



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

**UNIVERSITE ELHADJ-LAKHDAR BATNA
FACULTE DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIÈRE**

**THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES
SPECIALITE: CHIMIE**

Présentée par :

ZIANI NOUARA

Thème

***SYNTHESE DES HETEROCYCLES PAR LA
REACTION 1,3-DIPOLAIRE***

Soutenu publiquement le : **27/01/2016**

DEVANT LE JURY :

Ammar DIBI	Prof-Université de Batna	Président
Kaddour LAMARA	Prof-Université de Jijel	Rapporteur
Yassine BOUZAHER	Prof-Université de Batna	Examineur
Hassina HARKAT	Prof-Université de Batna	Examineur
Assia SID	M.C-Université de Oum El Bouaghi	Examineur
Ahcene BOUCHEMMA.	Prof-Université de Oum El Bouaghi	Examineur

2015/2016

Remerciements

*Ce travail a été réalisé à l'Université de Batna et au Laboratoire de chimie appliquée et technologie des matériaux de l'Université de Larbi Ben M'hidi à Oum El Bouaghi. Sous la direction du Professeur **Kaddour LAMARA** Recteur à l'Université de Jijel. Je tiens à lui exprimer ma sincère reconnaissance pour m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée. Je lui exprime ici toute ma gratitude.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Albert DEMONCEAU** pour m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Chimie Macromoléculaire et de Catalyse Organique de l'Université de Liège, et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires. Sa rigueur et sa disponibilité alliées à une grande gentillesse. Ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation et au couronnement de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Je remercie profondément le Professeur **Ammar DIBI** pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Je souhaite exprimer ma gratitude envers le Professeur **Yassine BOUZAHER** d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je le remercie pour sa grande gentillesse et l'intérêt qu'il apporté à ces travaux.*

*J'adresse mes sincères remerciements au Professeur **Hassina HARKAT** d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je la remercie pour sa grande gentillesse et l'intérêt qu'elle a apporté à ces travaux et pour son soutien, son aide et ses précieux conseils. Quelle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*J'adresse mes sincères remerciements au Docteur **Assia SID** d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je la remercie pour l'intérêt qu'elle a apporté à ces travaux et pour la confiance qu'elle m'a accordée, pour ses remarques pertinentes, son soutien, son aide et ses précieux conseils. Quelle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Je souhaite exprimer ma gratitude envers le Professeur **Ahcene BOUCHEMMA**, pour avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à le remercier bien vivement pour sa gentillesse, pour l'intérêt qu'il apporté à ces travaux et pour ses précieux conseils. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde affection.*

*Je remercie chaleureusement Docteur **Fatma BITAM** pour ses nombreuses et ses importantes qualités humaines. Pour ses remarques pertinentes, que je n'oublierai jamais. Je lui exprime ici toute ma gratitude.*

Je remercie bien vivement le Professeur [Mustapha MAAMACHE](#). Doyen de la faculté des sciences, Université de Sétif, d'avoir accepté l'invitation, pour l'intérêt qu'il apporté à cette étude. Je le remercie pour les stages qui m'ont été accordé afin de réaliser ces travaux. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers le Docteur [Mohammed Fahim HAROUNE](#) le chef de département de Chimie, Université de Sétif, pour leur aide dans le domaine de la recherche, pour leur sourire. Je salue leur efficacité, leur attention, leur sens d'écoute et tout cela avec autant d'empathie.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur [Hamada HABA](#), pour leur aide, ses discussions enrichissantes surtout dans le domaine de la spectroscopie. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

Je tiens à exprimer aussi ma reconnaissance au Docteur [Abdelhamid BENKOUIDER](#), pour son aide concernant la réalisation des spectres RMN. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

Je n'oublie pas de remercier le Professeur [Kassah Laouar Ahmed](#), ainsi que son équipe, de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire au niveau du CHU-Batna pour effectuer un stage concernant l'évaluation des activités antimicrobiennes. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

Il me tient spécialement à cœur de saluer l'amie de mon enfance [Warda ARRAR](#) avec laquelle j'ai partagé ces longues années et sans lesquels les bons souvenirs se seraient faits beaucoup plus rares. J'espère que notre amitié ne s'arrêtera pas de si tôt.

J'adresse mes sincères remerciements à mes amies et collègues de laboratoire à l'Université de Sétif, à l'Université de Liège et à Oum El-Bouaghi pour leurs disponibilités et leurs aides, spécialement Monsieur [Lahcen](#). Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection.

Un grand merci à ma cousine [Hinda](#) pour sa disponibilité, son aide dans le domaine de l'informatique et pour son soutien.

Pour finir, je tiens à remercier toutes mes amies, particulièrement [Fatiha](#), [Roufia](#), [Habiba](#), [Abla](#), [Houria](#), [Luiza](#), [Khadidja](#), et toutes les autres amies car trop nombreuses pour les nommer toutes.

Dédicaces

Je dédie particulièrement ce travail :

A ma MERE et a mon PERE « Symbole de sacrifice »

A ma sœur : Nafissa. A mes frères : Mohammed, Ali,

Djamel et Abd El Halim.

A toute ma famille.

De leurs soutient moral.

En témoignage de ma profonde affection.

Abréviations utilisées

ADN	: Acide desoxyribonucleique.
AcCl	: Chlorure d'acétyle
AcONa	: Acétate de sodium
Ac ₂ O	: Anhydride acétique
AcOEt	: Acétate d'éthyle
Ar	: Aryle
ARN	: Acide ribonucléique.
ATCC	: American Type Culture Collection
°C	: Degré Celsius
CCM	: Chromatographie sur couche mince
COSY	: Corrélation de signaux
CMI	: Concentration minimale d'inhibition
CAN	: Nitrate d'ammonium cérique
CSA	: Acide 10-caphorsulfonique
DMF	: N, N-diméthyle formamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
DCM	: Dichlorométhane
DCC	: 1.3-Dicyclohexylcarbodiimide
δ	: Déplacement chimique
Ep	: Ether de pétrole
Eq	: Équivalent
Et	: Éthyle
Et ₃ N	: triéthylamine
HMT	: Hexamethylenetetramine
IR	: Infrarouge
Me	: Méthyle
MeOH	: Méthanol
NBS	: N-bromosuccinimide
POCl ₃	: Oxychlorure de phosphore

mL	: Millilitre
mmol	: Millimole
NMM	: N-Methylmorpholine
ppm	: Parties par million
Ph	: Phényle
PPE	: Ester polyphosphate
Rdt	: Rendement
Rf	: Rapport frontal
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
SAMR	: Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
RX	: Rayons X
Tfus	: Température de fusion
THF	: Tétrahydrofurane
Tamb ou T.ab	: Température ambiante.
TIPSOTf	: Triisopropylsilyl trifluorométanesulfonate
TMS	: Tétramétylsilane
TMEDA	: N,N,N9,N9-Tetramethylethylenediamine
TMG	: Tetramethylguanidine
TMPDA	: N,N,N9,N9-Tetramethyl-1,3-propanediamine
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
μl	: Micro litre
Δ	: Chauffage à température de reflux
DHC	: Dihydrocurcumine
THC	: Tetrahydrocurcumine
HHC	: Héxahydrocurcumine

Liste des tableaux

Tableau 1-1: Valeurs des pKa de la curcumine données dans la littérature.....	8
Tableau I-2: Analogues structuraux naturels de la curcumine issus de <i>curcuma longa</i>	26
Tableau I-3: Analogues de la curcumine, issus de la biotransformation de la curcumine.....	27
Tableau I-4: D'autres analogues naturels de la curcumine.....	28
Tableau II-1: Les chalcones quinoléiques contre la malaria.....	48
Tableau II-2: Les chalcones synthétisées par Balkrishna Tiwari avec leurs rendements.....	59
Tableau II-3: Les dérivés de α,α' -(EE)-bis(benzylidene)-cycloalcanone avec leurs rendements	60
Tableau II-4: Les chalcones synthétisées à partir de 2-acétyl naphtalène avec leurs rendements.....	61
Tableau II-5 : Les chalcones synthétisées par Ameta et ses collaborateurs.....	68
Tableau II-6 : Comparaison entre la synthèse des composés (17-27) par chauffage conventionnel et par micro-ondes.....	68
Tableau II-7: Les données spectroscopiques IR et RMN ^1H des chalcones (3a-e).....	72
Tableau II-8: Les données spectroscopiques IR, RMN ^1H et RMN ^{13}H de la bis-chalcone (3f).....	74
Tableau II-9: Données cristallographiques de la chalcone (3g).	75
Tableau II-10: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés (5a-g) ..	78
Tableau II-11: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés (8a-g)...	81
Tableau II-12: Données spectroscopiques IR et RMN ^1H du composé (8i).	83
Tableau III-1: Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par irradiation micro-ondes.....	128
Tableau III-2: Comparaison entre les rendements du chauffage conventionnel et sous irradiation par micro-ondes.....	130
Tableau III-3: Quelques données spectroscopiques IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C de pyrazolines (9a-d).	134

Tableau III-4: Les données spectroscopiques RMN ¹ H et RMN ¹³ C des pyrazolines (13a-e).....	137
Tableau III-5: Les données spectroscopiques RMN ¹ H et RMN ¹³ C des composés (14-17).	140
Tableau III-6: Les données spectroscopiques RMN ¹ H et RMN ¹³ C du noyau pyrazolinique des composés (21a-e) et (22a-e).	142
Tableau IV-1: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides.....	173
Tableau IV-2 : Structures des composés (13a-e) testés.....	178
Tableau IV-3: Structures des composés (21a-d) testés.....	179
Tableau IV-4: Structures des composés (22a-d) testés.....	180
Tableau IV-5: Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des produits (13a-e) sur les souches bactériennes testées.....	181
Tableau IV-6: Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des produits (21a-d) sur les souches bactériennes testées.....	182
Tableau IV-7: Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des produits (22a-e) sur les souches bactériennes testées.....	182
Tableau IV-8: Les résultats de l'effet des composés (13 a-e), (21a-d) et (22a-d) sur les souches fongiques testées.....	184

Liste des schémas

Schéma I-1: Structures des curcuminoïdes isolés de <i>curcuma longa</i> L.....	4
Schéma I-2: Tautomérie céto-énolique de la curcumine.....	7
Schéma I-3: Dégradation de la curcumine en milieu alcalin.....	9
Schéma I-4: Dégradation photochimique de la 1,7-diphényl-1,6-heptadiène-3,5-dione.....	10
Schéma I-5: Métabolites proposés pour la biotransformation de la curcumine chez la souris.	12
Schéma I-6: La biosynthèse de la curcumine.....	15
Schéma I-7: Synthèse de la curcumine (Pabon. 1964).....	16
Schéma I-8: Synthèse générale des curcuminoïdes dissymétriques.....	17
Schéma I-9: La forme énolique des curcuminoïdes.....	19
Schéma I-10: Les sites réactifs sur la structure de la curcumine.....	30
Schéma I-11: Les modifications structurales réalisées sur la molécule de la curcumine.....	31
Schéma I-12: Dérivés de la curcumine obtenus par substitution des groupes hydroxyles phénoliques.....	31
Schéma I-13: Analogues structuraux obtenus par réduction de la curcumine.....	32
Schéma I-14: Analogues de la curcumine avec 1,3-dicétone central masquée.....	33
Schéma I-15: Exemples d'analogues de la curcumine synthétisés à partir d'acétylacétone...34	
Schéma I-16: Exemples d'analogues de la curcumine synthétisés à partir des dérivés d'acétylacétone.....	34
Schéma I-17: Exemples d'analogues de la curcumine synthétisé à partir de 2-acétylcyclo- alcanones.....	35
Schéma I-18: Analogues de la curcumine avec des substituants en position 4 du groupement Phényle.....	37
Schéma I-19: Exemple de complexes analogues de la curcumine.....	37
Schéma II-1: Structure des cétones α,β -insaturées.....	46
Schéma II-2: Formes limites d'énone α, β -insaturée.....	46
Schéma II-3: Squelette de base des chalcones et des flavonoïdes.....	47
Schéma II-4: Les PG cyclopenténones à activité anti-tumorale.....	50
Schéma II-5: La carvone sous deux formes énantiomères.....	51

