalcone A **1.10** a aussi montré de bonnes activités contre *Bacillus subtilis* et *Aspergillus niger* avec des CMI de 3,13 et 6,25 $\mu\text{g/mL}$ respectivement.

La licochalcone ou ses dérivés s'avèrent être de bons antibactériens à l'image des chalcones rapportées par Nielsen et Coll¹⁴. (Figure I. 5).

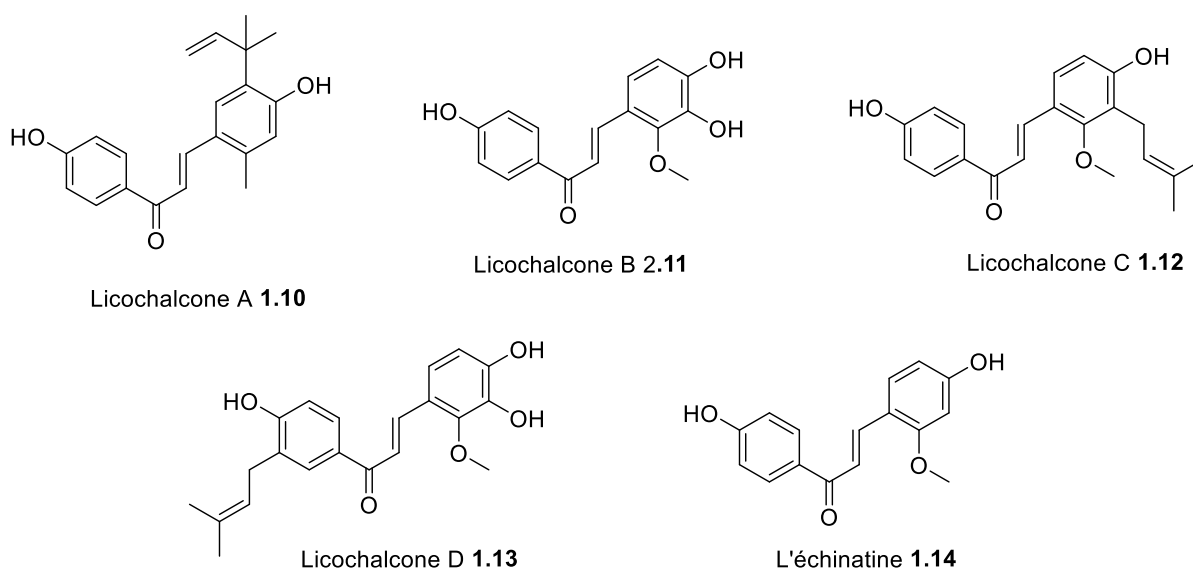


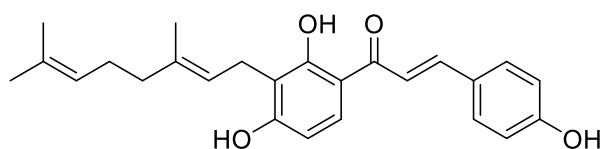
Figure I. 5 : Structure des chalcones isolées de *G. inflata*

IV. 3. Activité anticancéreuse :

Les dérivés de la chalcone sont utilisés pour lutter contre les différents types de cancers. En effet, ils sont capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales. Ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein¹⁵. Exemple : la structure dans la figure I.6.

¹⁴ a) Elban, M. A.; Hecht, S. M. Total Synthesis of the Topopyrones: A New Class of Topoisomerase I Poisons. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (3), 785–793. b) Aziz, S.; Habib-ur-Rehman; Ch, M. A.; Ghani, K. S.; Yasin, K. A.; Hussain, H.; Krohn, K. Efficient Synthesis and Biological Evaluation of Topopyrone C Derivatives. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52 (1), 58–61.

¹⁵ Tabata. K et al., biological and pharmaceutical bulletin. 28. 8 (2005): 1404-1407



1. 15

Figure I. 6 : Molécule à une activité anti-cancéreuse

Une série de chalcones naturelles **1.16-1.18** isolée des feuilles de la fougère *Cyclosorus parasiticus* a été évaluée in vitro contre six lignées cellulaires cancéreuses humaines (A549, HepG2, MCF-7, MDA-MB-231, ALL-SIL et SW1990)¹⁶. Deux de ces composés, les dérivés 1.17a et 1.18c ont montré les meilleures activités anticancéreuses vis-à-vis des six lignées cancéreuses particulièrement contre HepG2 avec des CI50 de 1,60 et 2,82 μ M respectivement (Figure I. 7).

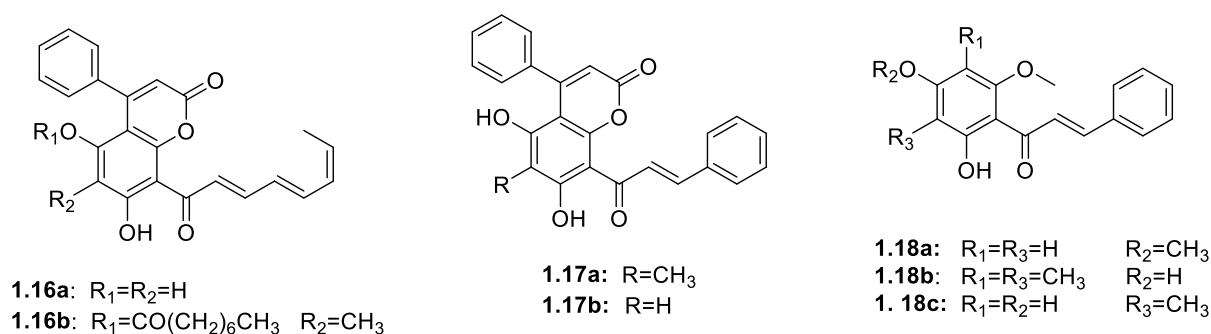


Figure I. 7 : Structure des chalcones isolées de *C. parasiticus*

En plus de ces chalcones naturelles, des imidazolone-chalcones **1.19a-b** synthétisées par Ahmed et Coll¹⁷ ont montré de bonnes activités anticancéreuses avec des CI50 variant entre

¹⁶ Wei, H.; Zhang, X.; Wu, G.; Yang, X.; Pan, S.; Wang, Y.; Ruan, J. Chalcone Derivatives from the Fern *Cyclosorus Parasiticus* and Their Anti-Proliferative Activity. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, 60, 147–152

¹⁷ a) Kamal, A.; Ramakrishna, G.; Raju, P.; Viswanath, A.; Janaki Ramaiah, M.; Balakishan, G.; Pal-Bhadra, M. Synthesis and Anti-Cancer Activity of Chalcone Linked Imidazolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (16), 4865–4869. b) Kamal, A.; Prabhakar, S.; Janaki Ramaiah, M.; Venkat Reddy, P.; Ratna Reddy, C.; Mallareddy, A.; Shankaraiah, N.; Lakshmi Narayan Reddy, T.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M. Synthesis and Anticancer Activity of Chalcone-Pyrrolobenzodiazepine Conjugates Linked via 1,2,3-Triazole Ring Side-Armed with Alkane Spacers. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (9), 3820–3831.



1,23 et 13,9 μ M. Plusieurs autres chalcones synthétisés dérivés stéroïdes **1.20a-c** ont montré de bonnes activités anticancéreuses¹⁸ avec des CI50 allant de 3,59 à 8,12 μ M comme meilleures activités (Figure I. 8).

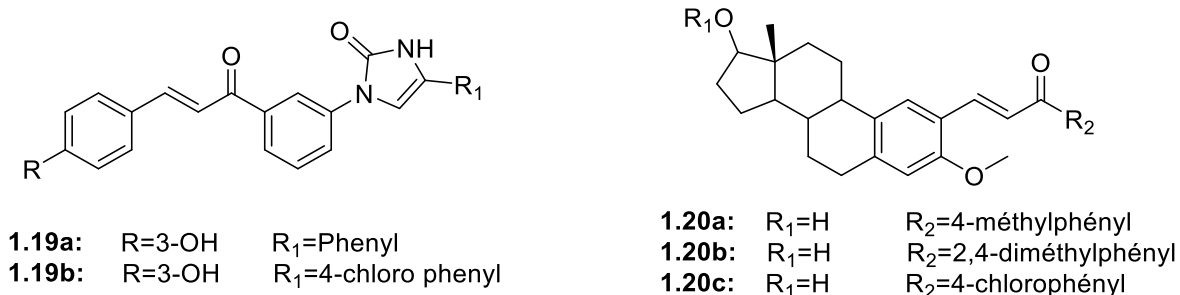


Figure I.8 : Chalcones dérivés imidazolones et stéroïdes anticancéreuses

IV. 4. Activité antioxydante :

Les chalcones possédant des activités anti-oxydantes telles que l'isoliquiritigénine **1.21** (figure I. 9) a été isolée à partir de Propolis népalaise¹⁹.

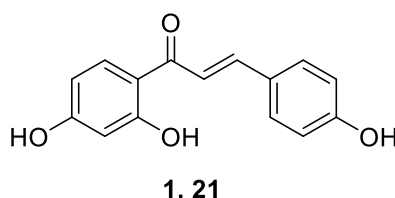


Figure I. 9 : Structure d'isoliquiritiginine à une grande activité anti-oxydante

Beaucoup de chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec une activité antioxydante importante, comme la Karanjapin **1. 22** et paratocarpin **1. 23**, ont été isolée à partir des écorces de racines de pongamia pinnata²⁰.

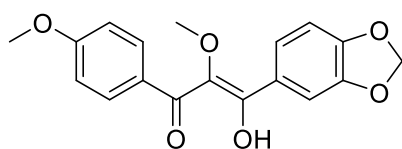
¹⁸ Saxena, H.; Faridi, U.; Kumar, J.; Luqman, S.; Darokar, M.; Shanker, K.; Chanotiya, C.; Gupta, M.; Negi, A. Synthesis of Chalcone Derivatives on Steroidal Framework and Their Anticancer Activities. *Steroids* **2007**, 72 (13), 892–900.

¹⁹ Jung, S et al., *Journal of Biological Chemistry*. 289. 52 (**2014**): 35839-35848.

²⁰ Xiaolin, Z. I., Anne, R., Simoneau. *Cancer Research*, **2005**, 65, pp 3479-3486.



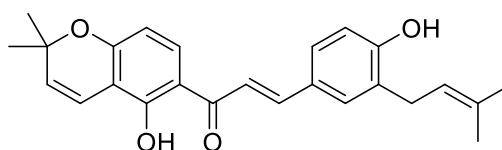
Pongamia pinnata



1. 22



Pongamia pinnata

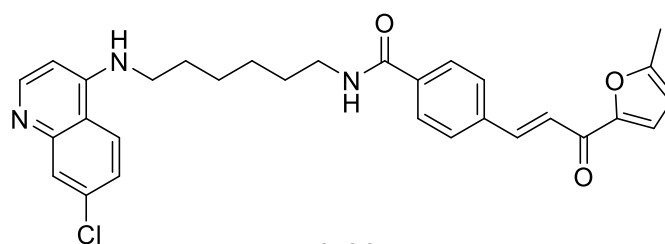


1. 23

Figure I. 10: Chalcones naturelles antioxydants

IV. 5. Activité antipaludique :

Une étude récente sur une série de chalcones synthétiques, contenant le noyau quinoléinique, a révélé une activité antipaludique intéressante²¹. Exemple : la structure dans la figure I.11.



1. 24

Figure I. 11 : Molécule à une activité antipaludique

²¹ Smit. F. David. N., Bioorganic and medicinal chemistry. 22. 3 (2014) : 1128-1138.



IV. 6. Activité anti le virus de l'immunodéficience humaine :

Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on peut citer le xanthohumol **1.25** (figure I.12) qui a montré une bonne activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV²².

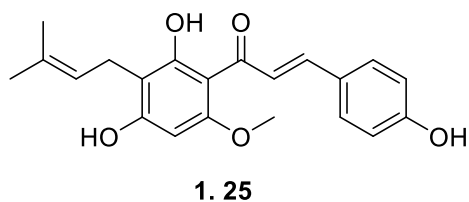


Figure I. 12: Structure du xanthohumol à une activité anti-HIV

Les chalcones Panduratin **1.25** et hydroxypanduratin **1.26** ont été isolés à partir de *Boesenbergia pandurata*. Ces composés possèdent une activité anti-VIH et anti-dengue²³.



Boesenbergia pandurata

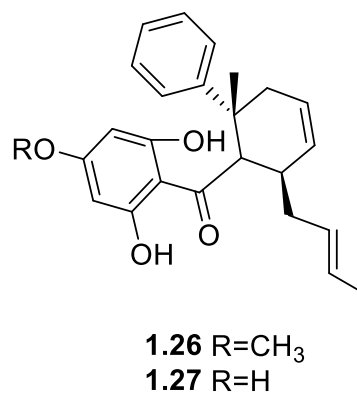


Figure I. 13: Autre chalcones anti-VIH

²² Wang, Qian, et al. "Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*." *Antiviral research* 64.3 (2004): 189-194.

²³ Ghosh A., Mandal. S., Benerji. A., Kar. M., Benerji. J.. A new chalcones from *Pongamia pinnata* and its antioxidant properties. *Nat Prod Commun*, 2009. 4, 2, pp 209-210.



IV. 7. Activités antifongiques :

Elsohly et Coll²⁴ ont décrit quatre chalcones naturelles **1.28a-d** isolées d'extrait éthanolique de feuilles de *Maclura tinctoria*. Leurs activités antifongiques ont été évaluées vis-à-vis de *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Deux d'entre elles, les composés **1.28a** et **1.28b** ont montré d'intéressantes activités vis-à-vis de *C. albicans* avec des CI50 de 15 $\mu\text{g/mL}$ et 3 $\mu\text{g/mL}$ respectivement et une CI50 de 7 $\mu\text{g/mL}$ sur *C. neoformans* (Figure I. 14).

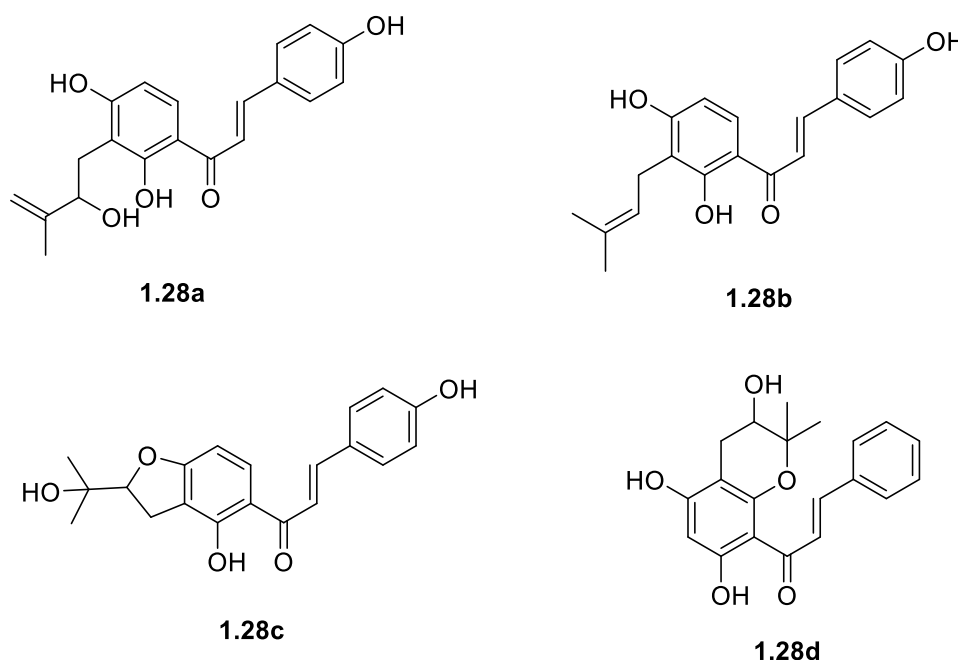


Figure I. 14 : Structure de chalcones isolées de *M. tinctoria*

IV. 8. Activités antitumorales :

S. K. Kumar et ses collaborateurs²⁵ ont effectué des travaux sur de nouveaux dérivés de chalcones boroniques **1.29** et **1.30** (figure I. 15) comme agents anti-tumorales surtout pour

²⁴ Sohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. Antifungal Chalcones from *Maclura Tinctoria*. *Planta Med.* **2001**, 67 (1), 87–89.

²⁵ S. K. Kumar, E. Hager, C. Pettit, H. Gurulingappa, N. E. Davidson, S. R. Khan. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2813–2815



tester son activité contre le cancer des seins chez les femmes. Les dérivés des chalcones boroniques sont utilisés aussi comme des détecteurs biologiques de diabète.

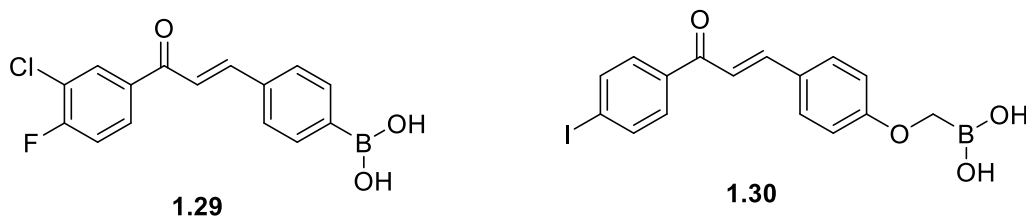


Figure I. 15 : Deux exemples de chalcones boroniques

V. Conclusion :

En conclusion, dans ce chapitre nous avons élaborés une mise au point bibliographique sur l'activité biologiques de quelque dérivés carbonylés α , β - insaturées naturels ou synthétiques. De plus, nous avons décrit un rappel bibliographique sur les définitions des carbonyles α , β -insaturées et les chalcones.

CHAPITRE 2 : MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES CARBONYLES α, β -INSATURÉS



**I-Introduction :**

Les chalcones sont des composés carbonylés α , β -insaturés d'origine naturelle ou synthétique, possédant des noyaux aromatiques. Certaines de leurs molécules prennent une place distinguée dans la thérapie d'un grand nombre de maladies. Les connaissances actuelles sur ces composés mettent en évidence la réactivité de leurs groupes fonctionnels, ce qui nous a permis de préparer quelques dérivés pyrazoliniques à partir d'une cycloaddition dipolaire-1,3 de ces chalcones avec l'hydrazine monohydrate dans un milieu éthanol et/ou un milieu acide.

II-Synthèse des cétones α , β -insaturées :

Les méthodes de synthèse des cétones et des aldéhydes α , β -insaturés sont diverses, cependant la plus répandue est la condensation aldolique.

II-1 Condensation aldolique ²⁶ :

La condensation aldolique est une réaction classique en chimie organique qui se produit entre deux cétones et/ou aldéhydes et l'une des méthodes les plus utilisées pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone, suivie éventuellement d'une élimination d'une molécule d'eau lorsque la réaction a lieu entre deux composés carbonylés différents afin de donner des énones. On notera que les anglo-saxons utilisent les termes « aldol » et « aldolisation » pour désigner tous les composés carbonylés β -hydroxylés et les réactions de condensation qui donnent leur naissance, lorsque l'eau se condense lors de la réaction on appelle souvent aldolisation, il y a formation d'un aldéhyde-alcool : l'aldol, c'est le cas de la condensation aldéhyde + aldéhyde, ou cétolisation s'il y a formation d'une cétone-alcool : le cétol, c'est le cas de condensation aldéhyde + cétone et cétone + cétone.