Schéma II-6: Cétone α , β -insaturée analogue monocarbone de la curcumine.....	54
Schéma II-7: Analogues de la curcumine inhibiteurs de NF κ B.....	55
Schéma II-8: Analogues de cyclovalone plus puissants que la curcumine.....	56
Schéma II-9: Quelques dérivés monocarbonyles de curcumine.....	57
Schéma II-10 : Synthèse de dibenzylidèneacetone.....	58
Schéma II-11 : Les chalcones synthétisées par Balkrishna Tiwari et ces collaborateurs.....	58
Schéma II-12: Synthèse de α,α' -(EE)-bis(benzylidène)-cycloalkanones.....	60
Schéma II-13 : Synthèse des chalcones à partir de 2-acétyl naphthalène.....	61
Schéma II-14: Synthèse de 3-méthylcyclopent-2-énone par condensation aldolique Intramoléculaire.....	62
Schéma II-15: Synthèse de cyclopenténones bi cycliques par la réaction de Pauson-Khand..	62
Schéma II-16: Synthèse de cyclopenténones par la réaction de Pauson-Khand intramoléculaire.....	63
Schéma II-17 : Synthèse de cyclopenténones à partir d'alcynes par les complexes carbéniques d'alkyle-chrome.....	64
Schéma II-18: Equation bilan de la réaction de Wittig.....	64
Schéma II-19: Synthèse des cétones α , β -insaturées par réaction d'halogénéation suivie d'une élimination.....	64
Figure II-20: Synthèse de la dibenzotropone.....	65
Schéma II-21: Synthèse d'une cétone α , β -insaturée hétérocyclique.....	65
Schéma II-22: Synthèse des cétones α , β -insaturées à partir de l'aryltrifluoroborate de potassium.....	66
Schéma II-23: Synthèse des chalcones par Ameta et ses collaborateurs.....	67
Schéma II-24: Synthèse des chalcones (3a-e).	70
Schéma II-25: Formation de l'énolate.....	70
Schéma II-26 : Addition d'énolate sur le groupement carbonyle.....	70
Schéma II-27: La crotonisation en milieu acide.....	71
Schéma II-28: Synthèse de 1,4-bis-(benzoylphényl) benzène.....	73
Schéma II-29: Synthèse de la chalcone (3g).	74
Schéma II-30: Synthèse de dibenzylidèncyclopentanones (5a-g).	76
Schéma II-31: Synthèse des dibenzylidèncyclohexanones (8a-g).	79

Schéma II-32: Synthèse de (E)-2-(2-fluorobenzylidène)-5-méthylcyclohexanone (8i).	82
Schéma III-1: Structure des dérivés de 3, 5-diphényl-2-pyrazoline.	109
Schéma III-2: Les pyrazolines possédant l'activité antiinflammatoire.	110
Schéma III-3: Les pyrazolines possédant les activités anticancéreuses.	111
Schéma III-4: Les pyrazolines inhibitrices du cholestérol.	112
Schéma III-5: Les pyrazolines inhibitrices de l'oxyde nitrique synthase.	113
Schéma III-6: Les pyrazolines possédant l'activité antitrypanosomal.	114
Schéma III-7: Pyrazolines possédant les activités antimicrobiennes.	115
Schéma III-8: Synthèse de 2-pyrazolines par Pechmann.	117
Schéma III-9: Synthèse de 2-pyrazoline par Azzarello.	117
Schéma III-10: Synthèse de 2-pyrazoline par Smith et Pings.	118
Schéma III-11: Synthèse de 2-pyrazolines par Aleksandrova.	118
Schéma III-12: Synthèse de 2-pyrazolines par Mustafa et Hilmy.	119
Schéma III-13: Synthèse de 2-pyrazolines substitués en position 1 et 5.	120
Schéma III-14: Synthèse des 2-pyrazolines par la réaction des cétones α,β -insaturées avec des hydrazines.	120
Schéma III-15: Synthèse de pyrazolines par la réaction de Baylis-Hillman.	121
Schéma III-16: Synthèse de pyrazolines par la réaction des hydrazines avec des dibenzylidèneacétones.	121
Schéma III-17: Synthèse des pyrazolines par Vasant.	122
Schéma III-18: Synthèse des pyrazolines par Davood.	123
Schéma III-19: Synthèse de pyrazolines par Karthikeyan.	123
Schéma III-20: Synthèse des pyrazolines par Shyam.	124
Schéma III-21: Synthèse de pyrazolines par Jayaroopa.	124
Schéma III-22: Synthèse des pyrazolines tricycliques.	125
Schéma III-23: Synthèse des pyrazolines par Waldo.	125
Schéma III-24: Synthèse des pyrazolines à quatre cycles.	126
Schéma III-25: Synthèse des pyrazolines par Rajora.	127
Schéma III-26: Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par micro-ondes.	128
Schéma III-27: Synthèse de 2-pyrazolines par chauffage conventionnel et irradiation micro-ondes.	129

Schéma III-28: Synthèse de pyrazolines (9a-d).	132
Schéma III-29: Synthèse des chalcones (12 a-e).	135
Schéma III-30: Synthèse des pyrazolines (13a-e).	136
Schéma III-31: Synthèse de pyrazolines (14-17).	139
Schéma III-32: Synthèse des pyrazolines (21a-d) et (22a-d).	141
Schéma III-33: Le mécanisme réactionnel de la formation du noyau 2-pyrazoline.	143
Schéma III-34: Mécanisme générale d'alkylation des pyrazolines.....	144

Liste des figures

Figure I-1: Photos de <i>curcuma longa</i> L et de son rhizome.....	5
Figure I-2: Spèctre UV-visible de la curcumine dans l'éthanol.....	18
Figure II-1: Structure cristalline de la chalcone (3g).	75

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	1
<i>Chapitre I : Rappel bibliographique sur la curcumine</i>	
I.1. Introduction	4
I.1.1. Usage traditionnel du curcuma.....	5
I.1.2. Les propriétés pharmaceutiques du curcuma.....	6
I.2. Extraction de la curcumine.....	6
I.3. Stabilité et biodisponibilité de la curcumine.....	7
I.4. La biosynthèse de la curcumine et les curcuminoïdes.....	14
I.5. Synthèse de la curcumine et les curcuminoïdes.....	15
I.6. Données spectroscopiques	18
I.6.1. UV-visible.....	18
I.6.2. RMN.....	18
I.7. Activités biologiques et propriétés pharmacologiques de la curcumine.....	19
I.7.1. Propriétés anti-inflammatoires	19
I.7.2. Propriétés antioxydantes	20
I.7.3. Propriétés anticancéreuses	21
I.7.4. Propriétés hépatoprotectrices	21
I.7.5. Propriétés anti-parasitaires	21
I.7.6. Propriétés anti-bactériennes.....	22
I.7.7. Propriétés neurodégénératives.....	22
I.7.8. Propriétés anti-virales	23
I.7.9. Autres propriétés biologiques de la curcumine.....	23
I.8. Analogues structuraux de la curcumine.....	25
I.8.1. Introduction.....	25
I.8.2. Analogues structuraux naturels de la curcumine.....	25
I.8.3. Analogues synthétiques de la curcumine.....	29
I.9. Relation structure-activité (RSA)	35
I.10. Conclusion.....	38
Références bibliographiques du chapitre I.....	39

Chapitre II : Synthèse des cétones α,β -insaturées

II.1. Rappel bibliographique sur les cétones α,β -insaturées.....	46
II.1.1. Introduction	46
II.1.2. Types de cétones α,β -insaturées.....	47
II.1.2.1. Les chalcones.....	47
II.1.2.2. Les cyclopenténones.....	50
II.1.2.3. Autres cétones α,β -insaturées importantes.....	51
II.1.3. Relation structure-activité (RSA)	54
II.1.4. Méthodes de synthèse des cétones α,β -insaturées.....	57
II.1.4.1. Synthèses par chauffage conventionnel.	58
II.1.4.1.1. Condensation de Claisen-Schmidt.....	58
II.1.4.1.2. Condensation aldolique intramoléculaire	61
II.1.4.1.3. Réaction de Pauson-Khand	62
II.1.4.1.4. Stratégie métal-carbène	63
II.1.4.1.5. Réaction de Wittig	64
II.1.4.1.6. Halogénéation suivie d'une élimination.....	64
II.1.4.1.7. Autres méthodes de synthèse des cétones α, β -insaturées...65	
II.1.4.2. Synthèse par micro-ondes.....	66
II.2. Synthèse des cétones α,β -insaturées.....	69
II.2.1. Introduction.....	69
II.2.2. Synthèse des chalcones	69
II.2.2.1. Synthèse des chalcones (3a-e)	69
II.2.2.2. Synthèse de bis-chalcone (3f)	73
II.2.2.3. Synthèse de la chalcone (3g)	74
II.2.3. Synthèse des dibenzylidèncyclopentanones (5a-g)	76
II.2.4. Synthèse de dibenzylidèncyclohexanone	79
II.2.4.1. Synthèse de dibenzylidèncyclohexanone (8a-g)	79
II.2.4.2. Synthèse de benzylidèncyclohexanone (8i)	82
II.3. Conclusion	83
Partie expérimentale	84
Références bibliographiques du chapitre II.....	102

Chapitre III : Synthèse des 2-pyrazolines

III.1. Rappel bibliographique sur les pyrazolines.....	105
III.1.1. Introduction.....	105
III.1.2. Intérêts de 2-pyrazolines.....	106
III.1.2.1. Propriétés optiques des 2-pyrazolines	107
III.1.2.2. Activités biologiques des 2-pyrazolines.....	108
III.1.2.2.1. Activité antioxydante.....	108
III.1.2.2.2. Activité antidépressive.....	109
III.1.2.2.3. Activité anti-inflammatoire.....	110
III.1.2.2.4. Activité anticancer.....	111
III.1.2.2.5. Activité hypotens.....	112
III.1.2.2.6. Activité inhibitrice du cholestérol	112
III.1.2.2.7. Inhibitrices de l'oxyde nitrique synthase.....	113
III.1.2.2.8. Activité antidiabétique.....	113
III.1.2.2.9. Activité antitrypanosomal.....	114
III.1.2.2.10. Activité antimicrobienne	114
III.1.3. Méthodes de synthèse des 2-pyrazolines.....	116
III.1.3.1. Réaction 1-3 dipolaire des diazoalcanes.....	116
III.1.3.1.1. Réaction de diazométhane avec les esters α,β -insaturés... 116	
III.1.3.1.2. Réaction de diazométhane avec les cétones α,β -insaturées.....	117
III.1.3.1.3. Réaction de diazométhane avec les cétones exocycliques α,β -insaturées.....	119
III.1.3.2. Synthèse des 2-pyrazolines par les hydrazines.	119
III.1.3.2. 1. Réaction des hydrazines avec des aldéhydes α,β -Insaturés.....	120
III.1.3.2.2. Réaction des hydrazines avec des cétones α,β -insaturées.....	120
III.1.3.2.3. Réaction des hydrazines avec des dibenzylidène - acétones.....	121
III.1.3.2.4. Réaction des hydrazines avec des chalcone.....	121
III.1.3.2.5. Réaction des hydrazines avec des cétones exocycliques α, β - insaturées.....	124

III.1.3.2.6. Réaction des hydrazines avec 2-alcyn-1-ones.....	125
III.1.3.2.7. Réaction des hydrazines avec 2-alcyn-1-ones.....	125
III.1.3.3. Synthèse des 2-pyrazolines par micro-ondes.....	126
III.2. Synthèse des pyrazolines.	131
III.2.1. Introduction.....	131
III.2.2. Synthèse des pyrazolines (9a-d)	131
III.2.3. Synthèse des pyrazolines (13 a-e)	134
III.2.4. Synthèse de pyrazolines (14-17)	137
III.2.5. Synthèse de pyrazolines (22a-d)	141
III.2.6. Conclusion.....	144
Partie expérimentale	145
Références bibliographiques du chapitre III	164

Chapitre IV:

Evaluation de l'activité antimicrobienne des 2-pyrazolines

IV.1. Introduction.....	168
IV.2. Rappel bibliographique sur les bactéries	168
IV.2.1. Définition d'une bactérie	168
IV.2.2. Les bactéries à Gram positif et négatif	169
IV.2.2.1. Exemples de bactéries Gram positif.....	169
IV.2.2.2. Exemples de bactéries Gram négatif.....	170
IV.3. Généralités sur les souches fongiques.....	171
IV.3.1. Type de champignons.....	171
IV.4. Les antibiotiques	172
IV.4.1. Définition d'un antibiotique	172
IV.4.2. Mode d'action des antibiotiques	174
IV.4.3. Résistance aux antibiotiques	174
IV.4.4. Paramètres d'activité d'un antibiotique	175
IV.5. Méthodes d'évaluation d'activité antimicrobienne	175
IV.5. 1. La méthode de dilution en milieu liquide	175
IV.5. 2. La méthode de dilution en milieu solide	176
IV.5. 3. La méthode de diffusion sur gélosé (antibiogramme)	176

IV.6. Résultats des tests biologiques	176
IV.6.1. Résultats des tests bactériostatiques.....	177
IV.6.1.1. Souches bactérienne utilisées.....	177
IV.6.1.2. Les pyrazolines testées	177
IV.6.2. Résultats des tests antifongiques	183
IV.7. Conclusion	185
Partie expérimentale	186
Références bibliographiques du chapitre IV.....	189
Conclusion générale.....	190

Annexes

Introduction générale

Introduction générale

La **curcumine**, le principe actif majeur du **curcuma** (rhizome séché et broyé de l'espèce *curcuma longa* L), est un produit naturel qui agit sur de nombreuses cibles et a le potentiel de traiter diverses maladies¹.

Le problème qui limite l'utilisation de la **curcumine** comme drogue naturel, sans effets secondaires remarquables, est sa faible biodisponibilité même à des doses de (12g /jour). Des analogues structuraux de la **curcumine** naturels et synthétiques ont été beaucoup explorés afin de découvrir de nouveaux composés avec un profil de sécurité similaire, mais une activité accrue et une meilleure biodisponibilité. Un nombre important de ces analogues est montré plus puissant que la **curcumine**. Ce qui focalise les efforts des chercheurs à étudier les différents analogues naturels ou synthétiques. La synthèse de ces analogues a été basée sur des modifications sur les différents niveaux : soit sur les groupements aromatiques, soit au niveau de la chaîne spatiale, ou bien, en remplaçant la fonction β -dicétoine par la fonction cétone α, β insaturée comme le montre le schéma ci-dessous.

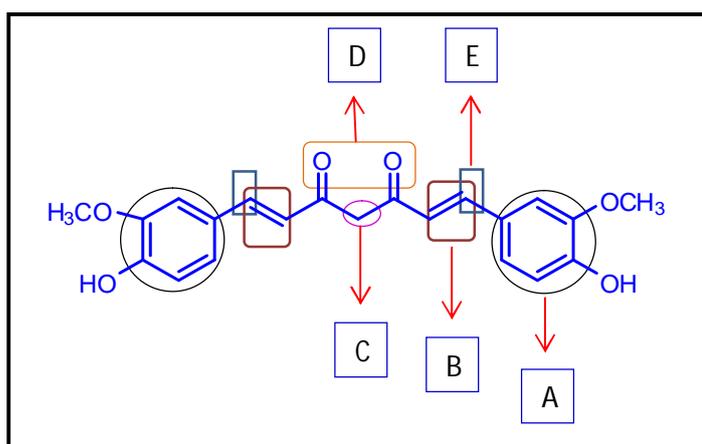


Schéma 1

Malgré le nombre énorme de publications concernant la synthèse des analogues de la **curcumine**, la recherche dans ce domaine très vaste reste encore à explorer. Dans cet objectif, deux types d'analogues de la **curcumine** ont été synthétisés et examinés. Il s'agit des **cétones α, β -insaturées**² qui sont des analogues monocarbonyles de la **curcumine** et les **2-pyrazolines** analogues hétérocycliques de la **curcumine**.

Vu la richesse de la chimie des **2-pyrazolines**³, et la diversité de leurs applications, nous nous sommes intéressés dans ce présent travail à préparer de nouvelles séries de ces composés par la réaction dipolaire-1,3 à partir des cétones α, β -insaturées. Ces dernières ont été préparées par la réaction de Claisen-Smidt en faisant réagir les dérivés du benzaldéhyde

avec les différentes cétones énolisables. Les 2-pyrazolines synthétisées feront l'objet des tests biologiques, tel que : L'activité antibactérienne et l'antifongique, pour mettre au point la relation analogique structure-activité.

Les résultats de ce travail seront présentés comme suit :

Chapitre I : Rappel bibliographique sur la curcumine

Les propriétés pharmacologiques de la curcumine.

Les analogues structuraux de la curcumine.

Relation structure-activité (RSA).

Conclusion

Chapitre II : Synthèse des cétones α,β -insaturées

Rappel bibliographique sur les cétones α,β -insaturées

Synthèse des cétones α,β -insaturées

Partie expérimentale

Conclusion

Chapitre III : Synthèse des 2- pyrazolines

Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse connues des 2- pyrazolines

Synthèses des 2- pyrazolines

Partie expérimentale

Conclusion

Chapitre IV: Evaluation de l'activité antimicrobienne des 2- pyrazolines

Evaluation de l'activité antibactérienne de 2-pyrazolines

Evaluation de l'activité et antifongique de 2-pyrazolines

Conclusion générale

Références

- 1- Kuo-Hsiung, L. ; Susan, L. ; Morris, N. ; Xiaoming, Y. ; Rong, H. ; Ting, Z. ; Shou, F. ; Qian, S. ; Hideji, I. *Chinese Medicine*. **2012**, 2, 84-95.
- 2- Li, J. ; Lim, S. S. ; Lee, J. Y. ; Kim, J. K. ; Kang, S. W. ; Kim, J. L. ; Kang, Y. H. *J Nutr Biochem*. **2012**, 23, 320-31.
- 3- Shaaban, M. R. ; Mayhoub, A. S. ; Farag, A. M. *Exprt Opin. Ther. Patents*. **2012**, 22, 3.

Chapitre I

Rappel bibliographique sur

la curcumine

I.1. Introduction

La **curcumine**^{1,2} ou la diféruoylméthane est un composé de la famille des curcuminoïdes (Schéma I-1), c'est le pigment principal du **curcuma** (*Curcuma longa* L), une plante de la famille des *Zingibéracées* (Figure I-1).

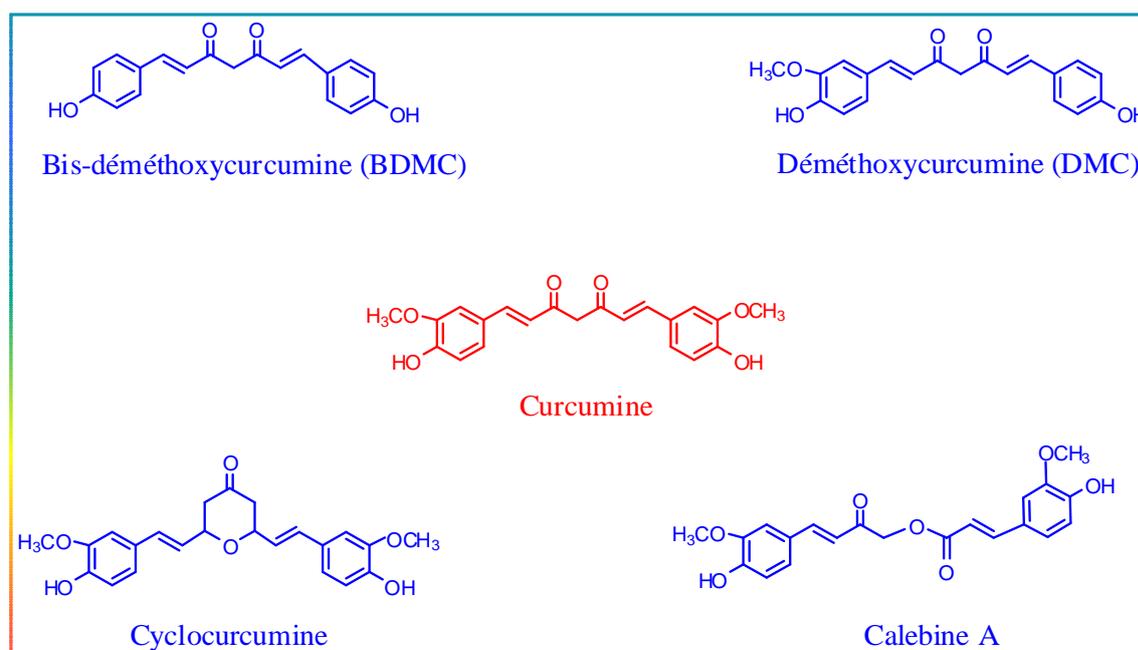


Schéma I-1: Structures des curcuminoïdes isolés de *curcuma longa* L

Le **curcuma**, appelé également « safran des Indes » provient du rhizome séché et broyé de l'espèce *curcuma longa* L³. C'est le constituant majeur de la poudre de curry : un mélange d'épices particulièrement employé en cuisine indienne, d'où provient la couleur jaune. L'Inde est le plus grand producteur et le plus grand consommateur du **curcuma** dans le monde².

¹ Vaquier, L. A. R. Intérêt d'un nouveau nutriment à visée anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval - Aspects bibliographiques et étude clinique. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Ecole Nationale Veterinaire D'Alfort. **2010**.

² Delaveau, P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel, **1987**, p.130-136.

³ Kuo-Hsiung, L.; Susan, L.; Morris, N.; Xiaoming, Y.; Rong, H.; Ting, Z.; Shou, F.; Qian, S.; Hideji, I. *Chinese Medicine*. **2012**, 2, 84-95.