²⁶ a) A. T. Neilsen, W. J. Houlihan; Org. React., (1968), 16, 1-438. b) E. Wenkert, S. K. Bhattacharya, E. M. Wilson; J. Chem. Soc., (1964), 58, 5617-5622.



La condensation aldolique est une autocondensation acido ou baso catalysée d'un aldéhyde ou d'une cétone disposant d'un hydrogène sur le carbone α (aldéhyde ou cétone énolisables), le produit de la réaction subit d'autres transformations, en particulier une déshydratation selon les conditions thermodynamiques (souvent associées à un chauffage avec des cétones ou spontanément avec des aldéhydes), lorsqu'il reste un atome d'hydrogène en position α on obtiendra alors un produit carbonylé α , β -insaturé **2.1** ²⁷.

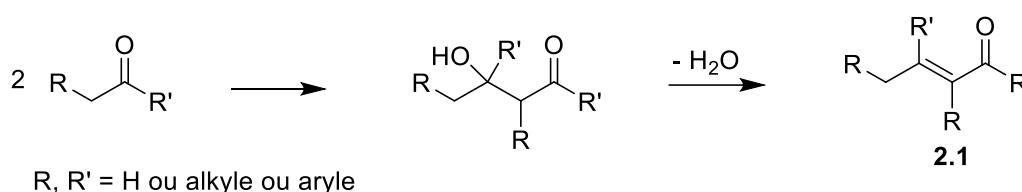


Schéma II.1 : Réaction de condensation aldolique

Cette réaction peut également avoir lieu entre des composés carbonylés différents, il s'agit alors de condensation aldolique mixte et la réaction peut s'effectuer dans un milieu acide ou basique.

II-1.1 Mécanisme baso-catalysé ²⁸ :

La réaction se déroule en deux étapes :

- La première étape étant la formation de l'ion énolate en présence d'une base.
- La deuxième étape assure l'addition de l'ion énolate (le nucléophile) au carbone carbonylique (électrophile) qui est l'étape déterminante de la vitesse de la réaction. Le mécanisme réactionnel dans le schéma II.2 suivant.

²⁷ A. J. Nelson, W. J. Houlihan; Org. React., (1968), 16, 1-403.

²⁸ a) P. Nivière, Cours de chimie organique., Fonctions et mécanismes réactionnels, Eyrolles, Paris, (1994). b) J. McMurry, E. Simanek; chimie organique. Les grands principes., 2ème Eddition, Dunod Paris, (2007), 672.

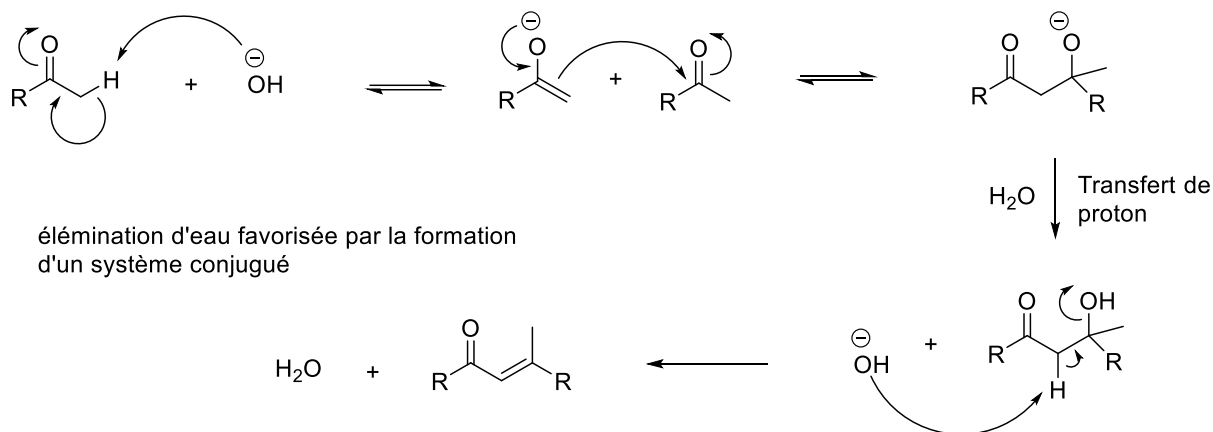


Schéma II.2 : Mécanisme baso-catalysé

II-1.2 Mécanisme acido-catalysé ²⁹ :

Dans la condensation acido-catalysée, c'est le tautomère énolique de l'aldéhyde ou de la cétone qui joue le rôle de nucléophile. Le groupe carbonyle est activé vis-à-vis de l'attaque nucléophile par la protonation de l'oxygène. Le mécanisme dans le schéma II.3 qui suit.

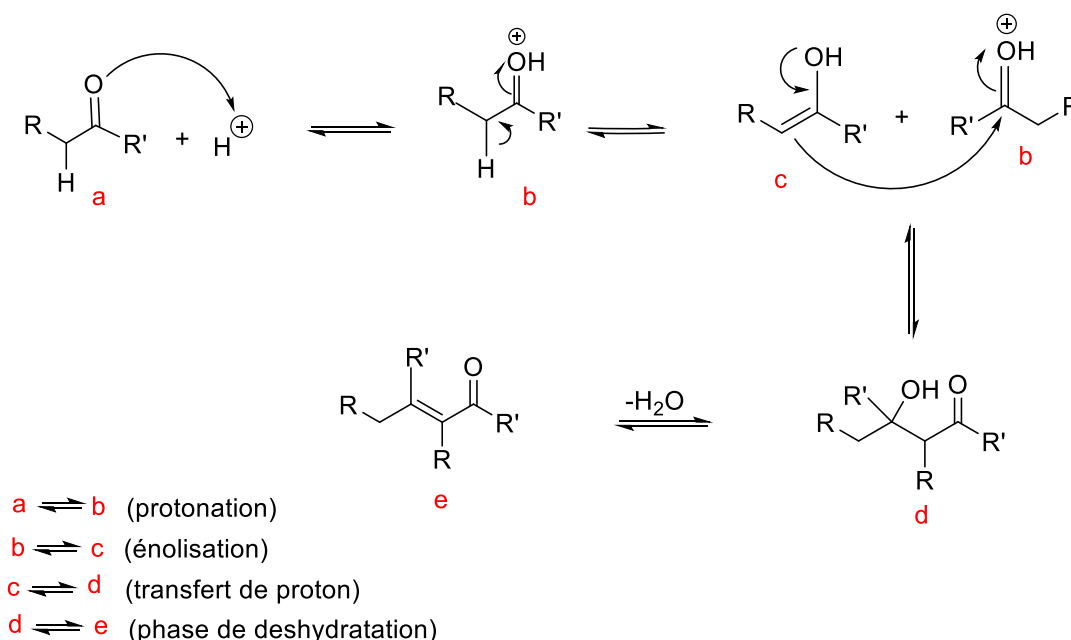


Schéma II.3 : Mécanisme acido-catalysé

²⁹ a) P. Nivière, Cours de chimie organique, Fonctions et mécanismes réactionnels, Eyrolles, Paris, (1994). b) C. Sundberg ; Chimie Organique Avancée, Réactions et synthèses, Tome 2, De Boeck & Lancier s.a, Paris, (1997).



II-2 Différent types de la condensation aldolique :

II-2.1 Autocondensation ³⁰ :

L'autocondensation est une réaction déroulant entre deux molécules identiques, deux aldéhydes ou deux cétones. En donnant l'exemple de condensation de deux molécules de heptanal **2.2** représenté par le schéma suivant (Schéma II.4)

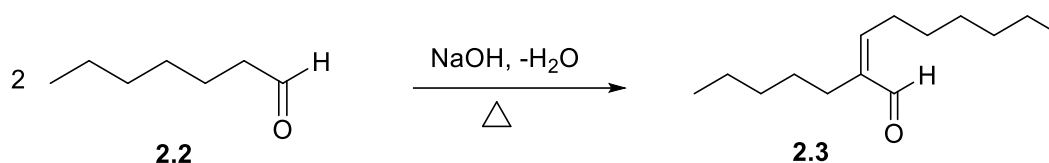


Schéma II.4 : Condensation de deux heptanal

Un autre exemple de la condensation aldolique inclut la réaction de deux molécules de butanal **2.4** en donnant dans le milieu basique le 2-éthylhex-2-èneal **2.5** (Schéma II.5)

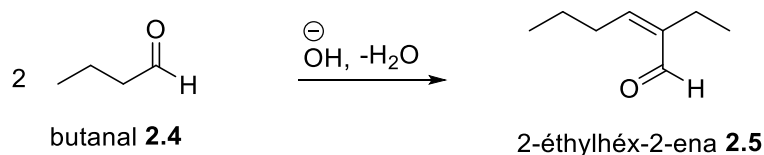


Schéma II.5 : Condensation de deux butanal

La réaction de l'acétaldéhyde dans le milieu basique donne le 3-hydroxybutanal **2.6** qui se déshydrate en crotonaldéhyde but-2-èneal **2.7** ³¹. (Schéma II.6)

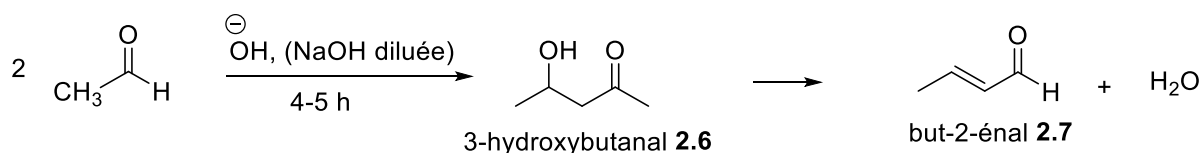


Schéma II.6 : Condensation de deux acétaldéhyde

³⁰ a) G. Devore; chimie organique., 3ème Edition les grandes fonctions simples. Paris, librairie Vuibert, Boulevard Sain-Germain, (1967). b) P. Arnaud ; Cours de chimie organique, 15ème édition, Dunod, Paris, (1990).

³¹ L. Allinger, M. P. Cava, R. Johnson ; Tetrahedron Lett., (1971), 42, 1213-1217.



Les travaux expérimentaux montrent que la condensation aldolique de l'acétone **2.8** est favorisée dans le milieu acido-catalysé³² conduit à la formation de la molécule **2.9**. (Schéma II.7)

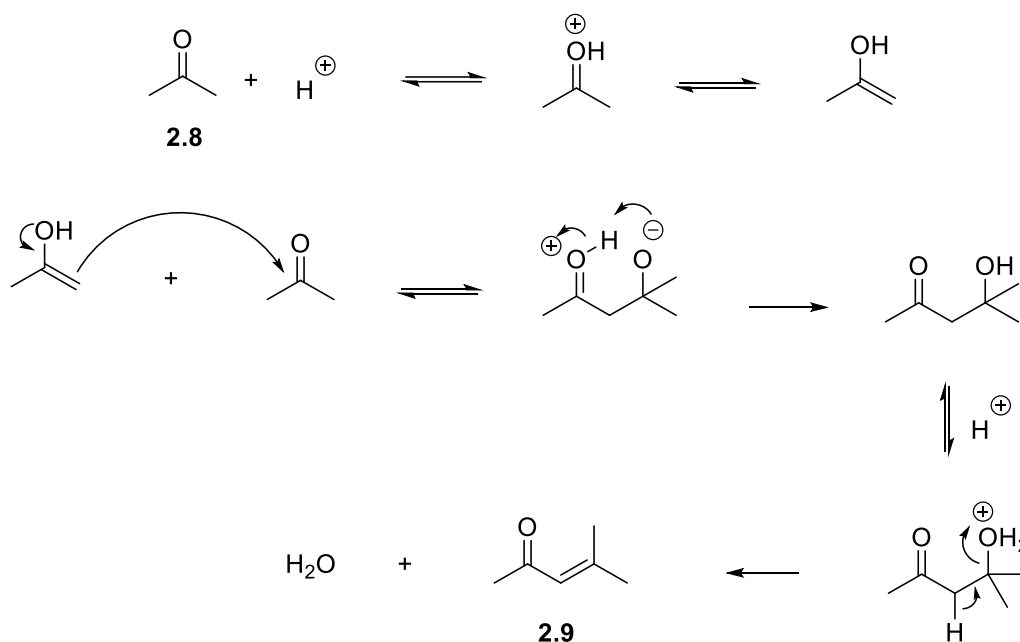


Schéma II.7 : Condensation aldolique de l'acétone

II-2.2 Condensation aldolique intramoléculaire³³ :

Cette réaction est efficace en présence d'une molécule qui a deux fonctions cétones (diones), exemple ; la préparation du 3-méthyl cyclopentèn-2-one **2.11** à partir de hexa-2,5-dione **2.10**. (Schéma II.8)

³² J. Fisher, P. Arnold ; L'essentiel en chimie pour biologistes., Berti Eddition , Paris, (2001).

³³ C. Bellec ; PCEM. Dentaire Pharmacie. DEUG. Chimie Organique., Vuibert, (2002).

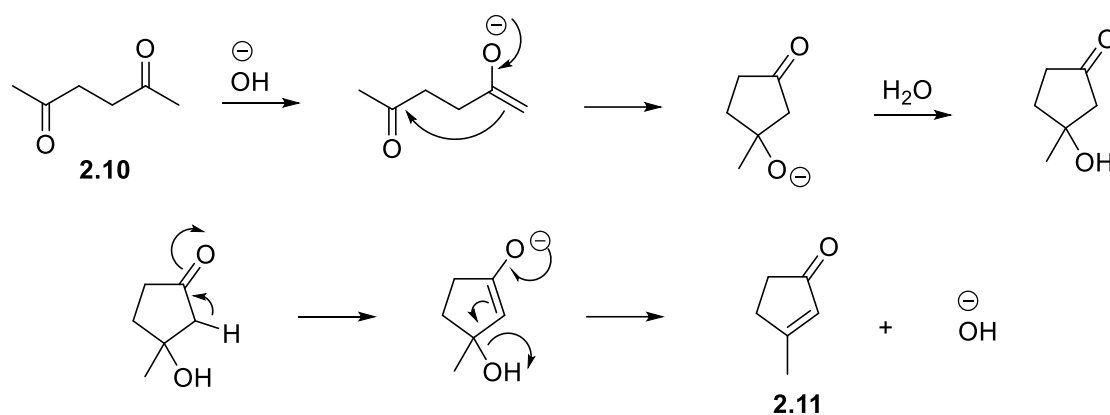


Schéma II.8 : Condensation intramoléculaire de hexa-2,5-dione

Comme le montre le schéma II.9, la réaction du nona-2,8-dione **2.12** dans un milieu basique a donné le composé **2.13**.

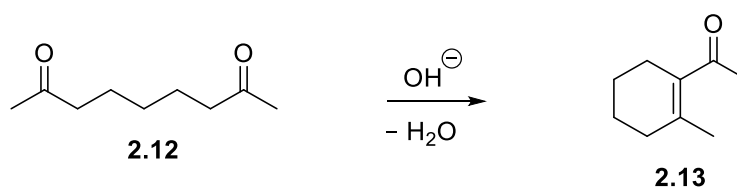


Schéma II.9 : Condensation intramoléculaire du nona-2,8-dione

La condensation aldolique intramoléculaire fonctionne aussi très bien avec les aldéhydes par exemple pentan-1,5-dial **2.14** donne le produit **2.15**. (Schéma II.10)

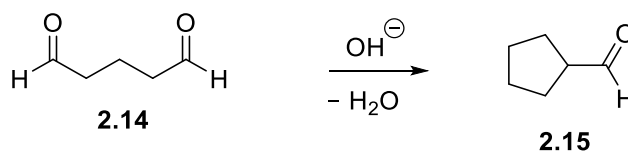


Schéma II.10 : Condensation intramoléculaire du pentan-1,5-dial



II-2.3 Condensation aldolique croisée ³⁴:

C'est une condensation aldolique dont les réactifs de départ sont deux aldéhydes (ou deux cétones) de structures différentes. L'utilisation de l'aldolisation croisée dans des solutions aqueuses d'hydroxyde de sodium souffre de problèmes d'autocondensation (les deux réactifs possèdent des hydrogènes α), et donc la possibilité de formation de plusieurs composés. La réaction aldolique croisée à partir de l'acétaldéhyde **2.16** et propanal **2.17** engendre au moins quatre produits **2.18**, **2.19**, **2.20** et **2.21** (Schéma II.11).

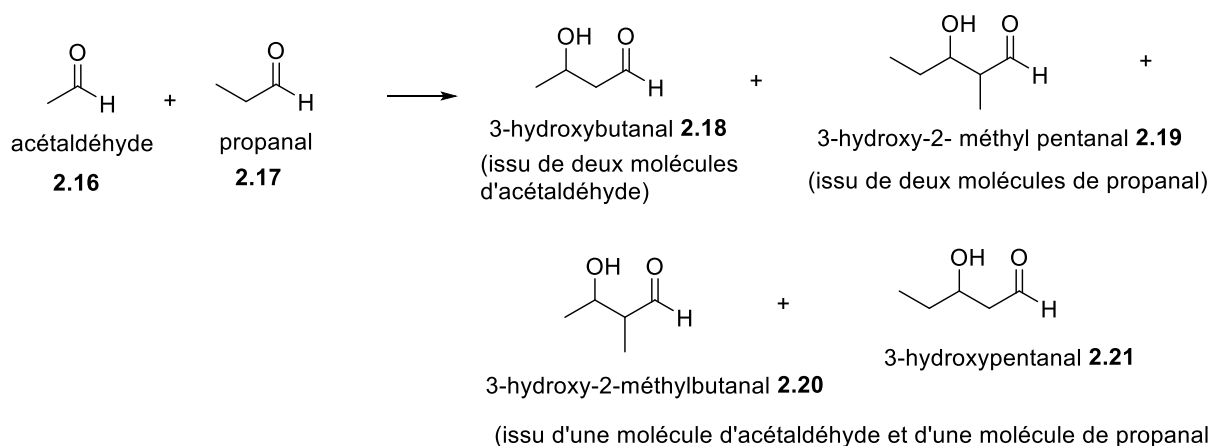


Schéma II.11 : Condensation aldolique croisée de l'éthanal avec propanal

II-2.4 Condensation aldolique mixte ³⁵:

La réaction mettant en jeu entre deux composés carbonylés différents est dite condensation aldolique mixte et les composés carbonylés α , β -insaturés obtenus ont généralement la stéréochimie la plus stable. Ces types d'aldolisation doivent se faire dans des conditions soigneusement contrôlées. Dans le cas de la réaction du formaldéhyde avec l'acétone, on doit éviter la polyaddition puisque tous les hydrogènes mobiles sont susceptibles d'être remplacés. Le formaldéhyde et le benzaldéhyde constituent des substrats carbonylés particulièrement

³⁴ C. Sundberg ; Chimie Organique Avancée., Réactions et synthèses, Tome 2, De Boeck & Lancier s.a, Paris, (1997).