Figure I-1: Photos de *curcuma longa* Let et de son rhizome

I.1.1. Usage traditionnel du curcuma

Comme de nombreux remèdes à base de plantes, les gens ont tout d'abord utilisé **le curcuma** en tant qu'aliment et plus tard découvert qu'il avait aussi des qualités médicinales impressionnantes. **Le curcuma** a fait l'objet des préparations thérapeutiques à travers les siècles dans différentes parties du monde.

- ✿ Il a été considéré comme la « nourriture de la peau » en Inde, pendant des milliers d'années, en raison du fait qu'il nettoie la peau, il contribue à maintenir l'élasticité, nourrit la peau et équilibre les effets de la flore cutanée⁴.
- ✿ **Le curcuma** est employé aussi en Inde comme remède contre la toux, les désordres biliaires, les plaies des diabétiques, les désordres hépatiques et le rhumatisme⁵.
- ✿ En médecine traditionnelle chinoise, **le curcuma** est utilisé pour traiter les maladies associées aux douleurs abdominales⁶.

⁴ Itokawa, H. ; Shi, Q. ; Akiyama, T. ; Morris-Natschke, S. ; Lee, K.H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*. **2008**, 3,11.

⁵ Araujo, C.C. ; Leon, L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **2001**, 96, 723-28.

⁶ Aggarwal, B.B. ; Takada, Y. ; Oommen, O. V. From chemoprevention to chemotherapy: common targets and common goals. *Expert Opin Investig Drugs*. **2004**, 13, 1327-1338.

1.1.2. Les propriétés pharmaceutiques du curcuma

La recherche scientifique sur les bienfaits du **curcuma** s'est concentrée sur le taux d'antioxydant de cette épice, des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses et antimicrobiennes, ainsi qu'à propos de son utilisation en faveur des maladies cardiovasculaires, des troubles gastro-intestinaux et du foie.

Depuis les 30 dernières années, de nombreuses études sur le **curcuma** ont permis de mettre en lumière les propriétés anti bactériennes du *curcuma Longa* L, mais aussi anti-spasmodiques et anti-parasitaires permettant de régler les problèmes gastro-intestinaux ou hépatiques par simple prise orale. D'autres études plus récentes ouvrent aussi de nouvelles solutions pour le potentiel curatif du **curcuma** sur les patients touchés par le VIH. D'autres études internationales finissent de valider le potentiel des curcuminoïdes contenus dans le **curcuma**, pour ralentir des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer⁷.

La **curcumine** présente une faible biodisponibilité, des doses élevées de l'ordre de 3000 mg étaient conseillées. Des essais cliniques ont montré que le **curcuma** ne produit aucune toxicité, même à fortes doses (12 g/jour) chez l'homme. Le **curcuma** a été employé durant des milliers d'années sans effets indésirables. L'agence de Santé Américaine FDA classe le **curcuma** parmi les substances saines et sans danger^{8,9}.

1.2. Extraction de la curcumine

Traditionnellement, les curcuminoïdes sont extraits grâce à un contact prolongé de la poudre de rhizome du **curcuma** avec un solvant chaud (dans un extracteur de Soxhlet) ou froid (par percolation). L'utilisation des micro-ondes permet d'accélérer le processus d'extraction à chaud grâce au chauffage direct du solide et du solvant: 2-4 mn au lieu d'une heure¹⁰. On obtient une « oléorésine » dont il faut extraire la **curcumine**.

⁷ Hishikawa, N. *Ayu.* **2012**, 33, 499-504.

⁸ Christelle, H. Thèse de Doctorat. Le curcuma, de l'épice au médicament. Faculté de pharmacie. Université Henri Poincaré- Nancy 1. **2010**.

⁹ Defranco, A.L. ; Robertson, M. ; Locksleyr, M. Immunité: La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Bruxelles : De Boeck, **2009**. P 400.

¹⁰ Mandal, V. ; Mohan, Y. ; Hemalatha, S. "Microwave assisted extraction of curcumin by sample-solvent dual heating mechanism using Taguchi L₉ orthogonal design". *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* **2008**, 46, 322- 327.

Une trituration avec l'hexane permet d'enlever la plus grande partie des composés autres que les curcuminoïdes¹¹.

La purification finale se fait essentiellement par recristallisation ou par chromatographie sur colonne. La curcumine est obtenue sous forme de cristaux jaune brillants, avec un point de fusion de 183°C.

1.3. Stabilité et biodisponibilité de la curcumine

- En conditions physiologiques, il existe un équilibre entre une forme énolique et une forme dicétonique (Schéma I-2). Cette propriété de la curcumine est responsable d'une large gamme d'activités biologiques. Elle joue un rôle crucial dans la détermination de la sélectivité de sa liaison aux protéines comme amyloïde (1-42), responsable de la maladie d'Alzheimer^{12,13}.

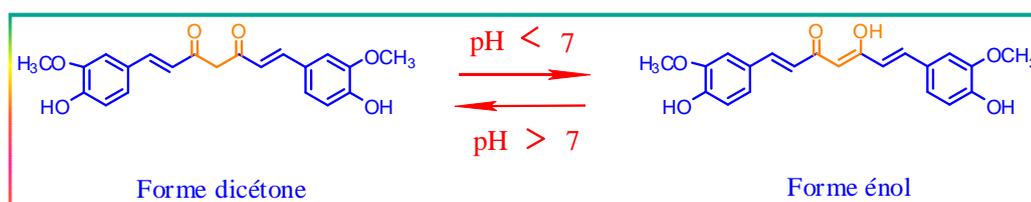


Schéma I-2: Tautomérie céto-énolique de la curcumine

L'attribution des pKa est assez controversée. En fonction du solvant, la première déprotonation peut se localiser soit sur l'énol¹⁴ soit sur une des fonctions phénol¹⁵.

¹¹ Anderson, A.M. ; Mitchell, M.S. ; Mohan, R.S. Isolation of Curcumin from Turmeric . *J. Chem. Educ.* **2000**, 77, 359.

¹² Zakaria, C. A. Études chimiques et biologiques d'*Aframomum sceptrum* (Zingiberaceae) et de la Curcumine. Thèse de Doctorat. Université de Paris Sud. **2012**.

¹³ Yang, F. ; Lim, G. P. ; Begum, A. N. ; Ubeda, O. J. ; Simmons, M. R. ; Ambegaokar, S. S. ; Chen, P. ; Kayed, R. ; Glabe, C.G. ; Frautschy, S. A. ; Cole, G. M. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 5892–5901.

¹⁴ Borsari, M. ; Ferrari, E. ; Grandi, R. ; Saladini, M. *Inorg. Chim. Acta.* **2002**, 328, 61–68.

¹⁵ Dietze, F. ; Arrieta, A. F. ; Zimmer, U. *Pharmazie.* **1997**, 52, 302–306.

Tableau 1-1: Valeurs des pKa de la curcumine données dans la littérature.

Solvant	Phénol 1	Phénol 2	Enol	Références
Dioxane/eau 75 % (v/v)	10,82	11,60	13,44	Dietze <i>et al.</i> 1997
Ethanol/eau 50 % (v/v)	8,89	9,76	12,28	Dietze <i>et al.</i> 1997
Méthanol/eau 50 % (v/v)	9,30	10,69	8,54	Borsari <i>et al.</i> 2002
Tampon aqueux	8,55	9,05	7,80	Tonnesen <i>et al.</i> 1985

- ✿ La **curcumine** est stable à pH acide (estomac), mais pas à pH neutre ou alcalin¹⁶. Elle est très peu soluble dans l'eau (0.6 µg/ml)¹⁷ et dans l'éther, mais soluble dans l'éthanol, le méthanol, le diméthylsulfoxyde (DMSO) et dans l'acide acétique glacial. La **curcumine** est jaune-orange pour un pH compris entre 2.5 et 7 et rouge à pH supérieur à 7¹⁸.
- ✿ La **curcumine** est soluble en solution alcaline. Dans des conditions physiologiques *in vitro* (tampon phosphate 0,1 M; pH 7,2), elle est dégradée à plus de 90% en 30 mn en féruloylméthane, en acide férulique, et en vaniline, par des mécanismes qui ont été étudiés par Arrieta et al (1988)¹⁶ et Tonnesen et al (1985)¹⁹ et Balasubramanian (1991)²⁰, et qui sont résumés dans le schéma I-3.

¹⁶ Arrieta, A.; Dietze, F.; Mann, G.; Beyer, L.; Hartung, J. *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 111–118.

¹⁷ Kurién, B. T.; Singh, A.; Matsumoto, H.; Scofield, R. H. *Assay Drug. Dev. Technol.* **2007**, 5, 567–576.

¹⁸ Goel, A.; Kunnumakkara, A. B.; Aggarwal, B. B. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 75, 787–809.

¹⁹ Tonnesen, H. H.; Karlsen, J.; Lebensm, Z. *Unters. Forsch.* **1985**, 180, 402–404.

²⁰ Balasubramanian, K. *Indian. J. Chem.* **1991**, 30, 61–65.

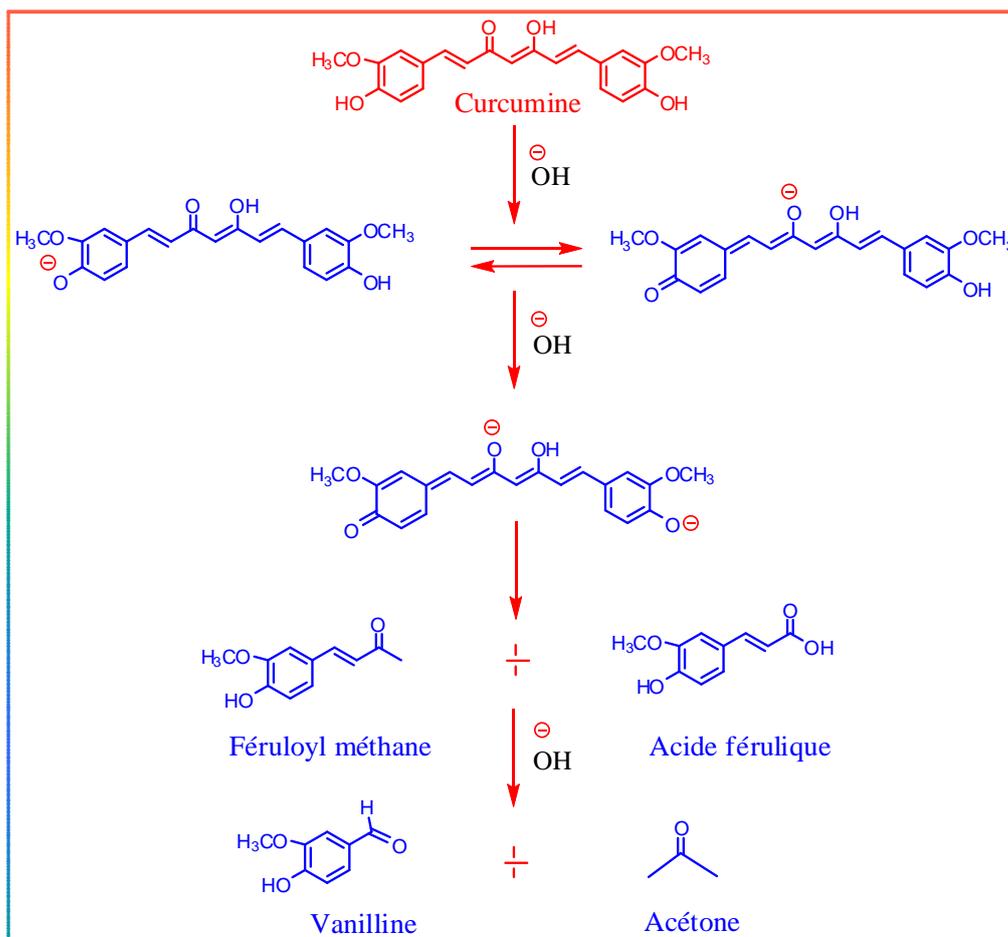


Schéma I-3: Dégradation de la curcumine en milieu alcalin.