³⁵ T. Mukaiyama, « The Directed Aldol Reaction », *Org. React.*, vol. 28, 1982, p. 203-331.



utiles dans la condensation aldolique mixte car ils ne forment pas d'énolates³⁶ et donnent rapidement des réactions d'addition. Cette réaction est catalysée par des acides ou des bases est appelée condensation de Claisen-Schmidt³⁷. La condensation mixte d'aldéhyde **2.22** cétone **2.23** conduit au cétoal **2.24**, en raison de la plus grande électrophilie du carbone aldéhydique, la déshydratation est favorisée puisqu'elle conduit à un système conjugué résonant **2.25** comme présenté par le schéma suivant (Schéma II.12).

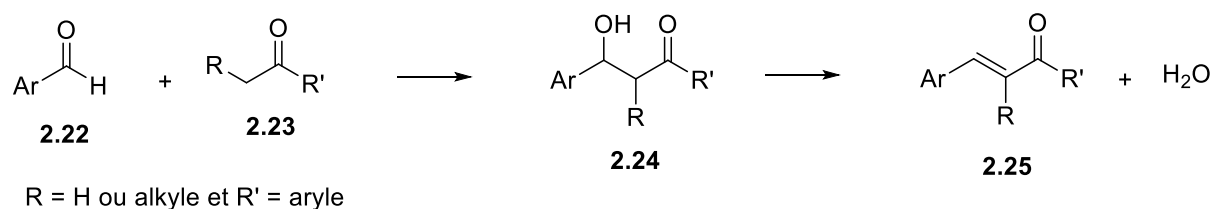


Schéma II.12 : Condensation aldolique mixte d'aldéhyde-cétone

III-3 Autres méthodes de synthèse des cétones α , β -insaturées :

III-3.1 Réaction de Wittig :

La réaction de Wittig est un cas particulier des additions nucléophiles. Il s'agit de l'addition d'un ylure de phosphore (phosphorane) (souvent appelé réactif de Wittig) sur un composé carbonyle (aldéhyde et cétone) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué). Georg Wittig a reçu en 1979 le prix Nobel de chimie pour la découverte de cette nouvelle méthode de synthèse d'alcènes **2.26**.

³⁶ M. Stiles, D. Wolf, G. V. Hudson ; J. Am. Chem. Soc., (1977), 81, 628.

³⁷ A. T. Nielsen, W. J. Houlihan ; Org. React., (1975), 16,1.

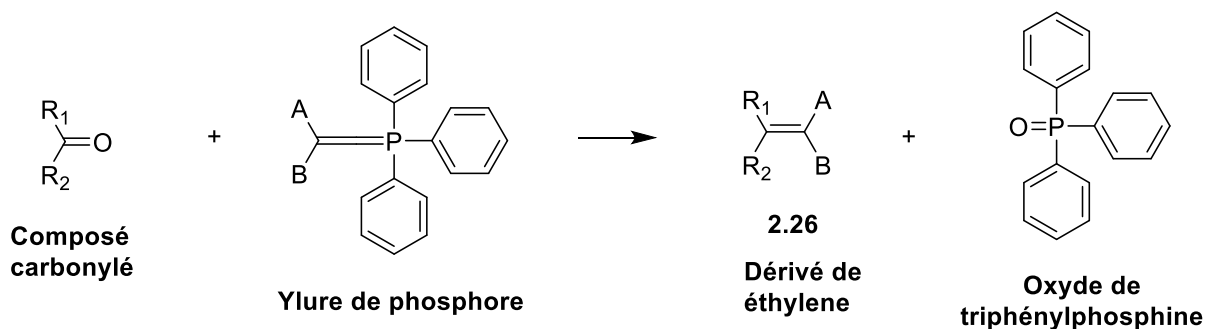


Schéma. II.13 : Réaction de Wittig

a) Préparation du sel de phosphonium :

Ce sel, $ABC\text{HP}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{X}^-$, est obtenu par substitution nucléophile de la triphénylphosphine sur un dérivé halogéné. Cette réaction est assez facile grâce à la forte nucléophilie du phosphore.

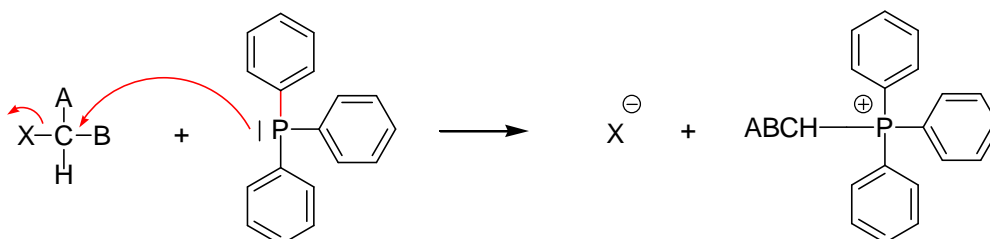


Schéma. II.14 : Préparation du sel de phosphonium

b) Préparation de l'ylure de phosphore :

Il s'agit en fait de l'élimination de l'hydrogène lié au carbone α de l'atome de phosphore grâce à une base (forte). La formation de l'ylure nécessite souvent l'utilisation d'une base très forte, de type organolithien, ion amidure R-NH_2^- ou hydruure H^- . Cependant, si la chaîne carbonée possède un groupe ayant un effet mésomère attracteur (ex. : $=\text{O}$), stabilisant l'ylure en permettant la délocalisation du doublet porté par le carbone, une base moins forte (OH^- ou alcoolate RO^-) peut être utilisée.

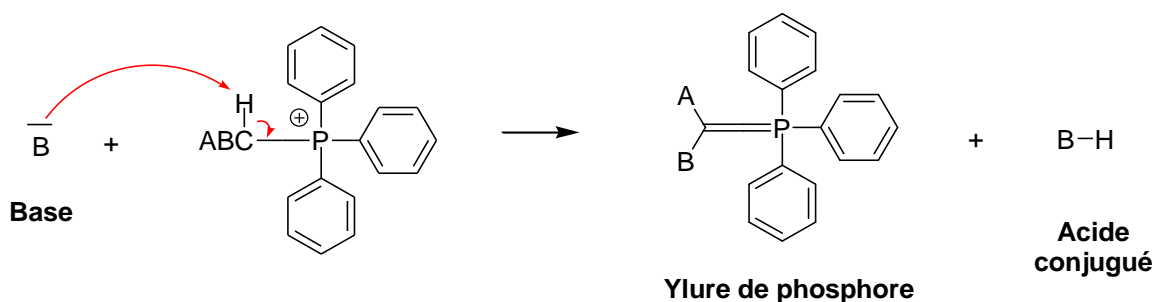


Schéma. II.15 : Préparation de l'ylure de phosphore

c) Addition nucléophile :

Cette addition a un mécanisme assez complexe en trois étapes. Pour des raisons de facilité, nous partirons de la forme mésomère de l'ylure de phosphore où la liaison C=P double est transformée en liaison simple polarisée.

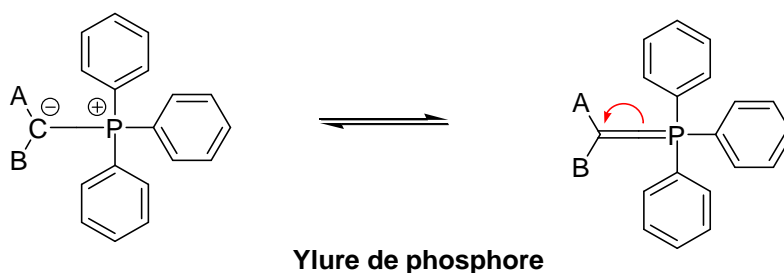


Schéma. II.16 : Forme mésomère de l'ylure de phosphore

La première étape de cette addition, aussi étape cinétiquement déterminante (limitante), est l'addition nucléophile de l'ylure de phosphore sur la liaison double C=O, qui produit un composé appelé bétaine de phosphore.

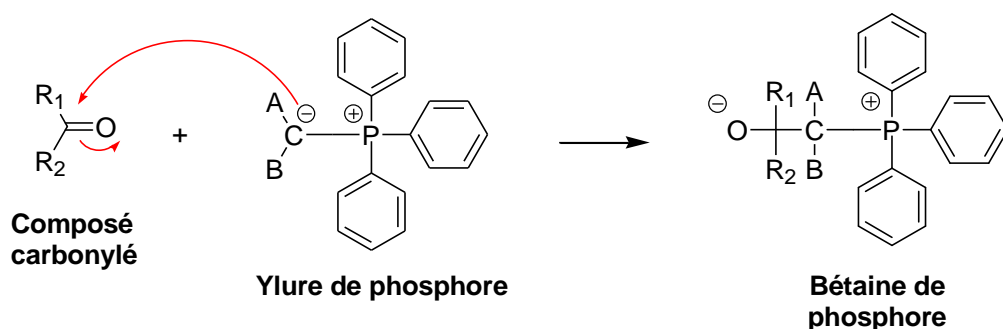


Schéma. II.17 : Formation bétaine de phosphore

Cette bétaine de phosphore se cyclise alors pour donner un composé, appelé oxaphosphéthane, qui va à nouveau se réarranger pour former l'alcène **2.26** et l'oxyde de triphénylphosphine.

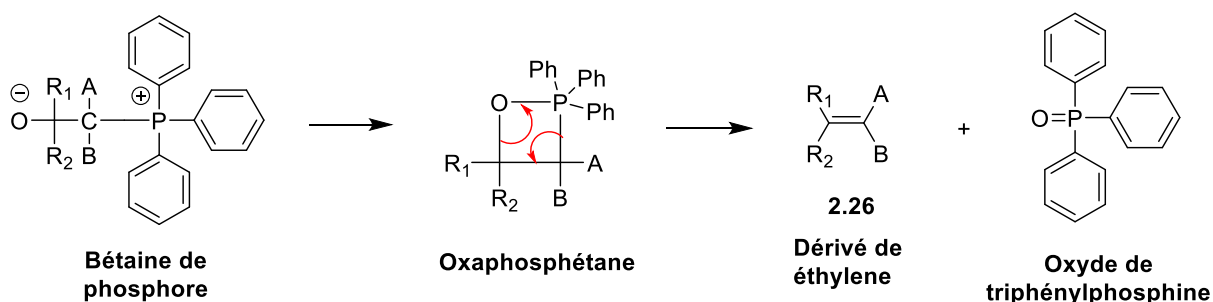


Schéma. II.18 : Formation de l'alcène

Cependant ce mécanisme est contesté pour les « Wittig non stabilisées ». L'autre mécanisme proposé est l'attaque concertée de la double liaison C=P sur la double liaison C=O (les doubles liaisons s'approchant l'une de l'autre à angle droit, les orbitales pi orientées l'une vers l'autre). Ce mécanisme permet d'expliquer que les ylures stabilisés donnent l'oléfine E et les non-stabilisés donnent l'oléfine Z.

La réaction de Wittig a une grande importance en synthèse organique, elle permet d'introduire une double liaison éthylénique dans le squelette d'une cétone ou un aldéhyde à partir d'une



cétone (aldéhyde) et d'un ylure de phosphore (relativement stabilisé), qui est particulièrement utile dans la préparation des composés naturels tels que le β -carotène ou la vitamine A ³⁸. L'action d'un ylure de phosphore sur l'heptanal **2.27** conduisant au trans Non-2-éнал **2.28** (Schéma II.19)

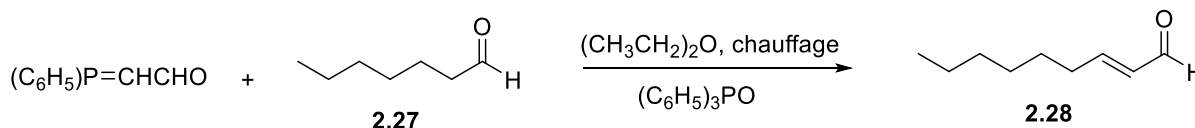


Schéma. II.19 : Synthèse de non-2-éнал

III-3.2 Oxydation ménagée de l'alcool allylique ³⁹ :

L'oxydation ménagée d'un alcool allylique a déjà été croisée comme méthode d'oxydation douce des alcools primaires en aldéhydes. Ces réactions se font avec l'oxyde de manganèse, en milieu anhydre dans le dichlorométhane. L'oxydation de la vitamine A **2.29** par le MnO_2 donne le rétinol **2.30** (Schéma II.20).

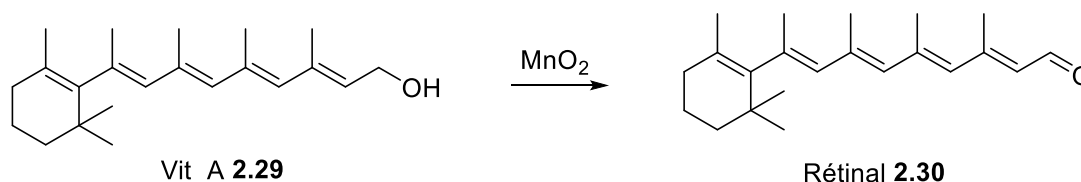


Schéma II.20 : Synthèse de rétinol

III-3.3 Halogénéation suivie d'une élimination ⁴⁰ :

C'est un procédé qui se fait en deux étapes, une étape de monohalogénéation en α d'une cétone, puis une seconde étape d'élimination en présence d'une base, par exemple cyclohexanone **2.31** donne le composé **2.32** (Schéma II.21).

³⁸ a) C. H. Heathcock, K. T. Hug, L. A. Flippin ; Tetrahedron Lett., (1984), 26, 6973. b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka; J. Am. Chem. Soc., (1974), 96, 5703.

³⁹ J. March ; Reactions, Mechanisms and Structures., 4th Edit, John Willey & Sons, New York, (1992).

⁴⁰ Spino C. ; Chimie Organique III ; Université de Sherbrooke (janvier 2010)

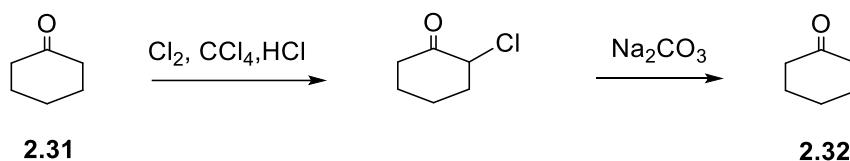


Schéma II.21 : Synthèse de cyclohex-2-énone

Il existe d'autres méthodes pour la synthèse des cétones α , β -insaturées telles que : T. Schono et ses collaborateurs ⁴¹ ont synthétisé des énamines **2.33**, **2.34** en traitant une énamine avec chlorure d'acide en présence du chlorure d'aluminium (cette réaction correspond à l'acétylation de Friedel-Crafts) (Schéma II.22).

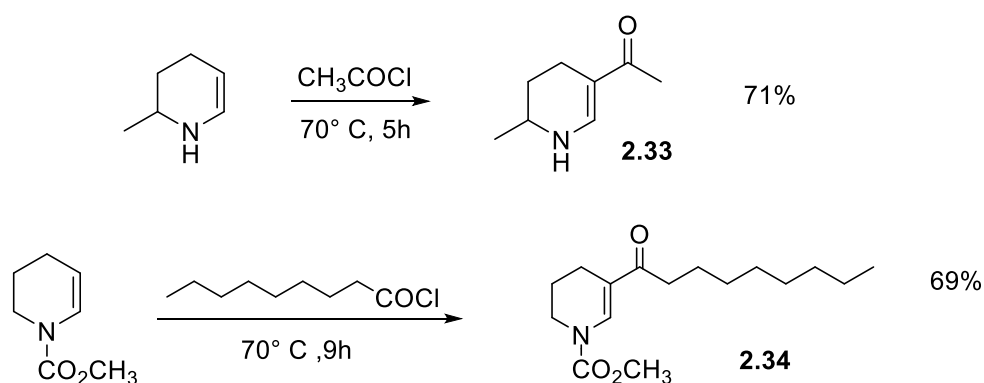


Schéma II.22 : l'acétylation de Friedel-Crafts

La réaction précédente a été réalisée également par Duhamel ⁴² en 1983, en utilisant la même température, mais en présence du triéthyle amine pour obtenir une énamine aromatique **2.35** avec un bon rendement (Schéma II.23).

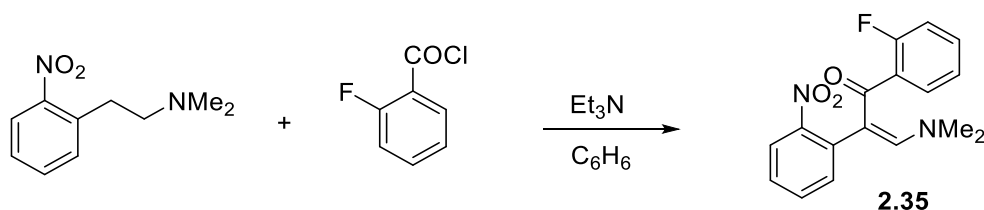


Schéma II.23 : Synthèse d'une énamine aromatique

⁴¹ M. Schlosser; Topics in stereo chemistry., John Willey & Sons, New York, (1970).

⁴² T. Schono, Y. Matsumura, K. Tsubata; Tetrahedron Lett., (1981), 22, 2411.



Engman⁴³ et ses assistants ont préparé la dibenzotropone **2.37** à partir du 2,2 diacétyl diphényle **2.36** en présence d'un nouveau catalyseur qui est le bis (p-méthoxyphényl) telluroxide. C'est une condensation intramoléculaire accomplie sous des conditions douces et dans un solvant aprotique (Schéma II.24).

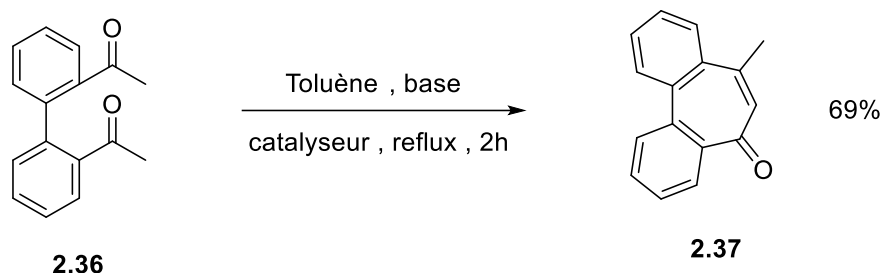


Schéma II.24 : Synthèse de la dibenzotropone

L'annulation de Robinson⁴⁴ est une procédure qui permet de construire un cycle à 6 chaînons à partir d'une cétone, par condensation aldolique intermoléculaire. Les cétones α, β -insaturées **2.38** et **2.39** qui en résultent sont des intermédiaires très importants pour la synthèse des stéroïdes. (Schéma II.25).