- ✿ A pH=10,8, la demi-vie de la curcumine est d'environ une minute²¹. La tétrahydrocurcumine, un des principaux métabolites de la curcumine, est à l'inverse de cette dernière, assez stable en milieu neutre ou alcalin et garde ses propriétés antioxydantes²²
- ✿ La curcumine est instable en solution sous la lumière UV-visible. Elle se décompose tant en solution qu'à l'état solide. Son exposition à la lumière avec une longueur d'onde supérieure à 400 nm, dans une solution d'isopropanol conduit à un produit principal de cyclisation (flavanone) et aux plusieurs produits mineurs²³ (schéma I-4).

²¹ Ravindran, P. N.; Nirmal, B. K.; Sivaraman, K. Medicinal and Aromatic Plants—Industrial Profiles: Turmeric: The Genus *Curcuma*. CRC Press, Washintogton. 2007, 484.

²² Wang, Y. J.; Pan, M. H.; Cheng, A. L.; Lin, L.I.; Ho, Y. S.; Hsieh, C. Y.; Lin J. K. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1997, 15, 1867–1876.

²³ Tonnesen, H. H.; Karlsen, J.; Van Henegouwen, G.B. Studies on curcumin and curcuminoids. VIII. Photochemical stability of curcumin. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung.* 1986, 183, 116-122.

- ✿ La photodégradation de la **curcumine** a été étudiée par Tonnesen et al²³, qui ont proposé que les mécanismes de formation des produits de dégradation impliquent une réaction entre des radicaux réactifs de l'oxygène et la **curcumine**.
- ✿ Une étude réalisée en **2003** par Sundaryono et al²⁴, sur la photochimie d'un **curcuminoïde** non phénolique, montre que les voies de photodégradation n'impliquent pas les groupements phénoliques de la **curcumine**. Cette hypothèse a été confirmée par la comparaison de photodégradation de la **curcumine** et un curcuminoïde non phénolique (la 1,7-diphényl-1,6-heptadiène-3,5-dione). Ces chercheurs ont isolé puis analysé les photoproduits comme le montre le **schéma I-4**.

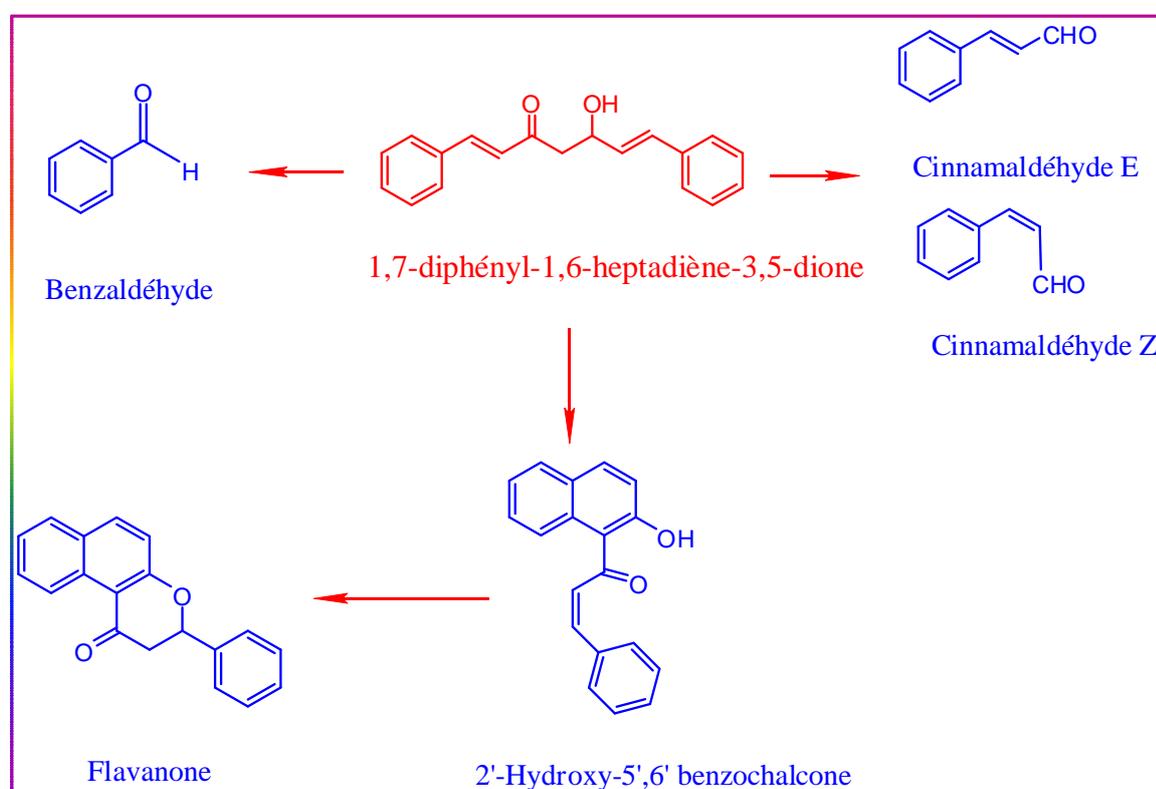


Schéma I-4: Dégradation photochimique de la 1,7-diphényl-1,6-heptadiène-3,5-dione.

²⁴ Sundaryono, A.; Nourmamode, A.; Gardrat, C.; Grelier, S.; Bravic, G.; Chasseau, D.; Castellan, A. Studies on the photochemistry of 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione, a non phenolic curcuminoid model. *Photochemical and Photobiological Sciences*. **2003**, 2, 914-920.

- ✿ Les propriétés pharmacocinétiques de la curcumine ont été largement étudiées. Ces études ont rapporté que la curcumine était faiblement absorbée, et lorsqu'elle est administrée par voie orale à une dose de 1 mg/kg, environ 75% sont excrétés dans les selles. Elle est transportée activement vers la bile. Une majeure partie a été métabolisée, ce qui suggère une absorption pauvre et un métabolisme rapide²⁵.
- ✿ En 1999, Pan et al.²⁶ ont étudié les propriétés pharmacocinétiques de la curcumine sur des souris. Ils ont remarqué que, 15 mn après l'administration intrapéritonéale de la curcumine (0,1g/kg), les taux plasmatiques de la curcumine ont atteint 2.25 µg/ml. Une heure après administration, les taux de curcumine dans l'intestin, la rate, le foie, les reins, ont atteint respectivement 177, 26.9, 26, 7.5 µg/g et seulement des traces dans le cerveau. Ces chercheurs ont aussi pu suggérer les structures chimiques des métabolites issus des transformations biologiques de la curcumine. Cette molécule subit une première transformation en dihydrocurcumine, puis une seconde conduisant à la tétrahydrocurcumine. Ces composés sont alors partiellement convertis en monoglucuronides conjugués, comme le montre le schéma I-5.

²⁵ Wahlstrom, B.; Blennow, G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. **1978**, *43*, 86–92.

²⁶ Pan, M.H.; Huang, T.M.; Lin, J.K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*. **1999**, *27*, 486–94.

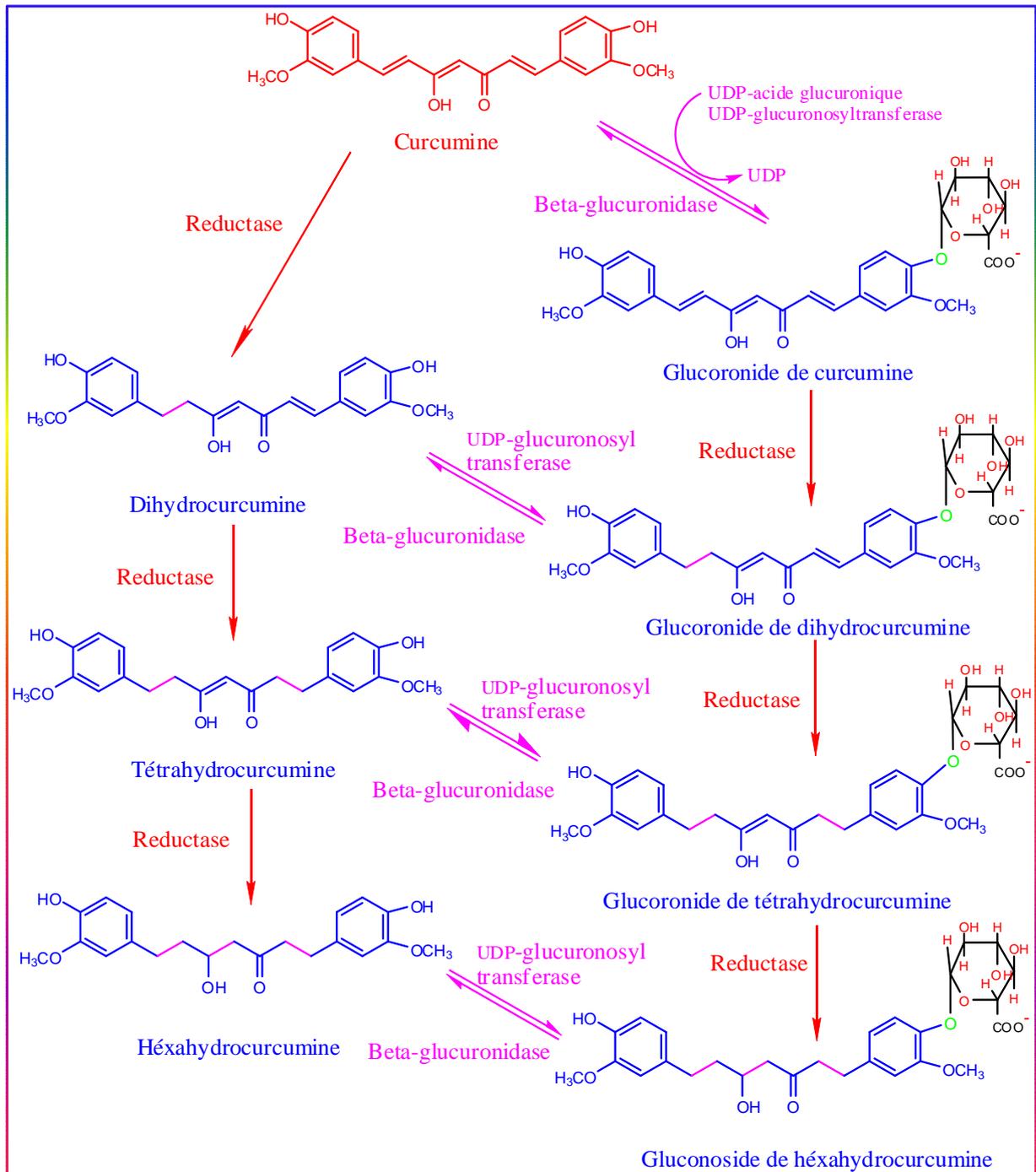


Schéma I-5: Métabolites proposés pour la biotransformation de la curcumine chez la souris.

Dans une étude examinant la distribution de **la curcumine** radiomarquée chez la souris, les résultats ont montré que **la curcumine** se lie aux plaques β -amyloïdes dans le cerveau, ce qui permettrait d'envisager son utilisation en imagerie médicale, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer¹³.

Les études pharmacocinétiques produites sur l'homme sont bien moins fournies que chez l'animal, ont apporté des résultats similaires. Elles concernent surtout des patients atteints du cancer²⁷.

Dans une étude sur 15 patients ayant pris de **la curcumine** quotidiennement par voie orale (36 à 180 mg), et ce pendant 4 mois, les métabolites n'ont été retrouvés ni dans le sang, ni dans les urines, mais détectés dans les selles²⁸.

Dans une autre étude, des patients atteints du cancer colorectal ont ingéré des doses quotidiennes de 3600, 1800 ou 450 mg pendant 7 jours. En mesurant les effets de **la curcumine** sur l'expression des gènes, les chercheurs ont montré que **la curcumine** s'attache aussi bien aux tissus sains qu'aux tissus malins²⁹.

Cheng et al., ont fait absorber à des patients présentant des lésions à haut risque de cancer ou précancéreuses 8g par jour pendant 3 mois. Le pic de concentration plasmatique en **curcumine**, de $1,75 \pm 0,08 \mu\text{mol/mL}$ a lieu 1 à 2 h après l'ingestion et diminue progressivement sur 12 h. Les métabolites de **la curcumine** n'ont pas été identifiés et l'excrétion urinaire de **la curcumine** était indétectable. **La curcumine** est mal absorbée et peut avoir limité la biodisponibilité systémique³⁰.

Une consommation orale de 3,6 g de **curcumine** par jour donne des taux plasmatiques de **curcumine** et de ses métabolites glucurono- et sulfate conjugués proche de la limite de détection (5 pmol / mL). Les molécules ont aussi été détectées dans les urines après 24 h à des taux variant de 0.019 à $1.3 \mu\text{M}$. Aux doses inférieures à 3,6 g/j **la curcumine** n'a pas été détectée dans le plasma³¹.

²⁷ Anne, Reine, Lucie Vaquier. Thèse de Doctorat vétérinaire. Intérêt d'un nouveau nutriment à visée anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval. Aspects bibliographiques et étude clinique. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. **2010**.

²⁸ Sharma, R.A. ; McLelland, H.R. ; Hill, K.A. Steward, W.P. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* **2001**, 7, 1894–900.

²⁹ Garcea, G. ; Berry, D.P. ; Jones, D.J. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2005**, 14, 120–5.

³⁰ Cheng, A.L. ; Hsu, C.H. ; Lin, J.K. ; Hsu, M.M. ; Ho, Y.J. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* **2001**, 21, 2895 – 2900.

³¹ Sharma, R.A. ; Steward, P. ; Gescher, A.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, 595, 453 – 470.

A la dose de 3,6 g / j / 7 jours la concentration de **curcumine** dans le tissu colorectal normal ou cancéreux était de 12.7 et 7.7 nmol / g tissu respectivement, sous forme de traces dans le sang périphérique, et non détectable dans le tissu hépatique après 6 h alors que les éléments conjugués étaient détectables 1 h après la prise. Les auteurs en concluent que la dose de 3,6 g / j de **curcumine** pourrait être suffisante pour exercer une activité dans le colon, avec une distribution dans les autres organes négligeable hormis dans le tractus gastro-intestinal³¹.

Dans la perspective d'emploi thérapeutique de la molécule, le grand défi est l'amélioration de la biodisponibilité de **la curcumine**, afin d'augmenter son efficacité¹². C'est le caractère hydrophobe de la molécule qui pose problème lors de l'absorption. Face à ce problème, les chercheurs ont tenté de comprendre et d'augmenter la biodisponibilité de **la curcumine**. Pour cela, de nombreuses approches ont été entreprises.

- L'utilisation d'adjuvant, comme la pipérine³².
- L'utilisation de **la curcumine** liposomale³³.
- Préparation des nanoparticules de **curcumine**³⁴.
- Développement d'analogues structuraux de **la curcumine**³⁵.

1.4. La biosynthèse de la curcumine et les curcuminoïdes

Selon l'étude par marquage au ¹³C réalisée en 2007 par Katsuyama et al^{12, 36} la voie de la biosynthèse des **curcuminoïdes** (Schéma I-6), implique deux unités d'acide cinnamique et un atome de carbone central issu de l'acide malonique.

³² Suresh, D. ; Srinivasan, K. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2006**, 84, 1259–1265.

³³ Li, L. ; Braiteh, F. S. ; Kurzrock, R. *Cancer.* **2005**, 104, 1322–1331.

³⁴ Kumar, M. ; Ahuja, M. ; Sharma, S. K. *Sci. Pharm.* **2008**, 76, 761–774.

³⁵ Shen, L. ; Ji, H. F. *Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2007**, 67, 619–623.

³⁶ Katsuyama, Y. ; Matsuzawa, M. ; Funa, N. ; Horinouchi, S. *J. Biol.Chem.* **2007**, 282, 37702–37709.

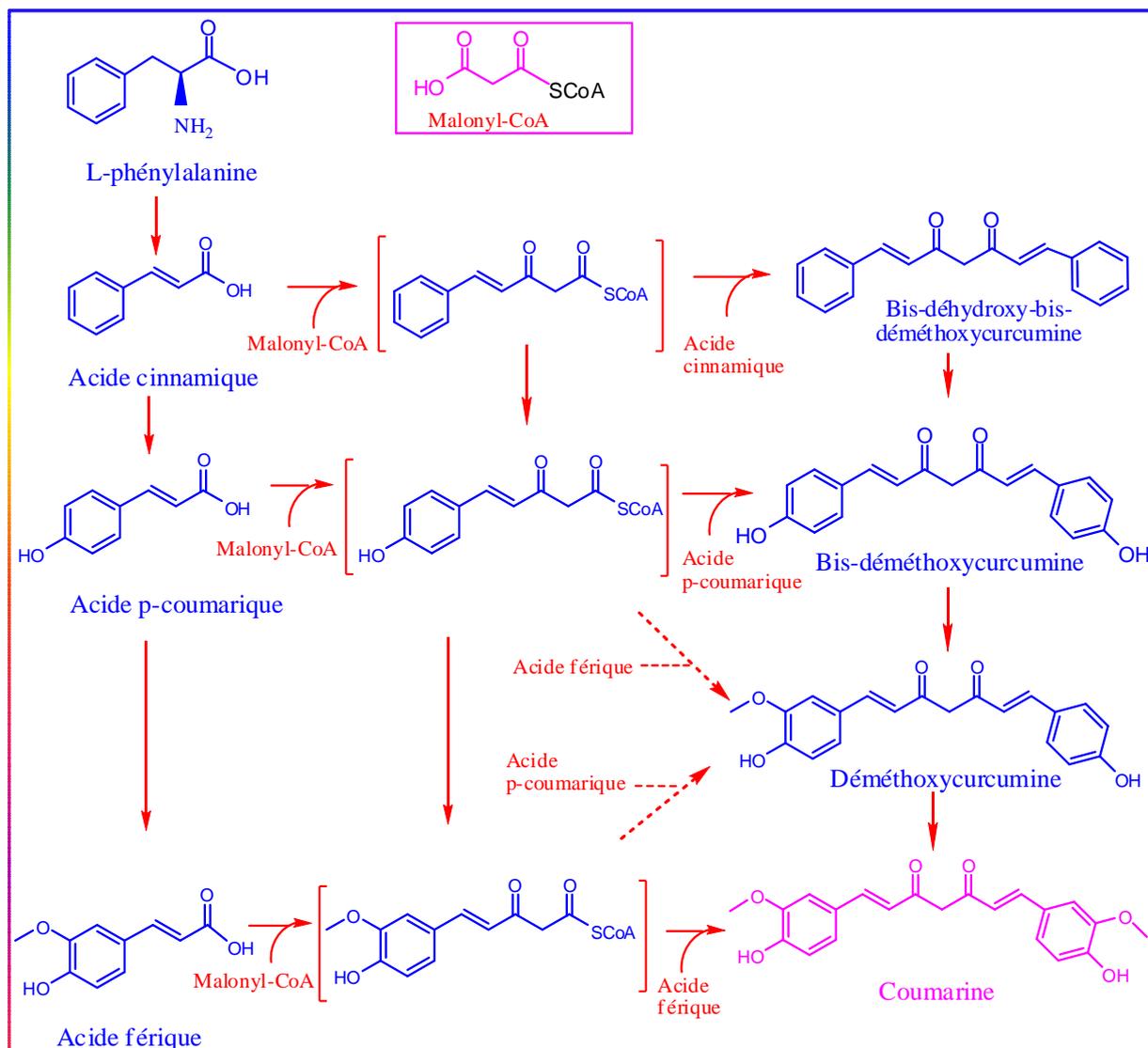


Schéma I-6: La biosynthèse de la curcumine.

I.5. Synthèse de la curcumine et les curcuminoïdes

La première synthèse de la curcumine a été effectuée par Lampe en 1918³⁷. Ce procédé a été amélioré par plusieurs chercheurs, comme Pavollini et ses collaborateurs en 1950³⁸, puis par Pabon en 1964³⁹ (Schéma I-7).

Trois étapes principales caractérisent cette synthèse (Pabon et al., en 1964).

³⁷ Lampe, V. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1918**, 51, 1347–1355.

³⁸ Pavollini, T. ; Gambarin F. ; Grinzato A. M. *Ann. Chim. (Rome)*. **1950**, 40, 280–291.

³⁹ Pabon H. J. J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1964**, 83, 379–383.

1. La Protection du groupe méthylène par réaction entre deux unités de l'acétylacétone et l'anhydride borique conduisant à un complexe acétylacétone/bore. Cette étape est primordiale, car elle évite la condensation aldolique indésirable de type Knoevenagel en position C-3 sur l'unité 2,4-pentanedione.
2. Une double condensation aldolique se produit entre les carbones terminaux du complexe « acétylacétone/bore » et le carbonyle de la vanilline pour donner un complexe **curcumine/bore** en présence de n-butylamine.
3. La décomposition du complexe précédent par hydrolyse acide, en présence d'acide chlorhydrique dilué conduisant à **la curcumine**.