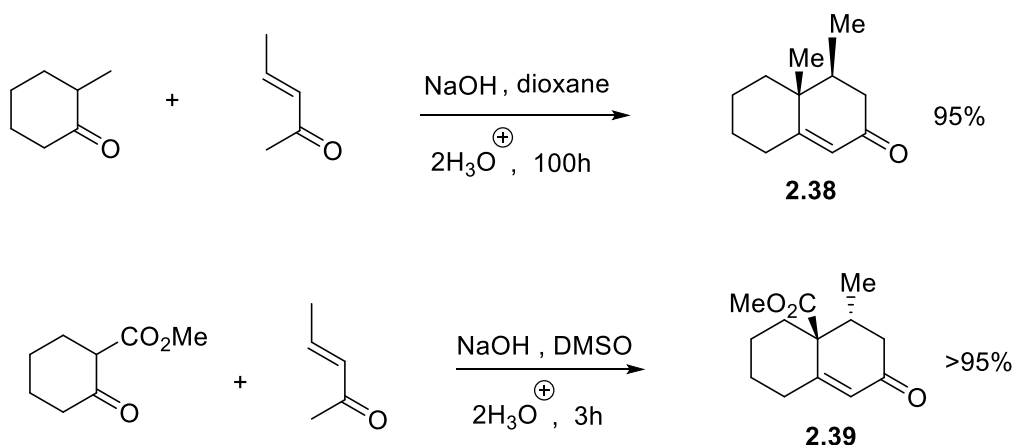


Schéma II.25 : Synthèse des cétones α, β -insaturées cyclique à 6 chaînons

⁴³ L. Duhamel, J. M. Poitier, N. Tedga; J. Chem. Res., (1983).

⁴⁴ a) L. Engman, M. P. Cava; Tetrahedron Lett., (1981), 22, 5251-5254. b) W. S. Rapson, R. Robinson; J. Am. Soc., (1935), issue (0), 1285-1288. c) J. A. Marshall, G. A. Flynn; J. Org. Chem., (1979), 44, 1391. d) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo; Org. React., (1977), 519-534.



IV- Les méthodes de synthèses de chalcone :

Les chalcones ont une chimie simple qui permet une multiplicité de substitutions avec une synthèse facile. Actuellement, une variété de méthodes est disponible pour la synthèse des dérivés du chalcone. Dans chacune de ces méthodes, la partie la plus importante est la condensation de deux systèmes aromatiques (avec des groupes nucléophiles et électrophiles) pour donner les chalcones.

IV-1 La condensation de Claisen – Schmidt :

La condensation de Claisen-Schmidt est nommée d'après deux chercheurs pionniers, R. L. Claisen et J. G. Schmidt. Cette réaction est la plus ancienne (schéma II.26), la plus simple et la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des chalcones **2.40**. Il s'agit d'une réaction d'aldolisation-Crotonisation, entre un dérivé acétophénone et un dérivé benzaldéhyde, qui peut être catalysée par une base ou un acide, dans un milieu alcoolique (méthanol ou éthanol) à température ambiante pendant 24 à 48 heures ou à reflux pendant 1 à 2 heures. Les rendements de la réaction obtenus sont relativement acceptables et dépendent en fonction des réactifs, des catalyseurs, et des conditions expérimentales utilisées ⁴⁵.

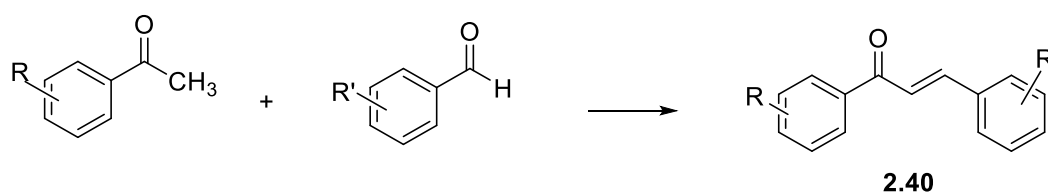


Schéma II.26 : La réaction globale de Claisen-Schmidt.

⁴⁵ a) Zhuang, Chunlin, et al. "Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry." *Chemical reviews* 117.12 (2017): 7762-7810. b) Dhar, O. N., and Shobha Nandargi. "Hydrometeorological aspects of floods in India." *Natural Hazards* 28.1 (2003): 1-33.



IV-2 La réaction de Friedel et Crafts :

Grace à l'acylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de Friedel et Crafts on peut aussi synthétiser les chalcones ⁴⁶. Dans cette réaction le phénol réagit avec 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 (schéma II.27). Toutefois, le site d'acylation dépend de la présence éventuelle d'autres substituants sur le dérivé phénolique. La chalcone est alors obtenue avec un rendement de 22%.

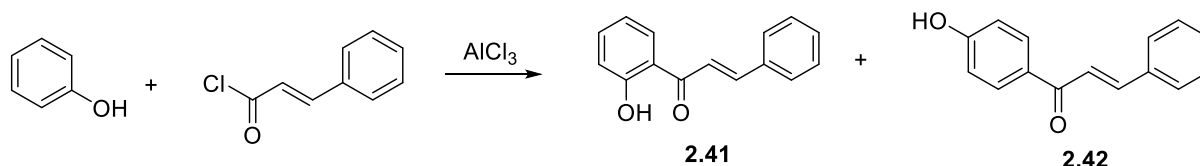


Schéma II.27 : Synthèse de chalcones par la réaction de Friedel et Crafts.

IV-3 Couplage de Suzuki :

La synthèse de chalcones par le couplage Suzuki-Miyaura est notamment rapportée par Selepe et al. ⁴⁷ Le couplage est une réaction catalysée par le palladium, entre un dérivé d'acide boronique et un dérivé chloré, en présence de base dans le toluène anhydre. Cela peut impliquer un acide aryl-boronique et le chlorure de cinnamoyle ou inversement le chlorure de benzoyle et l'acide styryl-boronique (schéma II.28). La première voie de synthèse conduit à des rendements compris entre 41 et 51 %, selon les substituants présents sur les cycles

⁴⁶ a) Ha, S. T., and Y. W. Low. "Synthesis and phase transition behaviours of new chalcone derivatives." *Journal of Chemistry* (2013). b) Ichino, Kazuhiko, et al. "Synthesis of helilandin B, pashanone, and their isomers." *Journal of natural products* 51.5 (1988): 906-914.

⁴⁷ Selepe, Mamoalosi A., and Fanie R. Van Heerden. "Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids." *Molecules* 18.4 (2013): 4739-4765.



aromatiques. La deuxième voie de synthèse permet d'augmenter nettement les rendements puisqu'ils sont compris entre 68 et 93%⁴⁸.

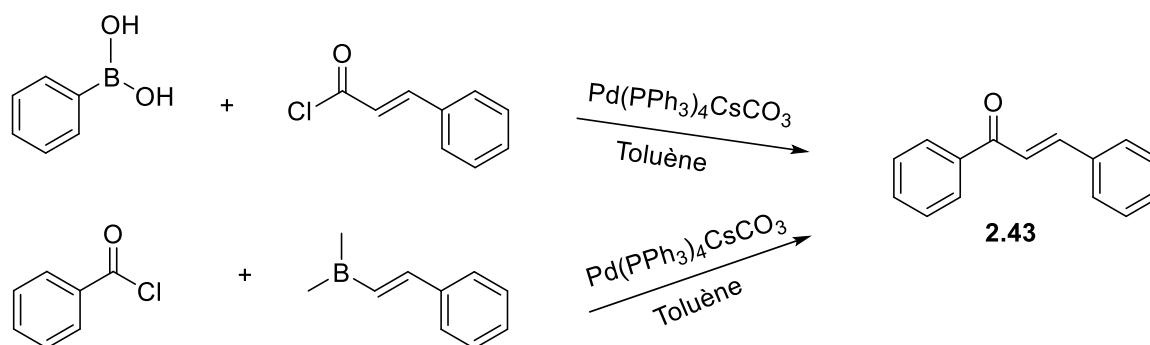


Schéma II.28 : De deux voies de synthèse des chalcones par le couplage de Suzuki

IV-4 Synthèse de Sonogashira :

Cette réaction a été publiée par Kenkichi Sonogashira et Nobue Hagihara en 1975⁴⁹. La réaction s'effectue entre un halogénure d'aryle et un alcool propargylique (1-phénylprop-2-yn-1-ol). Cette dernière est catalysée par le palladium et est activée par irradiations microondes, en présence de triéthylamine et d'iodure de cuivre (I). Le rendement de cette réaction varie entre 62 et 96%, respectivement.

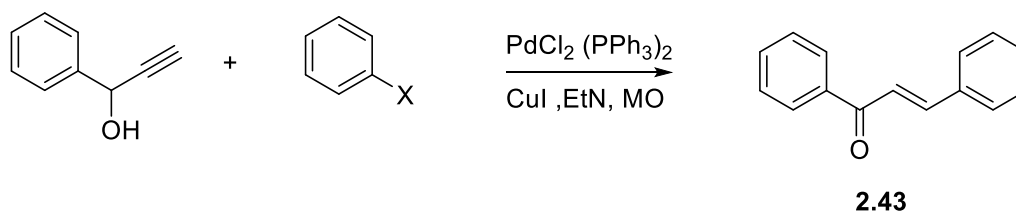


Schéma II.29 : Synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.

⁴⁸ Eddarir, Said, et al. "An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction." *Tetrahedron letters* 44.28 (2003): 5359-5363.

⁴⁹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Letters*, vol. 16, no 50, 1975, p. 4467-4470.



IV-5 Réaction de carbonylation de couplage de HECK :

Cette réaction a été introduite par le chimiste américain Richard Heck qui a reçu en 2010 le prix Nobel de chimie. 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 employée pour la synthèse d'une trentaine de chalcones ⁵⁰.

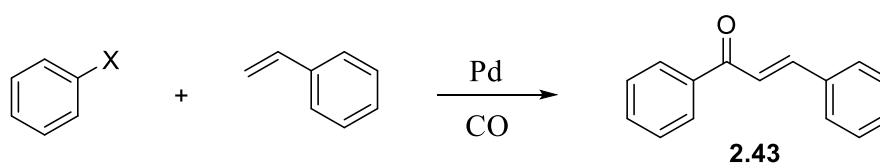


Schéma II.30 : Synthèse de chalcone par le couplage de Heck.

IV-6 Réaction de Wittig-Horner :

La réaction de Wittig ou l'oléfination de Wittig est une méthode simple pour créer des composés alcènes. La chalcone est un modèle d'alcène raisonnable pour la réaction de Wittig. La première tentative a été utilisée du triphényl(benzoylméthylène)phosphorane et du benzaldéhyde et il a fallu presque 3 jours de reflux dans le benzène ou 30 heures dans le THF avec un rendement obtenu de 70% ⁵¹.

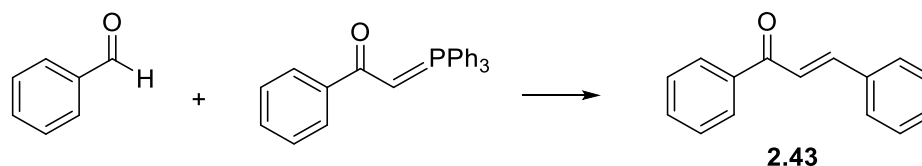


Schéma II.31 : Synthèse de chalcones par la réaction de Wittig.

⁵⁰ Zhang, Shaoke, Helfried Neumann, and Matthias Beller. *Chemical Society Reviews* (2020) 49, pp 3187-3210.

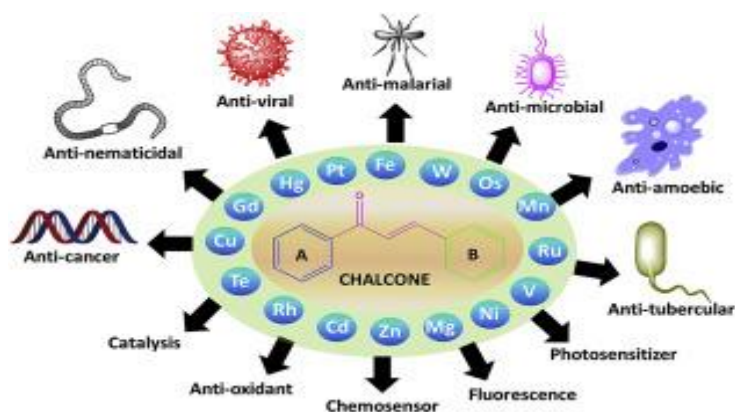
⁵¹ a) Ramirez, Fausto and Samuel Dershowitz; *The Journal of Organic Chemistry* (1957), 22, 41-45. b) Bestmann, Hans Jürgen, and Bragi Arnason. *Chemische Berichte* (1962), 95, pp 1513-1527.



V. Conclusion :

Dans ce chapitre, on a essayé d'élaborer une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des dérivés carbonyles α , β -insaturés. Plusieurs réactions conduisent aussi à la formation de plusieurs hétérocycles associés aux systèmes carbonyles α , β -insaturés. Ces derniers sont très importants surtout dans le domaine biologique, la pharmacologie ou la chimie industrielle.

CHAPITRE 3 : RÉACTIVITÉ DES CARBONYLES α , β -INSATURÉS





I. Introduction :

La chimie des dérivés carbonyles α , β -insaturée est d'une grande actualité et présente un intérêt considérable depuis la découverte des dérivés à haute activité biologique. Les différentes réactions utilisent le système carbonyle α , β -insaturé comme produit de départ ont suscité un grand Intérêt de la part des chimistes par la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives et par la mise au point de nouvelles méthodes conduisant à des nouvelles molécules.

II. Réactivité des cétones α , β -insaturées :

La réactivité des cétones α , β -insaturées, peut être chimique ou photochimique.

II.1. Réactivité chimique :

Les cétones α , β -éthyléniques sont caractérisées par l'enchaînement : $C=C-C=O$; Dans lequel les électrons π de la liaison éthylénique sont conjugués avec ceux du groupe carbonyle ; la localisation des électrons π confère à la liaison centrale un caractère partiellement éthylénique (Schéma III.1)⁵²



Schéma III.1 : L'effet mésomère des cétones α , β -éthyléniques

L'effet mésomère une charge δ^+ sur le carbone β . Par ailleurs l'électronégativité de l'oxygène et la polarisation de liaison $C=O$ provoquent un autre déficit sur le carbone du groupe carbonyle. Un réactif nucléophile peut donc réagir sur deux sites. Ces composés carbonyles α ,

⁵² S.Duki, J.A. Hadfield, N. J. Lawrence, X. Zhang, *Planta Medica*, (1995), 61, 586.



L'ammoniac et les amines primaires donnent avec les cétones α , β -insaturées des Imines⁵⁶ (respectivement **3.9** et **3.10**, à la suite d'une addition sur le groupe carbonyle conduisant dans un premier temps à un aminoalcool, suivie de l'élimination d'une molécule d'eau.

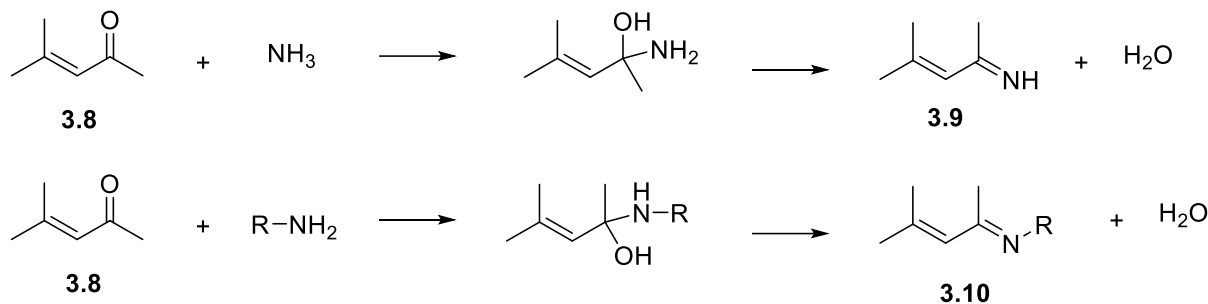


Schéma III.5 : Synthèse des Imines

II.2. Réactivité photochimique :

La photochimie des composés carbonylés en générale a été largement étudiée en solution comme en phase gazeuse. En phase gazeuse, l'énergie transférée par excitation ne peut être perdue rapidement par collision, alors qu'en phase liquide, l'énergie en excès est rapidement transférée au solvant ou à d'autres composants de la solution. On mettra ici l'accent sur la photochimie en solution, puisque beaucoup d'études mécanistiques et d'application de réactions organiques mettent en jeu des processus en solution. L'état excité des α , β -énones peut être représenté comme un intermédiaire dipolaire ou biradicalaire⁵⁷ (Schéma III.6).

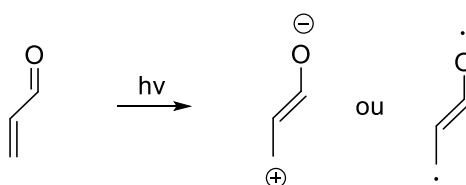


Schéma III.6 : L'état excité des α , β -énones

⁵⁶ S.S.Adams et al, J, Pharm.Science, (1987).

⁵⁷ C. Sundberg, *Chimie Organique Avancée, Structures moléculaires et mécanismes réactionnels*, Tome 1, 3e édition, Paris, De Boeck & Larcier s. a, (1996), 56-58.



La photochimie des composés carbonyles en général a été largement étudiée en solution comme en phase gazeuse. Les cétones α , β -insaturées porteuses d'hydrogène en position α peuvent subir un transfert d'atome d'hydrogène⁵⁸ aboutissant à la formation du diénol. Le transfert de l'atome d'hydrogène passe par un état de transition cyclique. (Schéma III.7)

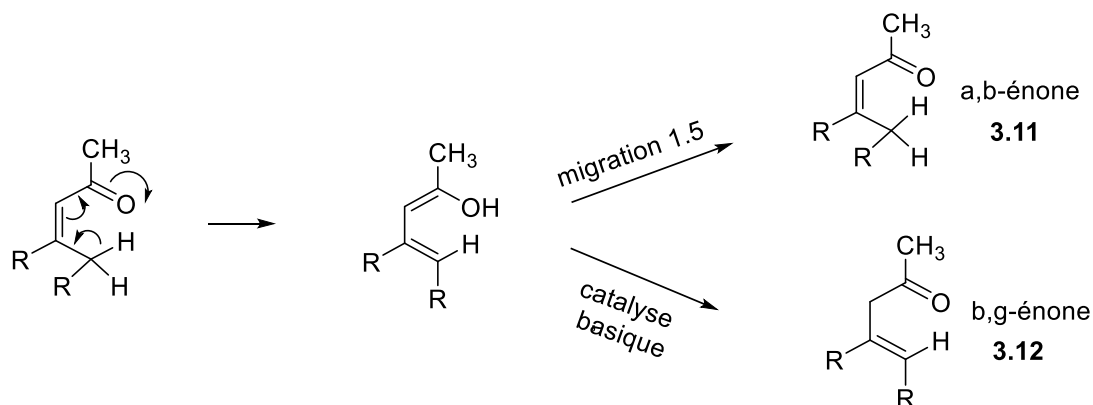


Schéma III.7 : Synthèse des β,γ -énones

III. Synthèse d'hétérocycles à partir des carbonyles α , β -insaturés :

Les méthodes de synthèse des hétérocycles sont diverses cependant les plus répandues utilisent des carbonyles α , β -insaturés comme des réactifs. Dans ce qui suit nous présentons la synthèse de quelques dérivés d'hétérocycles.

III.1. Synthèse d'époxyde :

L'époxydation stéréosélective des chalcones catalysée par les poly-aminoacides a été découverte par Julia et Colonna⁵⁹ dans les années 80 décrit à l'origine, emploie un système à trois phases comprenant du peroxyde d'hydrogène, une solution aqueuse 4M de NaOH, un solvant organique et un polymère insoluble (enzyme synthétique: la poly-L-leucine (PLL) par

⁵⁸ R.Richard, C.S.K.Wan; A.C. Weeden, D. F. Wong, J. Org. Chem. (1986).

⁵⁹ (a) S. Julia, J. Masana, J. C. Vega, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 929-931; (b) S. Colonna, H. Molinar, S. Banfi, S. Julia, J. Masana, A. Alvarz, Tetrahedron, 1983, 39, 1635-1642; (c) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, G. Guixer, Tetrahedron, 1984, 40, 5207-5211.



exemple. Ces chercheurs ont montré que des composés de type 1 pourraient être oxydés en époxydes **3.13** et **3.14** avec de bons rendements. (Schéma III.8).

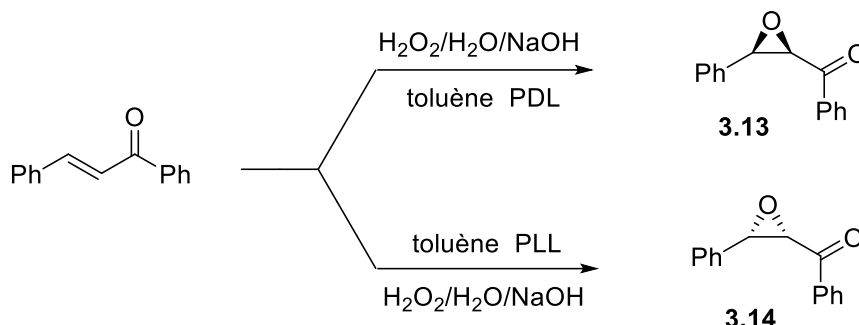


Schéma III.8 : Synthèse des époxydes

Selon le procédé rapporté par Fioravanti et al⁶⁰, la réaction d'époxydation par m-CPBA de l'oléfine **3.15** conduit à l'époxyde correspondant **3.16** avec un rendement de 74%

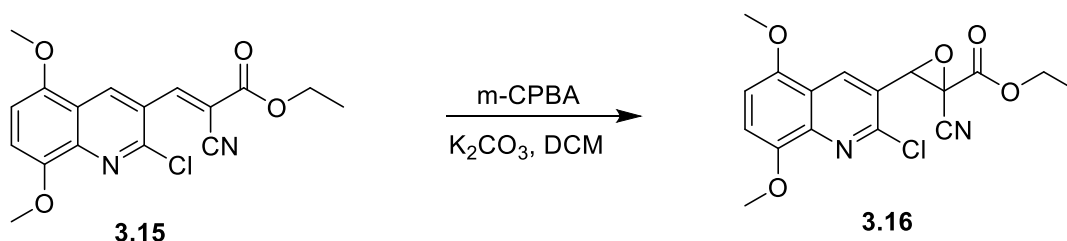


Schéma III.9 : Synthèse des époxydes quinoléiques

L'étude cristallographique du composé **3.16** (Fig. III.1) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau quinoléyle lié en position 2 à un chlore, en 5 et 8 à un groupement méthoxyle, et à un cycle oxirane porteur d'un groupement nitrile et ester éthylique géminaux. Le noyau quinoléyle est quasi-planaire formant un angle dièdre de $2.43(5)^\circ$ entre les deux plans benzénique et pyridinique. Le cycle oxirane forme avec le motif quinoléyle un angle dièdre de $60.05(1)^\circ$.

⁶⁰ S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, A. Morreale, G. Del Signore, J. Comb. Chem. **2006**, 8, 808-811.

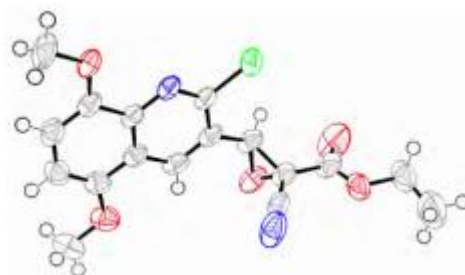


Figure III.1 : ORTEP-plot du composé 3.16

III.2. Synthèse d'aziridine :

L'approche envisagée pour la synthèse d'une aziridine carboxylate cis fait intervenir une réaction de bromation du cinnamate d'éthyle par le dibrome. La réaction est menée pendant 24 heures au reflux du tétrachlorocarbure. La cyclisation du composé dibromé obtenu sous l'action d'une amine primaire est effectuée dans un solvant protique tel que l'éthanol pour éviter la transestérification. Cette approche nous a amené à la préparation d'un mélange d'aziridines carboxylates de configurations cis et trans (Schéma III.10).

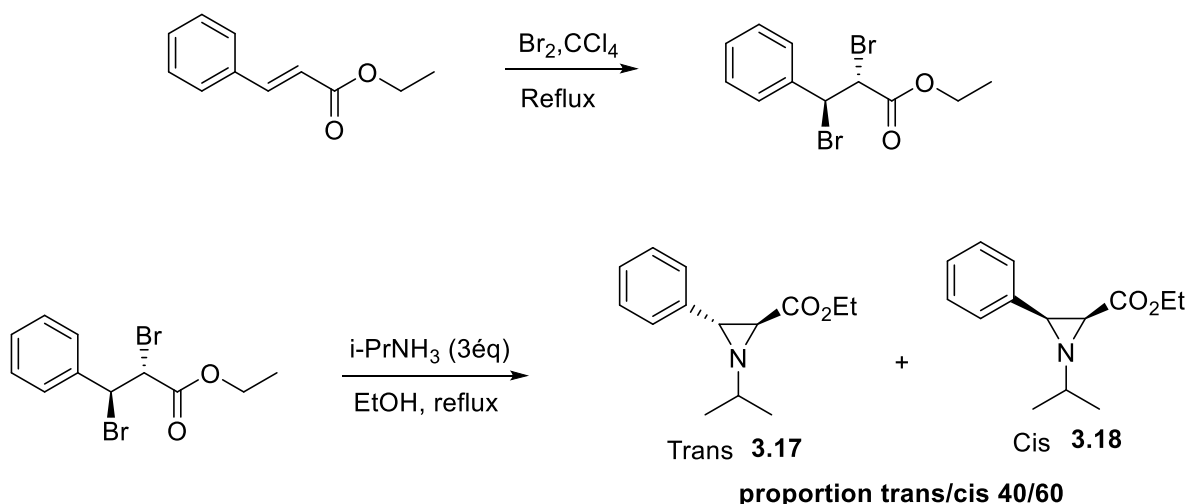


Schéma III.10 : Synthèse d'aziridines



III.3. Synthèse de la quinoléine :

La réaction de Doebner-Von Miller⁶¹, initialement reportée en 1881, emploie un composé carbonylé α , β -insaturé **3.20** pour remplacer le glycérol et l'acide sulfurique est substitué par de l'acide chlorhydrique⁶² (Schéma III.11). Il est ainsi possible de former des quinoléines **3.21** substituées à partir d'anilines **3.19** (et dérivés).

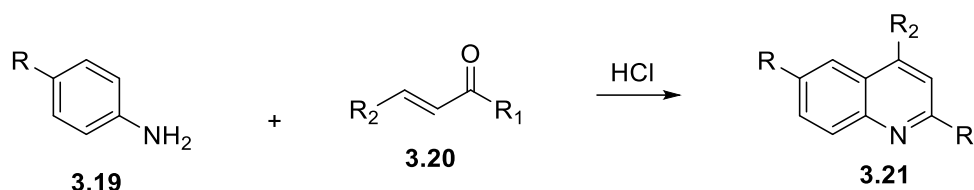


Schéma III.11 : Synthèse des quinoléines

III.4. Synthèse des pyrazolines :

Les 2-pyrazolines ou 4,5-dihydro-2-pyrazoles **3.23** sont des pyrazoles partiellement insaturés qui sont obtenues généralement par une voie de synthèse typique⁶³ qui consiste en la cyclocondensation d'alkyl ou arylhydrazine avec des cétones α , β -insaturées **3.22**.

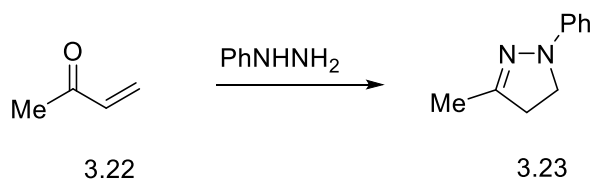


Schéma III.12 : Synthèse des pyrazolines

⁶¹ a) Doebner, O.; v. Miller, W., Ueber eine dem Chinolin homologe Base. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1881**, 14 (2), 2812-2817. b) Doebner, O.; von Miller, W., Quinaldine bases. Ber. **1883**, 16, 2464-2472. c) Bergstrom, F. W., Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. Chem. Rev. **1944**, 35, 77-277.

⁶² Doebner-Miller Reaction. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents **2010**, 924-929.

⁶³ Z. Y. Lu, W. G. Zhu, Q. Jiang, M. G. Xie, *Chinese Chem. Lett.* **1999**, 10, 679-682.



La méthode la plus courante pour la préparation de 3,5-diaryl-2-pyrazolines est la réaction de condensation de dérivés d'hydrazine avec des chalcones. Ces cétones α -éthyléniques **3.24** réagissent avec l'hydrazine (arylhidrazine) au reflux de l'éthanol pour donner des 3,5-diaryl-1*H*-2-pyrazoline **3.25** (1,3,5-triaryl-2-pyrazoline **3.26**) correspondants avec de bons rendements.⁶⁴ (Schéma III.13)

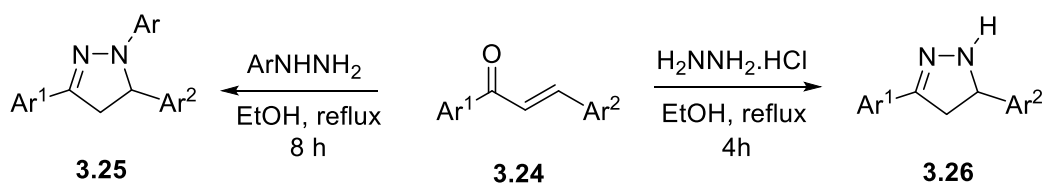


Schéma III.13 : Synthèse des 3,5-diarylpyrazolines

la préparation de 2-pyrazolines quinoléiniques **3.28** par Y. B. Vibhute⁶⁵, par condensation de l'hydrazine avec les chalcones quinoléiniques **3.27** au reflux de l'éthanol. (Schéma III.14)

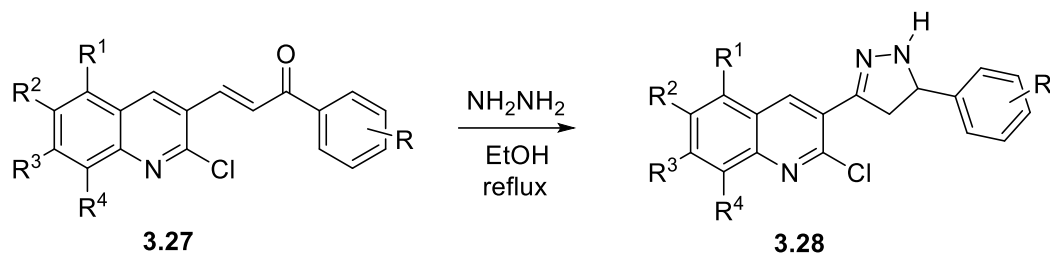


Schéma III.14 : Synthèse des pyrazolines quinoléiniques

La synthèse des *N*-formyl-pyrazolines **3.29** et *N*-acétyl-pyrazolines quinoléiniques **3.30** a été réalisée selon les étapes décrites dans le schéma III. 15. Les produits intermédiaires ont

⁶⁴ V. M. Patel, K. R. Desai, *ARKIVOC*, **2004**, 123-129.

⁶⁵ S. S. Mokle, A. Y. Vibhute, S. V. Khansole, S. B. Zangade, Y. B. Vibhute; *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. (RJPBCS)*, **2010**, *1*, 631.



été synthétisés suivant la condensation de Claisen-Schmidt catalysée par une base.⁶⁶

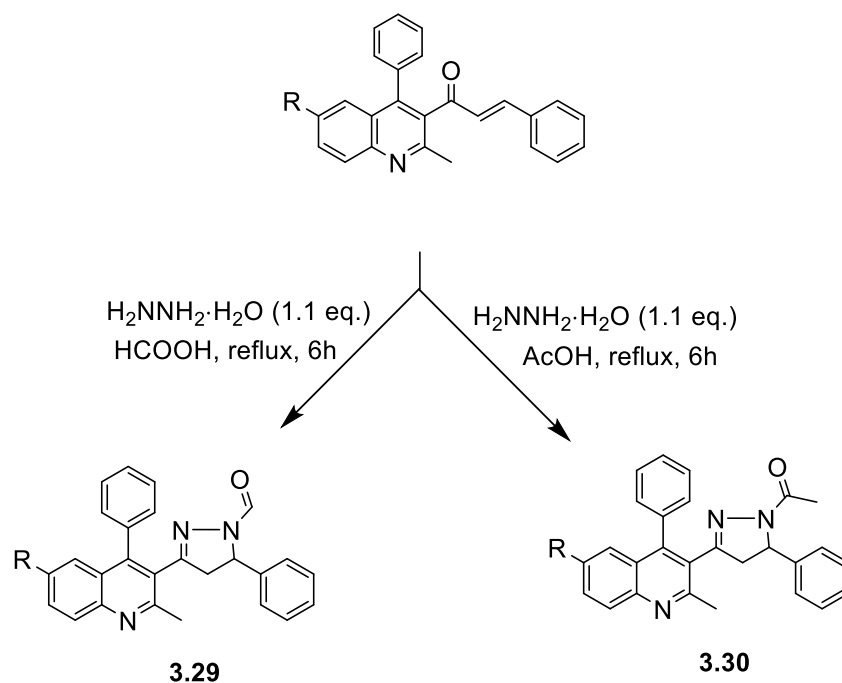


Schéma. III. 15 : Synthèse de N-formylpyrazolines et N-acetylpyrazolines quinoléiniques

III.5. Synthèse des tétrahydrofuranes⁶⁷ :

Un mélange équimolaire d'époxydes **3.32** et de trans-chalcone **3.31**, est porté au reflux du toluène anhydre sous azote, conduit aux dérivés de tétrahydrofuranes **3.33** correspondants avec de bon rendement. La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous.

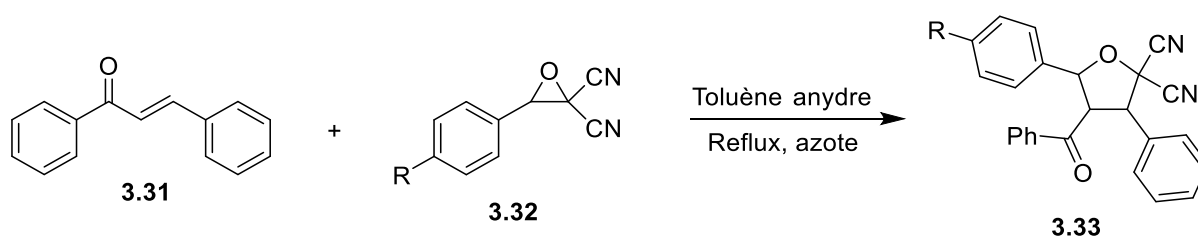


Schéma. III. 16 : Synthèse des tétrahydrofuranes

⁶⁶ Kedjadja, A., Bouraiou, A. and Merdes, R. *International Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 8, 105-114

⁶⁷ Samira HAMZA REGUIG, de Doctorat en Chimie, (Synthèse d'hétérocycles furaniques par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.Étude des mécanismes réactionnels et de l'activité biologique des hétérocycles). Université Oran 1, **2018**.



III.6. Synthèse des isoxazoles⁶⁸ :

Divers isoxazoles 3-substitués et 3,5-disubstitués **3.35** ont été efficacement synthétisés avec de bons rendements par la réaction du N-hydroxyl-4-toluènesulfonamide (TsNHOH) avec des composés carbonyles α , β -insaturés **3.34**. Cette stratégie est associée à des matières premières facilement disponibles, à des conditions douces, à une régiosélectivité élevée et à une large portée.

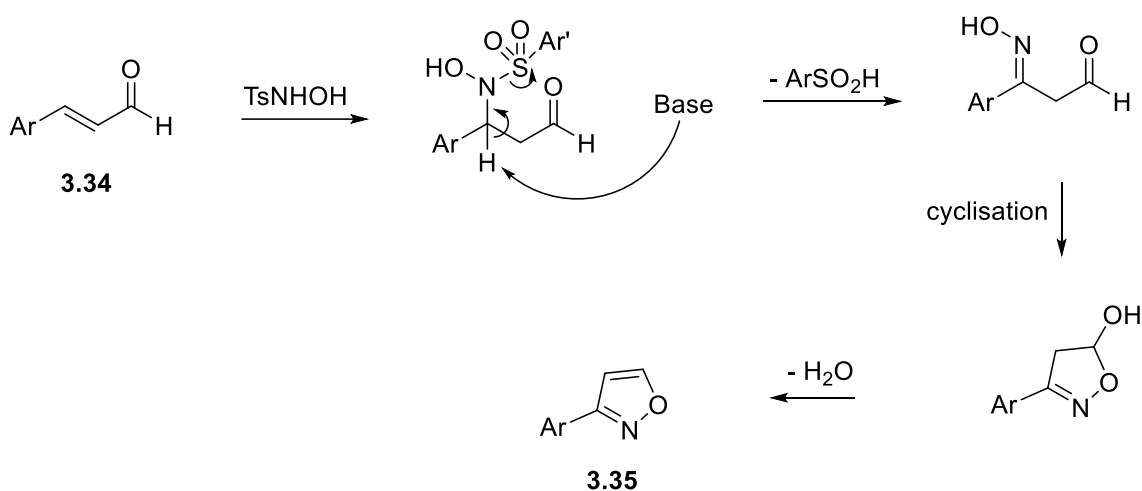


Schéma. III. 17 : Synthèse des isoxazoles

III.6. Synthèse des flavonoïdes :

Les 2'-hydroxychalcones **3.36** peuvent notamment conduire aux dérivés de flavonoïdes⁶⁹ **3.37**, **3.38** et **3.39** comme le montre le schéma qui suit (Schéma. III. 18).

⁶⁸ S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3982-3985.

⁶⁹ Gueye R., Pouget C., Champavier Y., Buxeraud J., Duroux J.L., Fagnère C., *Comptes Rendus Chimie*, **2014**, *17* (5), 443-449.