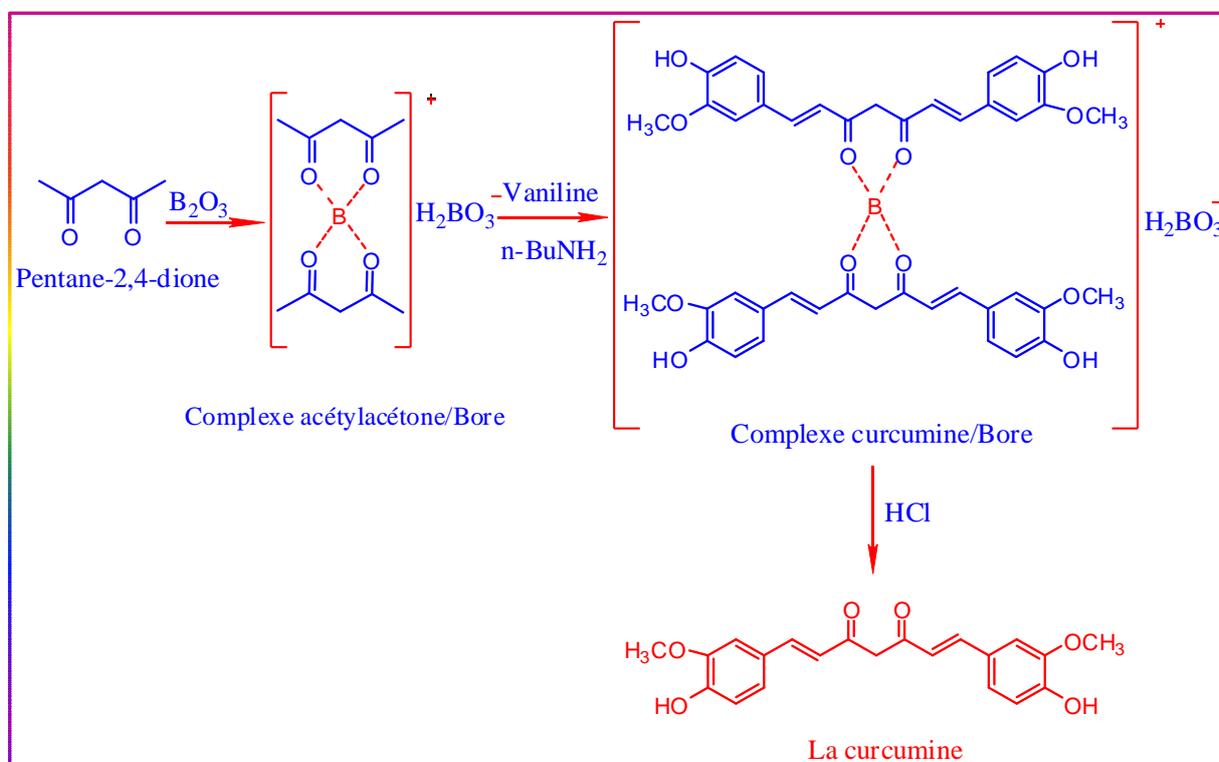


Schéma I-7: Synthèse de la curcumine (Pabon. 1964).

Cette stratégie de synthèse a été largement employée pour synthétiser de nombreux **curcuminoïdes** naturels et synthétiques, en remplaçant la vanilline par l'aldéhyde correspondant.

En 1997, Krackov et Bellis⁴⁰, ont décrit une méthode de synthèse pour préparer des **curcuminoïdes** asymétriques, (Schéma I-8). Afin d'optimiser le rendement de synthèse des curcuminoïdes, ces chercheurs ont étudié l'influence de divers paramètres pour retenir les meilleures conditions expérimentales de cette synthèse. Ces conditions sont: la nature du solvant, le rapport molaire aldéhyde/acétylacétone, la nature de l'amine et de l'agent complexant, la température de la réaction et type de catalyseur utilisé.

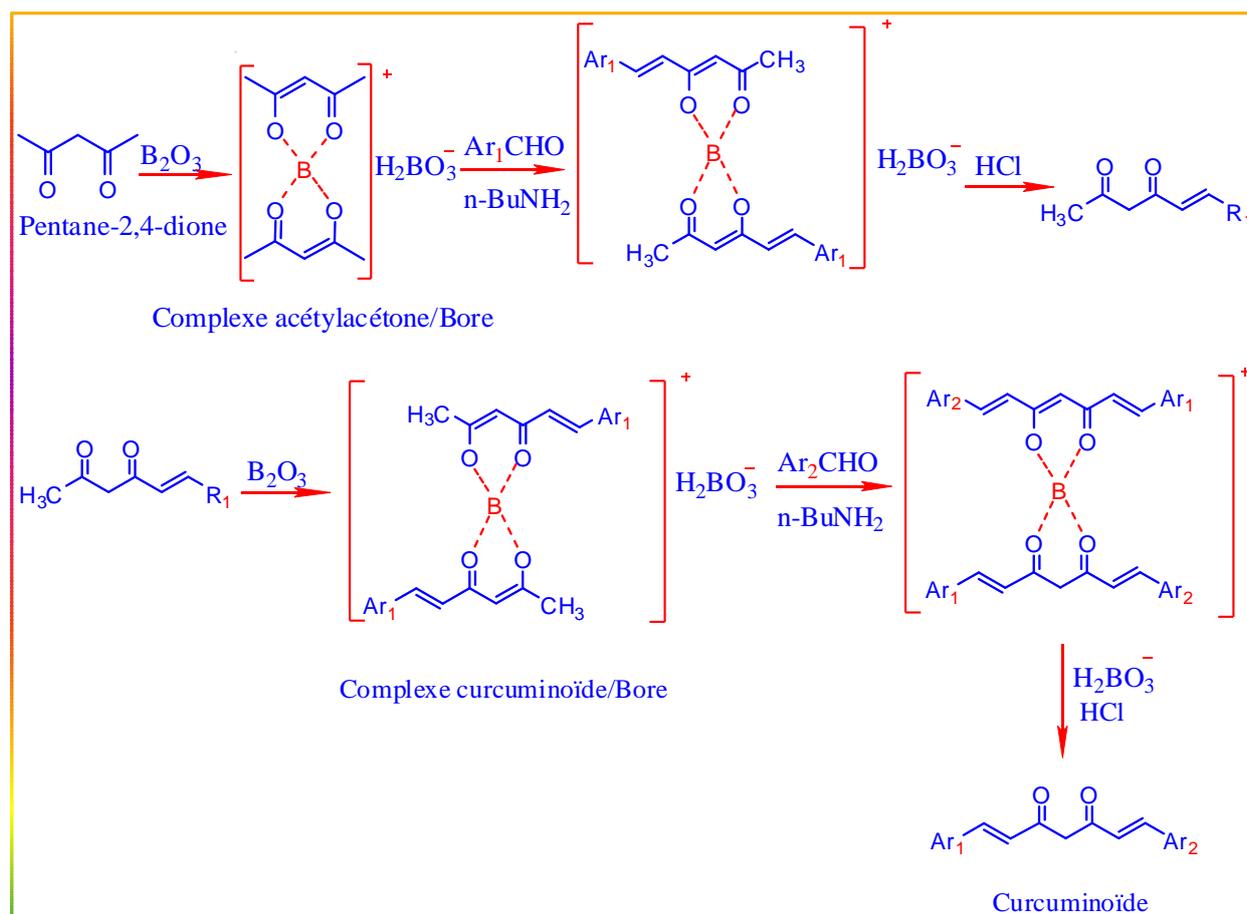


Schéma I-8: Synthèse générale des curcuminoïdes disymétriques.

La réaction se déroule en deux étapes.

1. Dans un solvant polaire et aprotique, B_2O_3 réagit avec la pentane-2,4-dione afin d'obtenir le complexe énolique. L'aldéhyde aromatique Ar_1CHO est condensé dans un rapport stœchiométrique 1/1, en présence d'un catalyseur (amine primaire ou secondaire) de façon à réaliser une condensation aldolique de l'aldéhyde avec un seul des carbones terminaux en alpha de l'énol de la dicétone complexée.

⁴⁰ Krackov, M. K. ; Bellis, H. *Chemical Abstracts*. 1997, 127, 174-80.

L'hydrolyse acide permet d'isoler la dicétone intermédiaire.

2. Dans la deuxième étape, l'aldéhyde Ar_2CHO est condensé au complexe borique de la dicétone précédente. Ensuite une hydrolyse en milieu acide est appliquée pour récupérer la curcuminoïde dissymétrique attendue, avant d'entamer une méthode de purification convenable.

I.6. Données spectroscopiques

I.6.1. UV-visible

Le spectre UV-visible d'une solution de **curcumine** dans l'alcool éthylique montre une absorption forte de λ_{max} varié de 320 à 500 nm (Figure I-2). En présence de base, cette bande est déplacée jusqu'à 640 nm^{23,41}.

Dans le méthanol, le coefficient d'absorption molaire (ϵ) est égal à $4,8 \cdot 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour $\lambda_{\text{max}} = 428 \text{ nm}$. Les variations de λ_{max} et de ϵ sont dues à l'aptitude de **la curcumine** à former des liaisons hydrogène inter-ou intra-moléculaires, en fonction du solvant⁴².

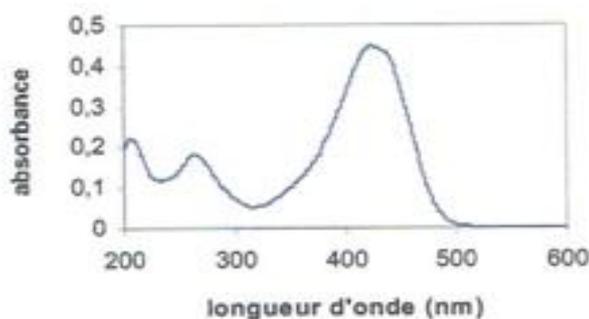


Figure I-2: Spèctre UV-visible de la curcumine dans l'éthanol

I.6.2. RMN

L'étude réalisée par Nurфина et al⁴³, sur trois **curcuminoïdes** (Curcumine, Déméthoxycurcumine et Bis-déméthoxycurcumine), a montré que ces composés existent

⁴¹ Balasubramanian, K. Theoretical calculations on the transition energies on the UV-visible spectra of curcumin pigment in tumeric. *Indian Journal of Chemistry*. **1991**, 30, 61-65.

⁴² Bong, P. H. Spectral and photophysical behaviours of curcumin and curcuminoids. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **2000**, 21, 81-86.

⁴³ Nurфина, A. N. ; Reksohadiprodjo, M. S. ; Timmerman, H. ; Jenie, U. A. ; Sugiayanto, D. ; Van der Goot, H. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their Anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **1997**, 32, 321-328.

majoritairement sous forme énolique dans le chloroforme deutéré (Schéma I-9). Les valeurs des constantes de couplage (J_{ab} et J_{fg}) sont caractéristiques de doubles liaisons « *trans* » : $J = 13$ Hz dans CDCl_3 et $J = 16$ Hz dans CD_3OD .

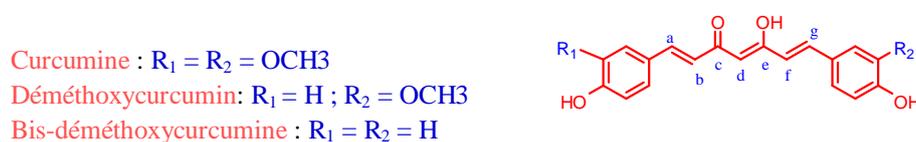


Schéma I-9: La forme énolique des curcuminoïdes.

1.7. Activités biologiques et propriétés pharmacologiques de la curcumine

La curcumine est dotée d'un fort potentiel préventif et curatif contre de nombreuses maladies. Ses propriétés thérapeutiques intéressantes sont prouvées par des études cliniques³¹. La curcumine possède une large gamme d'activités pharmacologiques y compris: anti-oxydantes⁴⁴, anti-inflammatoires⁴⁵, antibactériennes⁴⁶, Alzheimer⁴⁷, anti cancéreuses⁴⁸ et bien d'autres sans effets secondaires⁴⁹. Elle réduit le cholestérol et freine la déminéralisation osseuse.

1.7.1. Propriétés anti-inflammatoires

Les propriétés anti-inflammatoires à l'origine de l'utilisation ancestrale du Curcuma sont surtout liées à la présence des curcuminoïdes, et tout particulièrement la curcumine, élément clef le plus actif sur lequel nous concentrerons notre étude. Capable d'interagir avec de nombreuses cibles moléculaires impliquées dans l'inflammation, aiguë ou chronique, elle agit via de multiples voies physiologiques⁵⁰

⁴⁴ Toda, S. ; Miyase, T. ; Arichi, H. ; Tanizawa, H. ; Takino, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1725–1728.