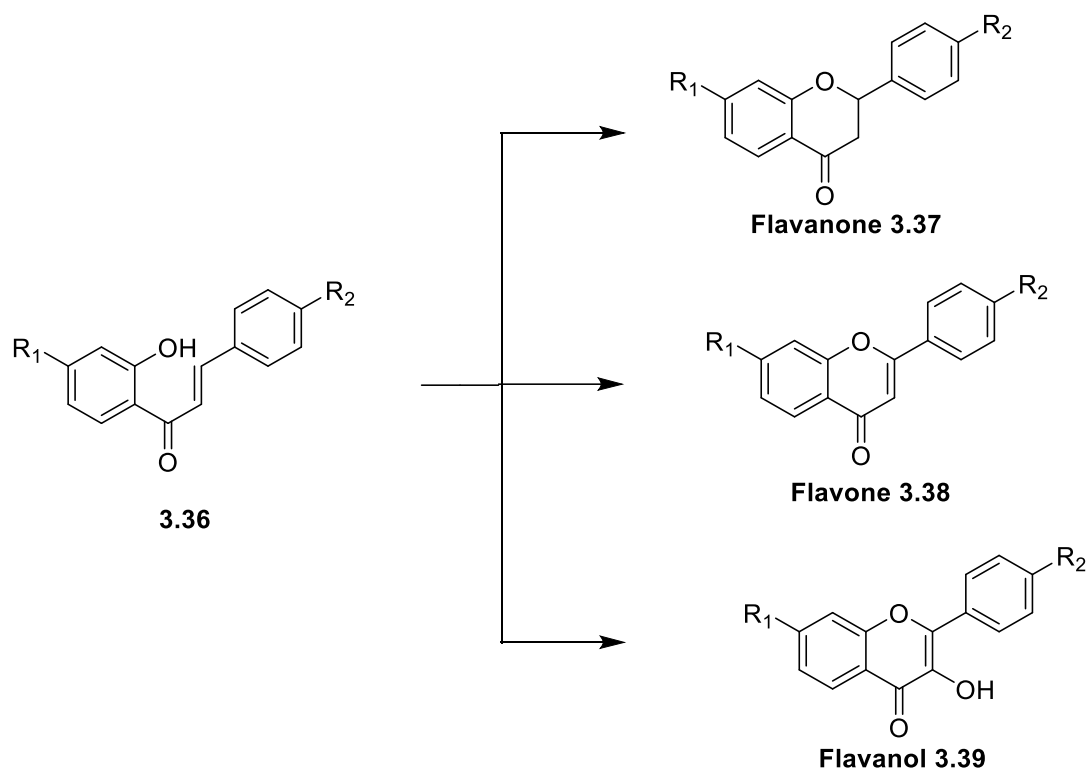


Schéma. III. 18 : Voies de synthèse des flavonoïdes

IV. Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique sur l'intérêt des systèmes carbonyles α , β -insaturés dans la synthèse organique. Nous avons également décrit les méthodes de préparation de quelques hétérocycles, parmi les plus significatives rapportées dans la littérature.

CHAPITRE 4 : RÉSULTAS ET PARTIE EXPERIMENTALE





I. Techniques expérimentales :

I. 1. Chauffage à reflux :

Un chauffage à reflux accélère une réaction car la température est un facteur cinétique, plus elle augmente la vitesse de réaction. Cette technique elle est fréquemment utilisé en chimie organique pour synthétiser une espèce chimique. Les réactions en chimie organique sont fréquemment lentes, d'où l'obligation de chauffer. La réaction est chauffée par un chauffe-ballon est surmonté d'un réfrigérant provoquant la condensation des réactifs et des produits de la réaction. Le réfrigérant est dans la majorité des cas un réfrigérant à boules monté verticalement, l'arrivée de l'eau de réfrigération se faisant par le bas et le retour à l'évier par le haut.

1- Chauffe ballon

2- Ballon tricol

3- Réfrigérant serpentin

4- Pince métallique

5- Sortie d'eau

6- Entrée d'eau

7- Robinet

8-Support élévateur

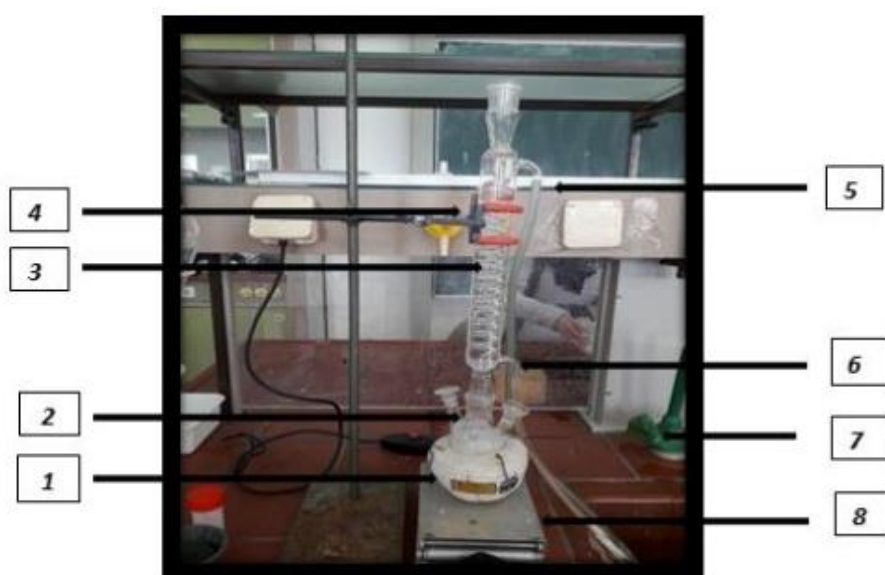


Figure IV. 1 : Montage à reflux



I. 2. Recristallisation :

La recristallisation est une méthode de purification des solides. Basée sur une différence de solubilité, elle permet surtout de débarrasser un solide de ses impuretés. Les différentes étapes sont :

1. la solubilisation à chaud dans un minimum de solvant
2. la filtration à chaud pour éliminer les impuretés insolubles à chaud
3. la recristallisation par refroidissement de la solution
4. la filtration à froid pour éliminer les impuretés solubles à froid

En pratique, le composé à purifié est placé dans un ballon avec le minimum de solvant. Le montage est complété avec un réfrigérant à boule, un chauffe-ballon et un élévateur (montage à reflux) et parfois dans un bécher. Le solvant est porté à ébullition, lorsque la totalité de la substance est solubilisé, on effectue la filtration à chaud dans un bécher. Il est parfois nécessaire de chauffer l'entonnoir pour éviter que le produit cristallise dans l'entonnoir. On refroidit ensuite le bécher pour faire cristalliser le composé. Ce dernier est ensuite filtré une dernière fois à froid puis séché. La recristallisation est généralement suivi d'un calcul de rendement.



Figure IV. 2 : Montage pour recristallisation



I. 3. Filtration :

La filtration sert à séparer un solide d'un liquide. Elle peut être facilement réalisée en versant la solution hétérogène dans un entonnoir posé sur un support, au dessous 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.

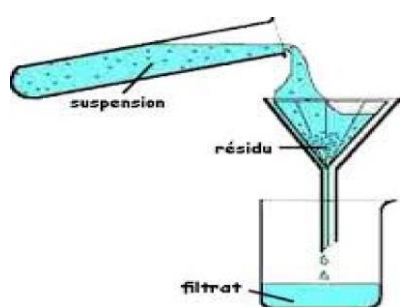


Figure IV. 3 : Montage pour filtration simple

La filtration peut également être pratiquée par aspiration à l'aide d'une trompe à eau ou d'une pompe aspirante. Pour se faire, on utilise un Buchner muni d'un papier filtre rond ou d'un verre fritté posé sur une fiole à vide reliée à la trompe à eau ou à la pompe. Il suffit alors de verser la solution hétérogène dans le Buchner ou dans le verre fritté et la séparation est instantanée : cette méthode a l'avantage d'être rapide et permet de mieux sécher le solide.

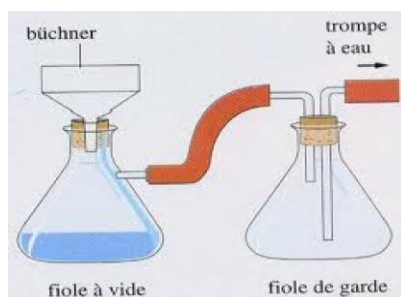


Figure IV. 4 : Montage pour filtration sous vide



I. 4. Point de fusion :

Le point de fusion d'un solide constitue une des caractéristiques physiques de ce solide. Dans un laboratoire de travaux pratiques, le point de fusion est généralement mesuré à l'aide d'un banc KOFLER : 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.

Pour une meilleure précision, on réalise, au moins, deux fois la même mesure.



Figure IV. 5 : Banc Kofler

I. 5. Chromatographie sur couche mince :

a) Définition :

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la composition de fraction séparée sur colonne ou contrôler la pureté des produits. Il existe différentes sortes de plaques et d'adsorbant. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées par substance fluorescente qui permet la révélation en UV. Les adsorbants peuvent être : les gels de silice, ce sont de loin les plus courants, l'alumine, fréquemment utilisé pour l'analyse de substances basique. L'adsorbant peut être déposé sur différents supports : plaques d'aluminium, de



CHAPITRE 4 : RÉSULTATS ET PARTIE EXPERIMENTALE

plastique ou de verre. Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale.

b) Facteur de rétention :

Le R_f d'une substance est une constante et constitue une de ses caractéristiques physique . On peut donc se servir de cette valeur pour identifier une substance inconnue, tout en sachant bien cependant qu'on ne peut utiliser cette seule donnée en effet deux composés différents peuvent avoir, dans les mêmes conditions chromatographiques, des R_f semblables.

$$R_f = \frac{d_{\text{sub}}}{d_{\text{sol}}} = \frac{\text{Distance parcourue par le composé}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$

c) Eluant :

C'est une étape nécessaire et obligatoire dans la CCM. L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur plaque.

d) Révélation et calcul de R_f :

- Sécher la plaque à l'aide d'un séchoir
- Révéler les taches sous une lampe UV
- Cercler les taches et pointer leur centre.
- Calculer les R_f

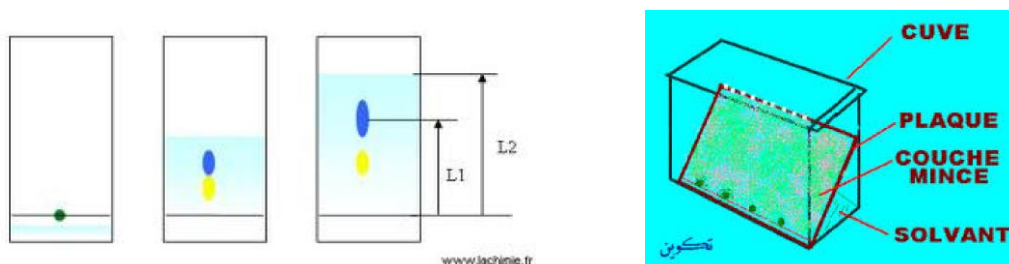


Figure IV. 6 : Plaque CCM



II. Résultats et discussions :

II.1. Synthèse de (2E)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one⁷⁰ :

La réaction de condensation aldolique est l'une des voies synthétiques la plus importante qui permet la formation de la liaison carbone-carbone. La première étape est une réaction acido-basique entre une base forte telle que l'ion hydroxyde et un hydrogène en alpha d'un groupe carbonyle (cétone ou aldéhyde). Dans la seconde étape, l'énolate attaque le groupe carbonyle (aldéhyde) d'une autre molécule. Le β -hydroxycarbonyle subit une déshydratation qui résulte de la perte de l'hydrogène acide en alpha, suivi de la perte du groupe hydroxy (OH) considéré ici comme un groupe partant.

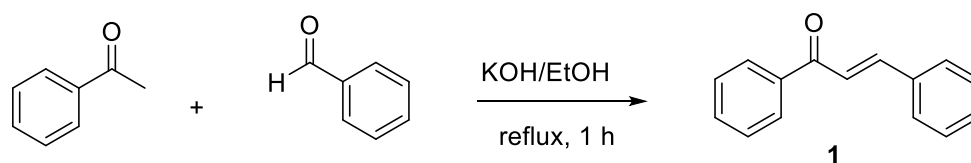


Schéma IV. 1 : Synthèse de la chalcone 1

Mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt :

Le mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt passe d'abord par la formation de l'entité énolate formée par déprotonation d'un hydrogène en alpha du carbonyle de l'acétophénone par l'ion hydroxyle fournit par la base KOH. L'énolate ainsi formée se condense sur le carbonyle de l'aldéhyde pour donner un composé β -hydroxycétone qui se déshydraté sous l'effet de la température en une cétone α , β -insaturé ou chalcone désirée (Schéma. IV. 2 et I.V 3).

⁷⁰ Comisar, C. M. and Savage, P. E., *Green Chem.*, 6 (2004), 227-231.



CHAPITRE 4 : RÉSULTATS ET PARTIE EXPERIMENTALE

✚ Formation d'énolate en présence de la base KOH :

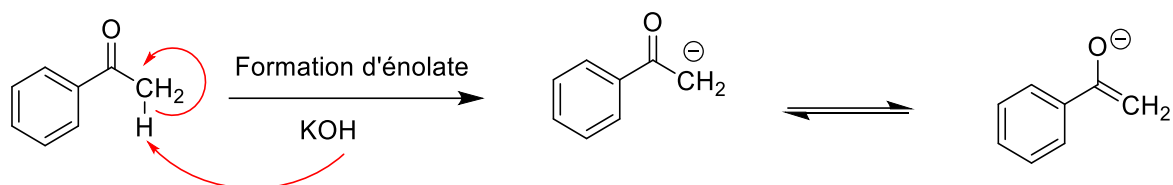


Schéma. IV. 2 : Formation d'énolate

✚ Addition nucléophile de l'énolate sur le carbonyle de l'aldéhyde :

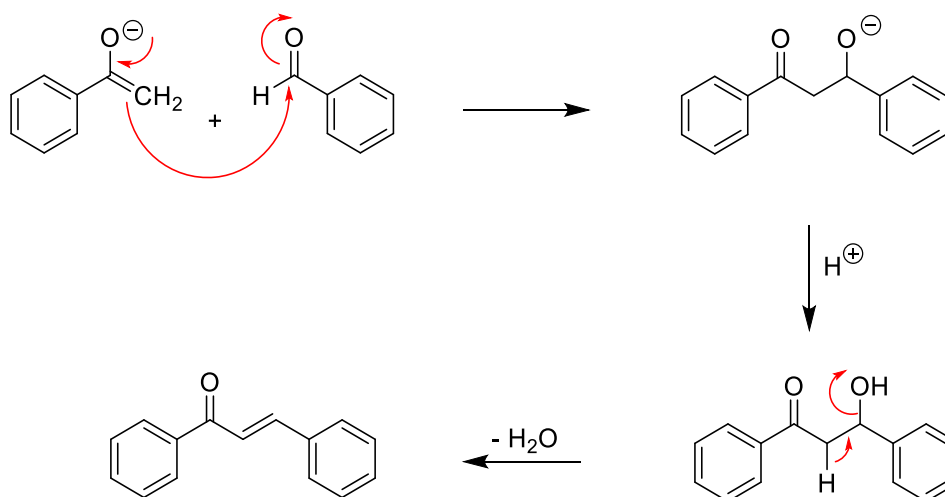


Schéma. IV. 3 : Le mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de la chalcone **1** sont mentionnées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : propriétés physico-chimiques de la chalcone 1

Composé	Formule brute	Masse molaire	Aspect	Rd (%)	Pf (C°) Trouvé	Pf (C°) Littérature
1	C ₁₅ H ₁₂ O	208,0888	Cristaux de couleur jaune clair	86	57	57



II.2. Synthèse de (2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-phénylprop-2-én-1-one] :

Suivant la réaction de condensation de Claisen-Schmidt, nous avons préparées de la bis cétone α, β -insaturée (bis-chalcone) (**2**), par action de 2.0 e.q de l'acétophénone sur 1.0 e.q de 1, 4-diformylbenzene (téréphthalaldehyde) en milieu basique (KOH). Dans cette réaction la formation de l'isomère trans est nettement favorisée. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma. IV. 4).

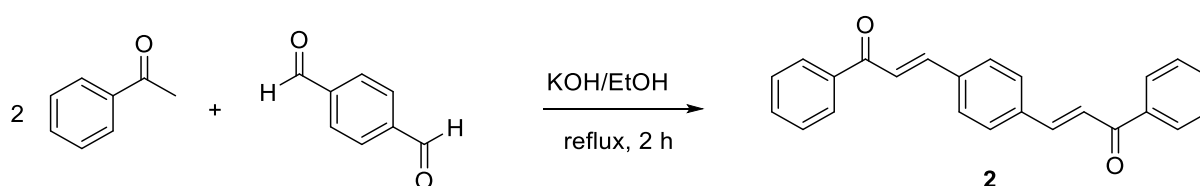


Schéma IV. 4 : Synthèse de la Bischalcone 2

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de la Bischalcone **2** sont mentionnées dans le tableau 2 :

Tableau 2 : propriétés physico-chimiques de la Bischalcone 2

Composé	Formule brute	Masse molaire	Aspect	Rd (%)	Pf (C°) Trouvé	Pf (C°) Littérature
2	C ₂₄ H ₁₈ O ₂	338,1307	poudre blanc	92	186	184

II.3. Synthèse de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle :

Les cyclohexénones sont des molécules ont des effets anticonvulsivants, antipaludéens, anti-inflammatoires et cardiovasculaires, les cyclohexénones sont également des intermédiaires importants pour de nombreux composés biologiquement actifs. Le composé du titre, C₂₁H₂₀O₃, a été préparé par cyclocondensation catalysée par KOH de (2E)- 1,3-diphénylprop-



CHAPITRE 4 : RÉSULTAS ET PARTIE EXPERIMENTALE

2-én-1-one **1** avec de l'acétoacétate d'éthyle à reflux dans l'éthanol comme le montre le schéma qui suit (schéma IV. 5).

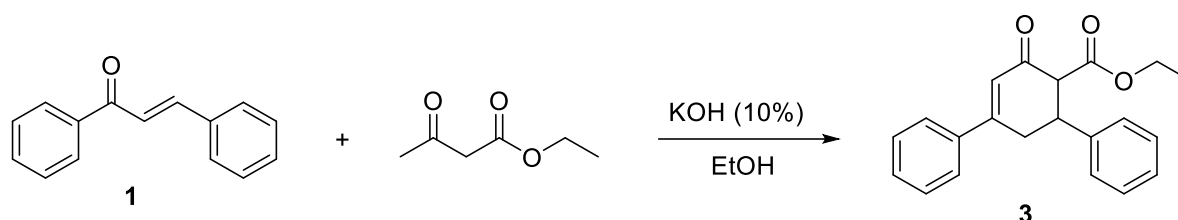


Schéma IV. 5 : Synthèse de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **3**

Mécanisme réactionnel :

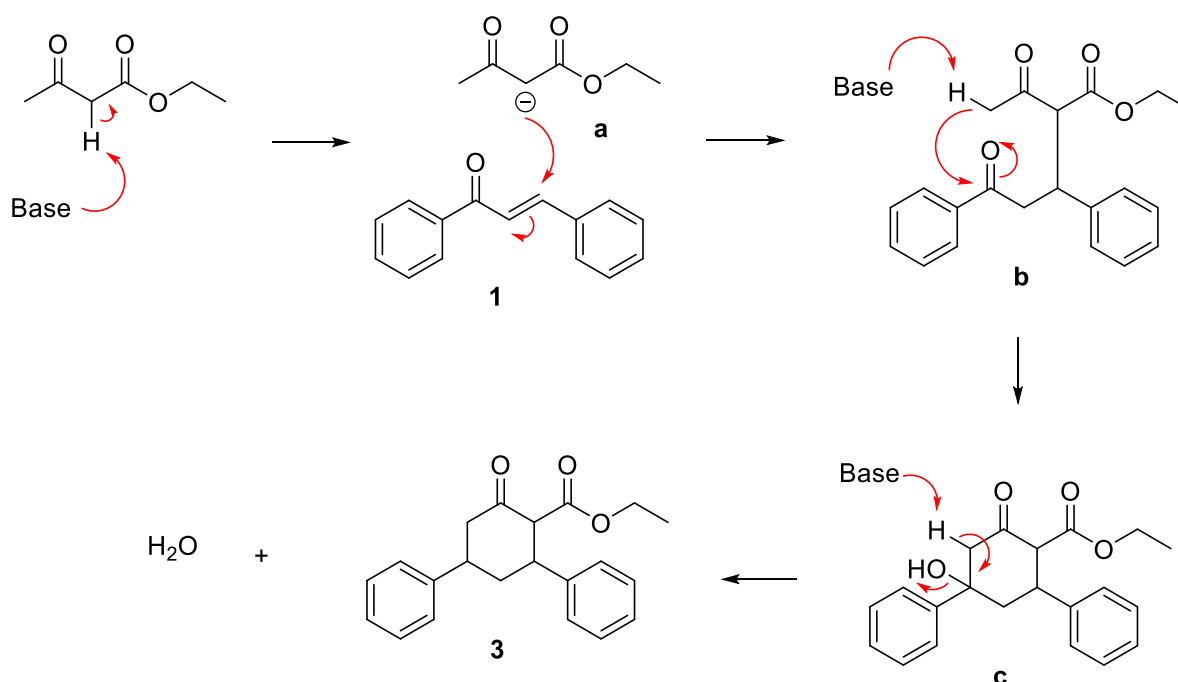


Schéma IV. 6 : Mécanisme réactionnel de formation le produit **3**

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **3** sont mentionnées dans le tableau 3:



Tableau 3 : propriétés physico-chimiques de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **3**.

Composé	Formule brute	Masse molaire	Aspect	Rd (%)	Pf (C°) Trouvé	Pf (C°) Littérature
3	C ₂₁ H ₂₀ O ₃	320,39	Solide blanc	73	126	126

II.4. Synthèse de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] :

Par la cyclocondensation catalysée par KOH d'un équivalent (1eq) de (2*E*, 2'*E*)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-phénylprop-2-én-1-one] **2** avec deux équivalents (2eq) de l'acétoacétate d'éthyle à reflux dans l'éthanol conduit à la formation de la molécule recherché **4** avec un bon rendement 78% comme le montre le schéma qui suit (schéma IV. 7).

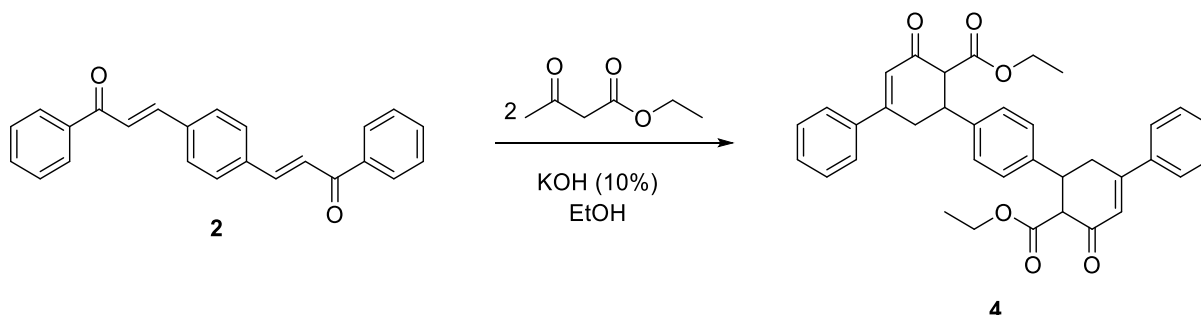


Schéma IV. 7 : Synthèse de la molécule **4**

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] **4** sont mentionnées dans le tableau 4:



Tableau 4 : propriétés physico-chimiques de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] **4**

Composé	Formule brute	Masse molaire	Aspect	Rd (%)	Pf (C°) Trouvé
4	C ₃₆ H ₃₄ O ₆	562,24	Solide blanc	78	216

II.5. Synthèse de 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione

Nous avons testés deux procédures simples et efficaces dans notre laboratoire pour la préparation de 1,5-dicétones.

Méthode 1 :

La première méthode consiste la condensation d'un équivalent (1eq) du benzaldéhyde avec deux équivalents de l'acétophénone (2eq) en présence d'une quantité catalytique de KOH et l'éthanol comme solvant. La séquence réactionnelle est présentée dans le schéma qui suit.

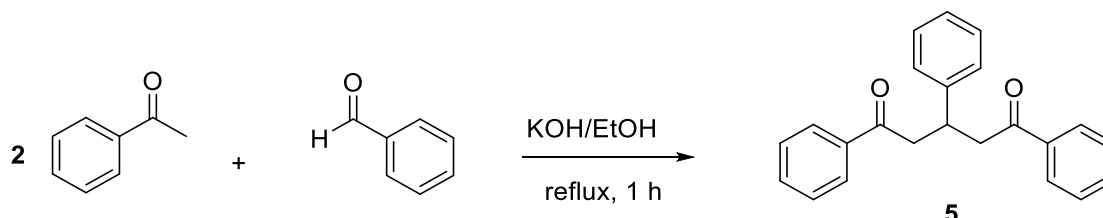


Schéma IV. 8 : Synthèse de la molécule 5 via la méthode 1

Méthode 2 :

La deuxième méthode consiste la condensation d'un équivalent (1eq) de l'acétophénone avec un équivalent (1eq) de la chalcone (*2E*)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one préparée dans la première réaction en présence d'une quantité catalytique de KOH et l'éthanol comme solvant (Schéma IV. 9).

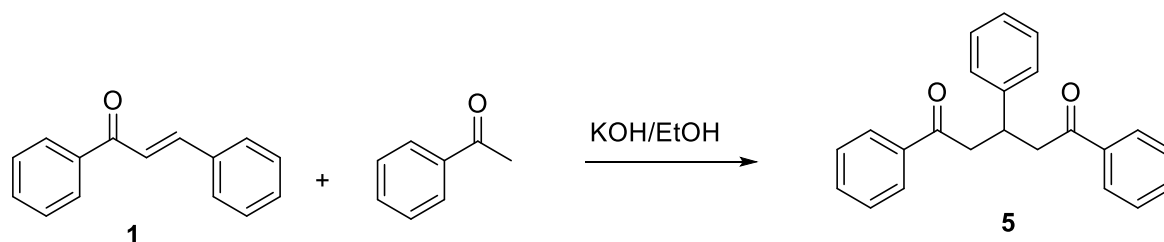


Schéma IV. 9 : Synthèse de la molécule via la méthode 2

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione **5** sont mentionnées dans le tableau 5 :

Mécanisme réactionnel :

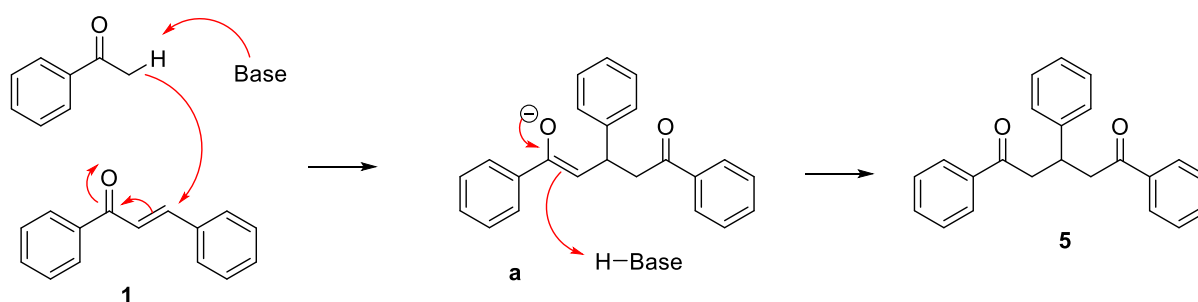


Schéma IV. 10 : Mécanisme réactionnel de formation le produit 5

Tableau 5 : propriétés physico-chimiques de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **3**

Composé	Formule brute	Masse molaire	Aspect	Rd (%) Méth 1	Rd (%) Méth 2	Pf (C°)
5	C ₂₃ H ₂₀ O ₂	328,15	Solide jaune clair	74	68	95-96

II.6. Synthèse de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione] : Suivant la première méthode précédente nous avons préparées la bis(1,5-dione) **6**.



CHAPITRE 4 : RÉSULTAS ET PARTIE EXPERIMENTALE

La condensation d'un équivalent (1eq) du 1,4-diformylbenzène (téréphthalaldehyde) avec quatre équivalents de l'acétophénone (4eq) en présence d'une quantité catalytique de KOH et l'éthanol comme solvant donne la bis(1,5-dione) **6** avec un bon rendement, la séquence réactionnelle est présentée dans le schéma qui suit.

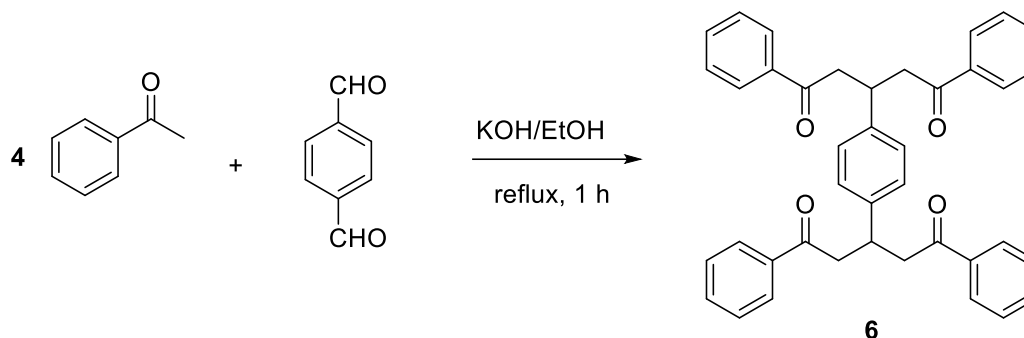


Schéma IV. 11 : Synthèse de la molécule 6

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione] **6** sont mentionnées dans le tableau 6:

Tableau 6 : propriétés physico-chimiques de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione] **6**

Composé	Formule brute	Masse molaire	Aspect	Rd (%)	Pf (C°) Trouvé
6	C ₄₀ H ₃₄ O ₄	578,25	Poudre beige	88	210

III. Conclusion :

Dans cette partie, nous avons procédé à la préparation de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle (**3**) et 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-



carboxylate d'éthyle] (**4**) à partir d'une cyclisation de la chalcone et bis-chalcone correspondantes avec l'acétoacétate d'éthyle en présence de l'éthanol.

Par ailleurs la condensation aldolique de la chalcone **1** et bis-chalcone **2** avec l'acétophénone dans un milieu basique est alcoolique conduit à la formation de 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione **5** et 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione] **6**.

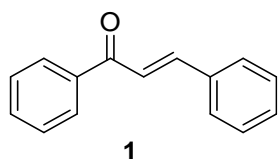
Les deux nouveaux composés **4** et **6** synthétisés ont été obtenus avec de bons rendements 78-88%.

IV. Partie expérimentale :

IV.1. Mode opératoire de synthèse de (2E)- 1,3-diphénylprop-2-én-1-one :

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'une agitation, surmonté d'un réfrigérant à reflux, dissoudre 1 g d'hydroxyde de potassium KOH dans 20 ml d'eau distillée. Ajouter ensuite 20 ml d'éthanol absolu avec précaution (la réaction est exothermique). Ajouter en une seule fois 1.0 e.q d'acétophénone (11.43 ml, 11.77 g), puis ajouter goutte à goutte 1.0 e.q de benzaldéhyde pur (10 ml, 10.40 g) l'addition doit durer 15mn.

Agiter et porter au reflux pendant une heure. 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, puis avec 10 ml d'éthanol glacé. Filtrer les cristaux sur Büchner. Laisser sécher à l'air. La Chalcone est recristallisée dans 40 ml d'éthanol.



Formule brute : $C_{15}H_{12}O$

Masse moléculaire : $208,08 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide sous forme cristaux jaune

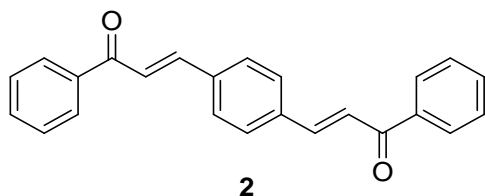
Rendement = 86%

T.fus = $57^{\circ}C$.

$R_f = 0.58$ (éluant: éthanol)

IV.2. Mode opératoire de synthèse de *(2E, 2'E)*- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-phénylprop-2-én-1-one] :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mL d'éthanol 95% et (2.0 g, 13 mmol) KOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à $0^{\circ}C$ puis on ajoute successivement 5.0 g (0.0373 mol) de téréphthaldehyde et 2.0 équivalents d'acétophénone (0.0746 mol), ensuite le mélange est porté à reflux pendant 2 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.



Formule brute : C₂₄H₁₈O₂

Masse moléculaire : 338,13 g.mole⁻¹

Solide sous forme poudre blanc

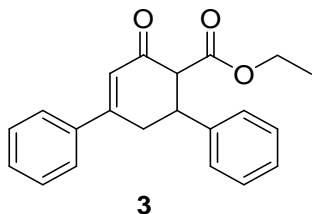
Rendement = 92%

T.fus = 186°C.

R_f = 0.45 (éluant: méthanol)

IV.3. Mode opératoire de synthèse de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle

Le 4,6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate a été synthétisé par reflux d'acétoacétate d'éthyle (3.0 ml) avec du (2E)- 1,3-diphénylprop-2-én-1-one (5,0 g) pendant 2 h dans 10 à 15 ml d'éthanol en présence de 0,5 ml de KOH à 10 %. Le mélange réactionnel a ensuite été versé sous agitation intensive dans 200 ml d'eau glacée. Le mélange a été maintenu à température ambiante jusqu'à ce que le produit de réaction se sépare sous la forme d'un solide, qui a été séparé par filtration et recristallisé dans l'éthanol



Formule brute : $C_{21}H_{20}O_3$

Masse moléculaire : $320,39 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide blanc

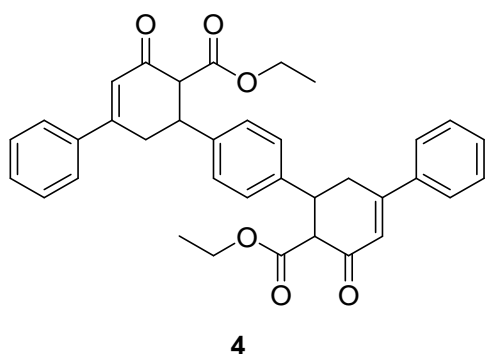
Rendement = 73%

T.fus = 126°C .

R_f = 0.56 (éluant: éthanol)

IV.4. Mode opératoire de synthèse de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] :

Le 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] a été synthétisé par reflux d'acétoacétate d'éthyle (3,73 ml) avec du (2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-phénylprop-2-én-1-one] (5,0 g) pendant 2 h dans 10 à 15 ml d'éthanol en présence de 0,5 ml de KOH à 10 %. Le mélange réactionnel a ensuite été versé sous agitation intensive dans 200 ml d'eau glacée. Le mélange a été maintenu à température ambiante jusqu'à ce que le produit de réaction se sépare sous la forme d'un solide, qui a été séparé par filtration et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.



Formule brute : $C_{36}H_{34}O_6$

Masse moléculaire : $562,24 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide blanc

Rendement = 78%

T.fus = 216°C .

$R_f = 0.39$ (éluant: Dichlorométhane)

IV.5. Mode opératoire de synthèse de 1,3,5-triphenylpentane-1,5-dione

Méthode 1 :

Le benzaldéhyde (5,0 ml) et de l'acétophénone (11,43 ml), du KOH (1,0g) ont été mélangés dans un flacon de 50 ml dans des conditions sans solvant. Après agitation pendant 60 min à 25°C , le mélange résultant a été lavé avec de l'eau plusieurs fois pour éliminer KOH, et recristallisé dans de l'éthanol, et a donné le composé du titre sous la forme d'un solide.

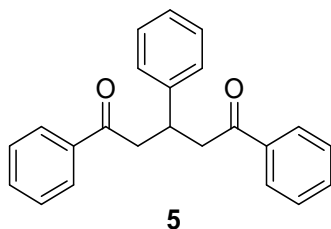
Méthode 2 :

L'acétophénone (2,8 ml), (2E)- 1,3-diphénylprop-2-én-1-one (5,0 g,) et KOH en poudre du commerce (1,0 g,) ont été mélangés ensemble pendant 2h à reflux dans 50ml d'éthanol. Le



CHAPITRE 4 : RÉSULTAS ET PARTIE EXPERIMENTALE

mélange a été maintenu à température ambiante puis versé sous agitation dans 200 ml d'eau glacée. Le produit formé filtré sous vide et recristallisation dans le méthanol .



Formule brute : C₂₃H₂₀O₂

Masse moléculaire : 328,15 g.mole⁻¹

Solide sous forme des cristaux jaune clair

Rendement méthode 1 = 74%

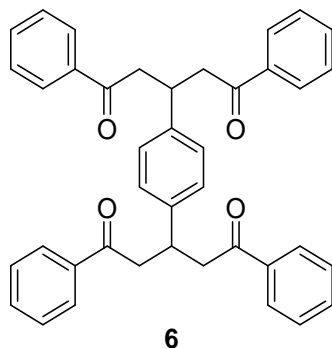
Rendement méthode 2 = 68%

T.fus = 94-96°C.

R_f = 0.51 (éluant: éthanol)

IV.6. Mode opératoire de synthèse de 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione]

Le téréphtaldehyde (1,4-dophormylbenzaldéhyde) (5, 0 g,) et de l'acétophénone (17,4 ml, 2,0 mmol), du KOH (2,0 g) ont été mélangés dans un flacon de 50 ml dans des conditions sans solvant. Après agitation pendant 60 min à 25 C°, le mélange résultant a été lavé avec de l'eau plusieurs fois pour éliminer KOH, et recristallisé dans de l'éthanol, et a donné le composé du titre sous la forme d'un solide.



Formule brute : $C_{40}H_{34}O_4$

Masse moléculaire : $578,25 \text{ g.mole}^{-1}$

Solide sous forme poudre beige

Rendement = 88%

T.fus = 210°C.

R_f = 0.41 (éluant: dichlorométhane)

CONCLUSION GENERALE



L'objectif recherché à travers ce manuscrit est axé sur la préparation et la caractérisation de nouveaux composés par des réactions simples et efficaces.

Au cours de ce travail, nous avons synthétisées, par la condensation aldolique mixte d'un équivalent du benzaldéhyde avec un équivalent de l'acétophénone dans un milieu protique en présence d'une base forte conduit à la formation de la chalcone **1** avec un rendement acceptable 86%. La condensation aldolique mixte d'un équivalent du 1,4-diformylbenzène avec deux équivalents de l'acétophénone dans un milieu protique en présence d'une base forte conduit à la formation de la bis-chalcone **2** avec un bon rendement 92%.

La cyclocondensation de chalcone **1** et bis-chalcone **2** synthétisées avec l'acétoacétate d'éthyle à reflux dans l'éthanol et catalysée par KOH, nous a permis d'obtenir de 4, 6-diphényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **3** et de 6,6'-(1,4-phénylène)bis[4-phényl-2-oxocyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle] **4** avec des bons rendements 73-78%.

La molécule 1,3,5-triphénylpentane-1,5-dione **5** est obtenue par deux méthodes, La première méthode consiste la condensation d'un équivalent (1eq) du benzaldéhyde avec deux équivalents de l'acétophénone (2eq) en présence d'une quantité catalytique de KOH et l'éthanol comme solvant. La deuxième méthode consiste la condensation d'un équivalent (1eq) de l'acétophénone avec un équivalent (1eq) de la chalcone (*2E*)-1,3-diphénylprop-2-én-1-one préparée dans la première réaction en présence d'une quantité catalytique de KOH et l'éthanol comme solvant.

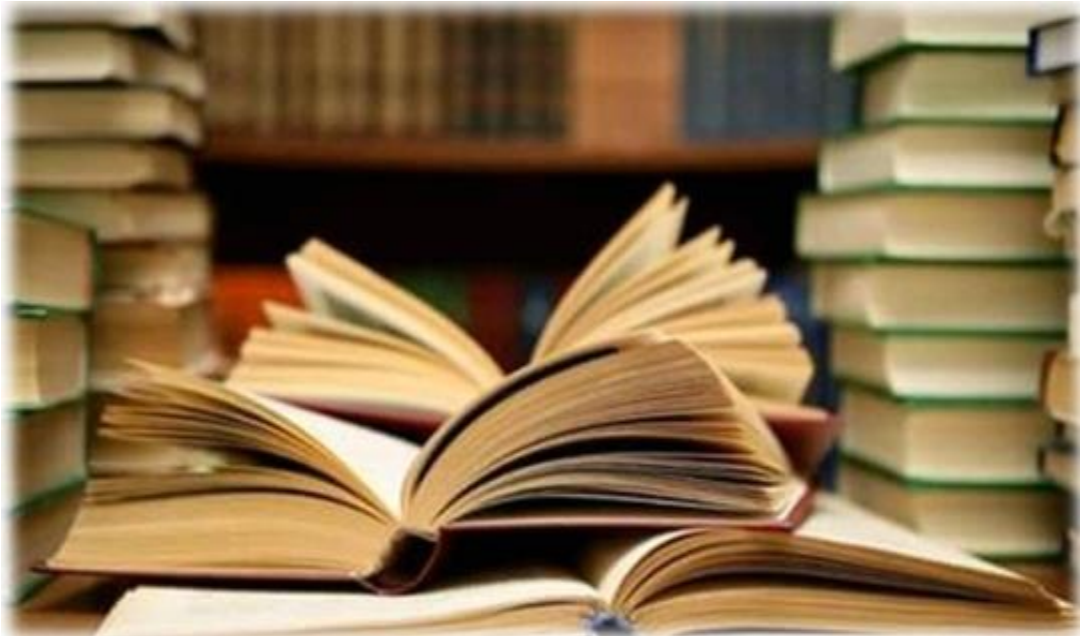
Le composé 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1,5-diphénylpentan-1,5-dione] **6** est synthétisées avec un bon rendement 88%, par La condensation d'un équivalent (1eq) du 1,4-diformylbenzène (téréphtaldehyde) avec quatre équivalents de l'acétophénone (4eq) en présence d'une quantité catalytique de KOH et l'éthanol comme solvant.



CONCLUSION GENERALE

L'identification des produits obtenus a été établie par la chromatographie sur couche mince (CCM) et les grandeurs physico-chimiques Tels que les points de fusion. Les résultats obtenus sont en accord avec les résultats de la littérature.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES





- 1) Reliquet, A.; Meslin, J. C.; Reliquet, F.; Benhadda, D.; Bossard, B. *Sulfur Lett.* **7**, 49. **1987**.
- 2) Guemas, J. P.; Villeras, J. *Phosphorus Sulfur.* **1986**, 26, 299.
- 3) Reliquet, A.; Reliquet, F.; Hatton, V.; Meslin, J. C. *Sulfur Lett.* **1993**, 16, 191.
- 4) Bougot, R.; Tuloup, R.; Danion, D.; Pradere, J. P.; Tonnard, F. *Sulfur Lett.* **1987**, 9, 245.
- 5) Adeyole, T.; Drissa, S.; Seikou A., T.; Ane, A.; Gokou, T.; Yao T., N. *Rev Ivoir Sci Technol.* **2004**, 05, 57.
- 6) Gokou, C. T.; Pradere, J. P.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (9), 1545–1547.
- 7) Gokou, C. T.; Pradere, J. P.; Quiniou, H. *Thermolysis of Substituted-4H-1,3-Thiazines. Synth. Commun.* **1986**, 16 (1), 79–83.
- 8) Spielman et coll, *J.Chem.Soc.* (**1948**), 70, 4189-4190.
- 9) a) J. Murry, D.Christophe, U. Jaques, *chimie organique, les grands principes*, 338-340.
b) J.Fisher J-R. P. Arnol, *L'essentiel en chimie pour biologistes*, 139-145.
- 10) Washiyama, M et al. «Anti-inflammatoty constituents of spann ligum», *biological and pharmaceutical bulletin.* 32. 5 (**2009**): 941-944.
- 11) Feldman. M., Tenabe. S., Epifano. F., Genovese. S., Curini. M., Grenierd. *Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benfits. J Nat Prod,* **2011.** 74, 1, pp26-31.
- 12) Nielsen. S. F., Christensen. S. B., Cruciani. G, Liljefors. T. *Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. J Med Chem,* **1998.** 41, pp 4819-4832.
- 13) More, J. D.; Finney, N. S. *A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with o -Iodoxybenzoic Acid (IBX). Org. Lett.* **2002**, 4 (17), 3001–3003.
- 14) a) Elban, M. A.; Hecht, S. M. *Total Synthesis of the Topopyrones: A New Class of Topoisomerase I Poisons. J. Org. Chem.* **2008**, 73 (3), 785–793. b) Aziz, S.; Habib-ur-Rehman; Ch, M. A.; Ghani, K. S.; Yasin, K. A.; Hussain, H.; Krohn, K. *Efficient Synthesis and Biological Evaluation of Topopyrone C Derivatives. Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52 (1), 58–61.
- 15) Tabata. K et al., *biological and pharmaceutical bulletin.* 28. 8 (**2005**): 1404-1407.
- 16) Wei, H.; Zhang, X.; Wu, G.; Yang, X.; Pan, S.; Wang, Y.; Ruan, J. *Chalcone Derivatives from the Fern Cyclosorus Parasiticus and Their Anti-Proliferative Activity. Food Chem. Toxicol.* **2013**, 60, 147–152
- 17) a) Kamal, A.; Ramakrishna, G.; Raju, P.; Viswanath, A.; Janaki Ramaiah, M.; Balakishan, G.; Pal-Bhadra, M. *Synthesis and Anti-Cancer Activity of Chalcone Linked Imidazolones. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (16), 4865–4869. b) Kamal, A.; Prabhakar, S.; Janaki Ramaiah, M.; Venkat Reddy, P.; Ratna Reddy, C.; Mallareddy, A.; Shankaraiah, N.; Lakshmi Narayan Reddy, T.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M. *Synthesis and Anticancer Activity of Chalcone-Pyrrololobenzodiazepine Conjugates Linked via 1,2,3-Triazole Ring Side-Armed with Alkane Spacers. Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (9), 3820–3831.



- 18) Saxena, H.; Faridi, U.; Kumar, J.; Luqman, S.; Darokar, M.; Shanker, K.; Chanotiya, C.; Gupta, M.; Negi, A. Synthesis of Chalcone Derivatives on Steroidal Framework and Their Anticancer Activities. *Steroids* **2007**, 72 (13), 892–900.
- 19) Jung, S et al., *Journal of Biological Chemistry*. 289. 52 (2014): 35839-35848.
- 20) Xiaolin, Z. I., Anne, R., Simoneau. *Cancer Research*, **2005**, 65, pp 3479-3486.
- 21) Smit, F. David, N., *Bioorganic and medicinal chemistry*. 22. 3 (2014) : 1128-1138.
- 22) Wang, Qian, et al. "Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from *Hops Humulus lupulus*." *Antiviral research* 64.3 (2004): 189-194.
- 23) Ghosh A., Mandal, S., Benerji, A., Kar, M., Benerji, J.. A new chalcones from *Pongamia pinnata* and its antioxidant properties. *Nat Prod Commun*, **2009**. 4, 2, pp 209-210.
- 24) Sohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. Antifungal Chalcones from *Maclura Tinctoria*. *Planta Med.* **2001**, 67 (1), 87–89.
- 25) S. K. Kumar, E. Hager, C. Pettit, H. Gurulingappa, N. E. Davidson, S. R. Khan. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2813–2815
- 26) a) A. T. Nielsen, W. J. Houlihan; *Org. React.*, (1968), 16, 1-438. b) E. Wenkert, S. K. Bhattacharya, E. M. Wilson; *J. Chem. Soc.*, (1964), 58, 5617-5622.
- 27) A. J. Nelson, W. J. Houlihan; *Org. React.*, (1968), 16, 1-403.
- 28) a) P. Nivière, *Cours de chimie organique., Fonctions et mécanismes réactionnels*, Eyrolles, Paris, (1994). b) J. McMurry, E. Simanek; *chimie organique. Les grands principes.*, 2ème Eddition, Dunod Paris, (2007), 672.
- 29) a) P. Nivière, *Cours de chimie organique, Fonctions et mécanismes réactionnels*, Eyrolles, Paris, (1994). b) C. Sundberg ; *Chimie Organique Avancée., Réactions et synthèses*, Tome 2, De Boeck & Lancier s.a, Paris, (1997).
- 30) a) G. Devore; *chimie organique., 3ème Edition les grandes fonctions simples*. Paris, librairie Vuibert, Boulevard Sain-Germain, (1967). b) P. Arnaud ; *Cours de chimie organique*, 15ème édition, Dunod, Paris, (1990).
- 31) L. Allinger, M. P. Cava, R. Johnson ; *Tetrahedron Lett.*, (1971), 42, 1213-1217.
- 32) J. Fisher, P. Arnold ; *L'essentiel en chimie pour biologistes.*, Berti Eddition , Paris, (2001).
- 33) C. Bellec ; *PCEM. Dentaire Pharmacie. DEUG. Chimie Organique.*, Vuibert, (2002).
- 34) C. Sundberg ; *Chimie Organique Avancée., Réactions et synthèses*, Tome 2, De Boeck & Lancier s.a, Paris, (1997).
- 35) T. Mukaiyama, « The Directed Aldol Reaction », *Org. React.*, vol. 28, **1982**, p. 203-331.
- 36) M. Stiles, D. Wolf, G. V. Hudson ; *J. Am. Chem. Soc.*, (1977), 81, 628.
- 37) A. T. Nielsen, W. J. Houlihan ; *Org. React.*, (1975), 16,1.
- 38) a) C. H. Heathcock, K. T. Hug, L. A. Flippin ; *Tetrahedron Lett.*, (1984), 26, 6973. b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka; *J. Am. Chem. Soc.*, (1974), 96, 5703.
- 39) J. March ; *Reactions, Mechanisms and Structures.*, 4th Edit, John Willey & Sons, New York, (1992).
- 40) Spino C. ; *Chimie Organique III ; Université de Sherbrooke* (janvier 2010)



- 41) M. Schlosser; Topics in stereo chemistry., John Willey & Sons, New York, (1970).
- 42) T. Schonon, Y. Matsumura, K. Tsubata; Tetrahedron Lett., (1981), 22, 2411.
- 43) L. Duhamel, J. M. Poitier, N. Tedga; J. Chem. Res., (1983).
- 44) a) L. Engman, M. P. Cava; Tetrahedron Lett., (1981), 22, 5251-5254. b) W. S. Rapson, R. Robinson; J. Am. Soc., (1935), issue (0), 1285-1288. c) J. A. Marshall, G. A. Flynn; J. Org. Chem., (1979), 44, 1391. d) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo; Org. React., (1977), 519-534.
- 45) a) Zhuang, Chunlin, et al. "Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry." Chemical reviews 117.12 (2017): 7762-7810. b) Dhar, O. N., and Shobha Nandargi. "Hydrometeorological aspects of floods in India." Natural Hazards 28.1 (2003): 1-33.
- 46) a) Ha, S. T., and Y. W. Low. "Synthesis and phase transition behaviours of new chalcone derivatives." Journal of Chemistry (2013). b) Ichino, Kazuhiko, et al. "Synthesis of helilandin B, pashanone, and their isomers." Journal of natural products 51.5 (1988): 906-914.
- 47) Selepe, Mamoalosi A., and Fanie R. Van Heerden. "Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids." Molecules 18.4 (2013): 4739-4765.
- 48) Eddarir, Said, et al. "An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction." Tetrahedron letters 44.28 (2003): 5359-5363.
- 49) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, Tetrahedron Letters, vol. 16, no 50, 1975, p. 4467-4470.
- 50) Zhang, Shaoke, Helfried Neumann, and Matthias Beller. Chemical Society Reviews (2020) 49, pp 3187-3210.
- 51) a) Ramirez, Fausto and Samuel Dershowitz; The Journal of Organic Chemistry (1957), 22, 41-45. b) Bestmann, Hans Jürgen, and Bragi Arnason. Chemische Berichte (1962), 95, pp 1513-1527.
- 52) S. Duki, J.A. Hadfield, N. J. Lawrence, X. Zhang, Planta Medica, (1995), 61, 586.
- 53) P. Arnaud, Cours de chimie organique, 15^{ème} Edition, Dunod, Paris, (1990).
- 54) E. Wenkert, S. K. Bhattacharya, E. M. Wilson, J. Chem. Soc., (1974), 5617.
- 55) J. Mathieu, R. Panico, Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique, 2^e édition, Hermann, Paris, (1980), 442.
- 56) S.S. Adams et al, J, Pharm. Science, (1987).
- 57) C. Sundberg, Chimie Organique Avancée, Structures moléculaires et mécanismes réactionnels, Tome 1, 3^e édition, Paris, De Boeck & Larcier s. a, (1996), 56-58.
- 58) R. Richard, C.S.K. Wan; A.C. Weeden, D. F. Wong, J. Org. Chem. (1986).
- 59) (a) S. Julia, J. Masana, J. C. Vega, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 929-931; (b) S. Colonna, H. Molinar, S. Banfi, S. Julia, J. Masana, A. Alvarz, Tetrahedron, 1983, 39, 1635-1642; (c) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, G. Guixer, Tetrahedron, 1984, 40, 5207-5211.
- 60) S. Fioraventi, L. Pellacani, P. A. Tardella, A. Morreale, G. Del Signore, J. Comb. Chem. 2006, 8, 808-811.
- 61) a) Doebner, O.; v. Miller, W., Ueber eine dem Chinolin homologe Base. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1881, 14 (2), 2812-2817. b) Doebner, O.; von Miller, W., Quinaldine



- bases. Ber. **1883**, 16, 2464-2472. c) Bergstrom, F. W., Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. Chem. Rev. **1944**, 35, 77-277.
- 62) Doebner-Miller Reaction. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents **2010**, 924-929.
- 63) Z. Y. Lu, W. G. Zhu, Q. Jiang, M. G. Xie, *Chinese Chem. Lett.* **1999**, 10, 679-682.
- 64) V. M. Patel, K. R. Desai, *ARKIVOC*, **2004**, 123-129.
- 65) S. S. Mokle, A. Y. Vibhute, S. V. Khansole, S. B. Zangade, Y. B. Vibhute; *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. (RJPBCS)*, **2010**, 1, 631.
- 66) Kedjadja, A., Bouraiou, A. and Merdes, R. *International Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 8, 105-114
- 67) Samira HAMZA REGUIG, de Doctorat en Chimie, (Synthèse d'hétérocycles furaniques par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Étude des mécanismes réactionnels et de l'activité biologique des hétérocycles). Université Oran 1, **2018**.
- 68) S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 3982-3985.
- 69) Gueye R., Pouget C., Champavier Y., Buxeraud J., Duroux J.L., Fagnère C., *Comptes Rendus Chimie*, **2014**, 17 (5), 443-449.
- 70) Comisar, C. M. and Savage, P. E., *Green Chem.*, 6 (**2004**), 227-231.

RÉSUMÉ



المخلص:

نظرا لأهمية المركبات الكربونيلية α,β -غير المشبعة في الكيمياء العضوية وذلك بسبب تفاعلاتها من جهة، وتواجدها في عدد كبير من الجزيئات ذات مصدر طبيعي واصطناعي من جهة أخرى. فهي تلعب دور مهم وفعال في المجال الصيدلاني وكذا المجال الطبي الناتج من نشاطها البيولوجي الكبير.

من اجل ذلك اخترنا في هذا العمل تحضير وفعالية المركبات الكربونيلية α,β -غير المشبعة مع الميثلان النشط بطرق مألوفة.

تشمل هذه المذكرة أربعة فصول، الفصل الأول يعالج الأهمية البيولوجية للمركبات الكربونيلية α,β -غير المشبعة، الثاني خصص لطرق تحضير هذا النوع من المركبات، الثالث يعالج فعالية المركبات الكربونيلية α,β -غير المشبعة لتحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة. الجزء الأخير يتطرق الي النتائج و الجانب التطبيقي.

جميع المركبات الصنعة تميزت باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة و درجات الانصهار.

الكلمات المفتاحية: الكربونيل α,β -غير المشبعة، تكاثف الادلوي، تفاعل كليزن

Résumé :

Vu l'importance des composés carbonylés α , β -insaturés en chimie organique, du fait de leur réactivité d'un part et de leur présence dans un grand nombre de molécule d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet ils jouent un rôle important dans le domaine pharmaceutique et qui ont un intérêt biologiquement fort et intéressant en médecine.

Pour cela nous choisissons dans ce travail la synthèse et la réactivité des composés carbonylés α , β -insaturés vis-à-vis des méthylènes activés par des méthodes conventionnelle .

Ce manuscrit comprend quatre chapitres, le premier chapitre traite l'activité biologique des carbonyles α , β -insaturés, le deuxième consacré aux méthodes de synthèse de ce type de composé, le troisième traite la réactivité des carbonylés α , β -insaturés tant que intermédiaire pour préparer d'autre hétérocycles. La dernière partie comporte les résultats et la partie expérimentale.

L'ensemble des produits préparés ont été caractérisés par chromatographie sur couche mince et points de fusion.

Mots-clé : Carbonylé α , β -insaturé, Condensation aldolique et réaction Claisen-Schmidt

Abstracts :

Given the importance of α , β -unsaturated carbonyl compounds in organic chemistry, due to their reactivity on the one hand and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other hand. Indeed, they play an important role in the pharmaceutical field and have a biologically strong and interesting interest in medicine. For this we choose in this work the synthesis of α , β -unsaturated carbonyl compounds with respect to methylenes activated by conventional methods. This manuscript includes four chapters, the first chapter deals with the biological activity of α , β -unsaturated carbonyls, the second devoted to methods of synthesis of this type of compound, the third deals with reactivity of α , β -unsaturated carbonyls as an intermediate to prepare other heterocycles. The last part includes the results and experimental part. All products prepared were characterized by thin layer chromatography and melting points.

Keywords : α , β -unsaturated carbonyls, aldol condensation and Claisen-Schmidt reaction.