⁴⁵ Nurfina, A. N. ; Reksahadiprodjo, M. S. ; Timmerman, H. ; Jenie, U. A. ; Sugiyanto, D. ; Goot H Van Der. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 321–328.

⁴⁶ Negi, P.S. ; Jayaprakasha, G. K. ; Jagan Mohan Rao, L. ; Sakariah, K. K. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 4297–4300.

⁴⁷ Cheng, K. K. ; Yeung, C. F. ; Ho, S. W. ; Chow, S. F. ; Chow, A. H. L. ; Baum, L. *Am. Ass. Pharm. Sci.* **2012**, 15, 324-356.

⁴⁸ Kuttan, R. ; Bhanumathy, P. ; Nirmala, K. ; George, M.C. *Cancer Lett.* **1985**, 129, 197–202.

⁴⁹ Boztas, A. O. ; O. Karakuzu, A. O. ; Galante, G. ; Ugur, Z. ; Kocabas, F. ; Altuntas, C. Z. ; Ozgur, Y. A. *Mol. Pharm.* **2013**, 10, 2676-2683.

⁵⁰ Jurenka, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern. Med. Rev.* **2009**, 14, 141 – 153.

Dès 1973 des expériences montrent que la curcumine est active sur des modèles d'inflammation aiguë et chronique⁵¹

La curcumine est active sur des maladies d'inflammation aiguë et chronique⁵². La substance s'est montrée efficace pour inhiber un oedème de la patte induit par des carraghénanes, chez des rats et les souris⁵³.

Il a été prouvé que la curcumine peut régler et inhiber l'enzyme inductible de synthèse de l'oxyde nitrique (NO). C'est une enzyme importante des processus inflammatoires puisqu'elle libère NO, un agent pro-inflammatoire très actif⁵⁴.

La curcumine, à une dose de 40 mg/kg a également inhibé une arthrite induite par le formaldéhyde chez le rat. Elle présente une moindre toxicité par rapport au produit de référence (phénylbutazone) et aucune toxicité aiguë pour des doses allant jusqu'à 2g/kg de poids vif²⁹.

1.7.2. Propriétés antioxydantes

La curcumine est en effet un bon antioxydant (elle est dix fois plus active que la vitamine E). L'effet antioxydant de la curcumine laisse entrevoir un effet protecteur contre les maladies reliées au stress oxydatif⁵⁵. Elle inhibe la peroxydation lipidique qui joue un rôle important dans l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et le cancer. La curcumine agit comme un piègeur des radicaux libres. Elle protège l'hémoglobine de l'oxydation *in vitro*. La curcumine peut inhiber significativement la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO), comme les anions superoxyde, le peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

Cette substance est capable de réparer des dommages d'oxydo-réduction causés aux protéines par des radiations³⁰. Or, parmi les complications chroniques observées dans les cancers, les protéines d'ADN sont souvent altérées, oxydées, d'après l'étude menée par Menon et Sudheer, la curcumine est un candidat intéressant à étudier pour protéger ou réparer les protéines abîmées dans les cancers⁵⁶. La curcumine est un bon chélateur de métaux dont le

⁵¹ Jayaprakasha, G.K. ; Jagan, M. R. ; Sakariah, K. K. Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. *Trends Food Sci. Tech.* **2005**, *16*, 533 – 548.

⁵² Chainani-Wu, N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* **2003**, *9*, 161-8.

⁵³ Jurenka, J. S. *Altern. Med. Rev.* **2009**, *14*, 141-153.

⁵⁴ Mathy-Hartert, M. ; Jacquemeond-Collet, I. ; Priem, F. ; Sanchez, C. ; Lambert, C. ; Henrotin, Y. *Inflamm. Res.* **2009**, *58*, 899-908.

⁵⁵ Maheshwari, R. K. ; Singh, A. K. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* **2006**, *78*, 2081-2087.

⁵⁶ Menon, V. P. ; Sudheer, A. R. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *595*, 105-125.

pouvoir potentiellement dangereux et neurotoxique se trouve réduit. A contrario, d'autres constatent que la curcumine induit la production des ROS; c'est entre autres cette propriété qui lui confère une activité apoptotique, qui pourrait devenir si importante dans les traitements de lutte contre le cancer⁵⁷.

1.7.3. Propriétés anticancéreuses

Plusieurs études indiquent que la curcumine est un puissant agent anti-cancéreux. Les tumorigenèses de la peau, de la glande mammaire, de la cavité orale, des voies aérodigestives, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, du colon, du poumon, du foie ont été stoppées par la curcumine²⁹. Cette substance possède des propriétés anticancéreuses à des doses de 1 à 8 g/ jour.

Selon les scientifiques de l'université de Chicago, la curcumine inhibe une bactérie qui provoque le cancer d'estomac et le cancer du côlon.

1.7.4. Propriétés hépatoprotectrices

La curcumine possède des propriétés hépatoprotectrices et curatives sur le foie. L'action cytoprotectrice de cette molécule a été étudiée dans une expérimentation sur des hépatocytes de rat intoxiqués par du paracétamol. La curcumine a protégé significativement les cellules contre la peroxydation lipidique due au paracétamol.

Dans une étude réalisée en 2000 par Park et al⁵⁸, suite à l'injection intra péritonéale de tétrachlorure de carbone chez les rats, on a induit une hépatotoxicité aigue. Après mise en place des traitements à la curcumine (100 à 200 mg / kg), on a conclu que la curcumine a statistiquement amélioré les lésions hépatiques aiguës.

1.7.5. Propriétés anti-parasitaires

La curcumine a un effet cytotoxique sur la forme trophozoïte de *Giardia lamblia*, une des causes les plus importantes dans le monde entier des infections intestinales produites par les protozoaires. Elle a inhibé la croissance du parasite,

⁵⁷ Sandur, S. K. ; Ichikawa, H.; Pandey, M. K. ; Kunnumakkara, A. B. ; Sung, B. ; Sethi, G. *Free Radical Bio. Med.* **2007**, *43*, 568-580.

⁵⁸ Park, E. J. ; Jeon, C. H.; Ko, G. ; Kim, J. ; Sohn, D. H. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 437- 440.

La curcumine a une faible activité leishmanicide, contre *Leishmania amazonensis*. Certains dérivés de synthèse à partir de sa structure chimique peuvent avoir une activité 10 fois plus élevée sur ce parasite⁵⁹.

La curcumine affiche une puissante activité contre *Plasmodium berghei* (qui infecte les mammifères autres que l'homme)⁶⁰.

1.7.6. Propriétés anti-bactériennes

Chattopadhyay^{61,62} rapporte que la fraction huileuse de *Curcuma longa* et la curcumine suppriment la croissance de plusieurs bactéries comme *Streptococcus*, *Staphilococcus*, *Lactobacillus*.

L'activité anti-bactérienne a été déterminée pour l'extrait de curcuma et la curcumine pure. Aucun des échantillons n'a eu d'activité contre les bactéries gram négatives *E. Coli* et *Pseudomonas aeruginosa*⁶³.

Dans une autre étude, Wessler a conclu au très fort pouvoir antibactérien de la curcumine face au germe gram négatif *Neisseria gonorrhoeae*⁶⁴. Une modeste activité a été mesurée pour *S. aureus* et *E. feacalis*. Quelques signes positifs face à des mycobactéries non tuberculeuses, telles que *M. smegmatis*, *M. terrae*, *M. simiae*, *M. kansasii*, *M. szulgai*.

1.7.7. Propriétés neurodégénératives

Les travaux de recherche réalisés au cours des dernières années se sont surtout intéressés au fort potentiel anticancéreux du curcuma, mais plusieurs études ont aussi montré que la curcumine présente dans cette épice possède également la propriété d'empêcher la formation des plaques amyloïdes (plaques séniles) impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Cette activité très importante est pourrait expliquer en partie pourquoi l'Inde, pays où l'on consomme la plus grande quantité de curcuma, est la région du monde où la prévalence de la maladie d'Alzheimer est la plus faible⁶⁵.

⁵⁹ Perez-Arriaga, L. ; Mendoza-Mangana, M. L. ; Cortes, Z. ; Corona-Rivera, A. ; Bobadilla-Morales, L. ; Troyo-Sanroman, R. *Acta Trop.* **2006**, 98, 2, 152-61.

⁶⁰ Cui, L. ; Moao, J. *Antimicrob. Agents Ch.* **2007**, 51, 2, 488-494.

⁶¹ Chattopadhyay, I. ; Biswas, K. ; Bandyopadhyay, U. ; Banerjee, R. K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr.Sci. India.* **2004**, 87, 44-53.

⁶² Araujo, C.A.C. ; Leon, L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem.I. OswaldoCruz.* **2001**, 96, 723-728.

⁶³ Cikrici, S. ; Mozioglu, E. ; Yilmaz, H. *Rec. Nat. Prod.* **2008**, 2, 19-24.

⁶⁴ Wessler, S. ; Muenzner, P. ; Meyer, T. F. ; Naumann, M. *Biol. Chem.* **2005**, 386, 481-90.

⁶⁵ Shrikant, M. ; Kalpana, P. *Ann Indian Acad Neurol.* **2008**, 11, 13-19.

Une équipe de chercheurs Japonais⁶⁶, a mené une étude pilote auprès de patients âgés de 79 à 84 ans gravement atteints par la maladie d'Alzheimer. Ces personnes présentaient toutes des symptômes comportementaux et psychologiques associés à la maladie, notamment une grande irritabilité, de l'agitation de l'anxiété et de l'apathie ainsi que des problèmes d'incontinence urinaire, en plus de la perte des fonctions cognitives, ces symptômes sont conséquence néfaste de la maladie, car ils diminuent considérablement la qualité de vie des patients ainsi que celles de la famille et du personnel soignant .

Pendant 12 mois, les chercheurs ont administré aux patients chaque jour un supplément contenant 764 mg de curcuma (100 mg de curcumine) et déterminé régulièrement l'évolution des symptômes comportementaux et psychologiques associés à la maladie d'Alzheimer à l'aide de tests neuropsychiatriques établis (NPI-Q).

Après seulement trois mois de traitement, une amélioration remarquable de plusieurs de symptômes a été observée : les patients étaient moins agités et irritables, et une diminution des hallucinations, de l'anxiété de la dépression a également été notée⁶⁷.

A plus long terme (12 mois), le traitement par le curcuma semble également provoquer une amélioration des fonctions cognitives, car les patients ont recommencé à reconnaître les membres de leur famille.

1.7.8. Propriétés anti-virales

La curcumine a une certaine activité anti-virale, comme inhibiteur du virus d'Epstein-Barr (responsable de la mononucléose humaine) mais surtout contre le virus HIV en inhibant, entre autre, l'enzyme HIV-1-intégrase nécessaire à la réplication virale⁶⁸.

1.7.9. Autres propriétés biologiques de la curcumine

a. Effet sur la glycémie

Une étude réalisée par Aggarwal⁶⁹, confirme que la curcumine peut améliorer le diabète de type 2 induit par l'obésité, qu'elle a réduit l'activité hépatique du facteur de

⁶⁶ Chandra, V. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: The Indo-US study. *Neurology*. **2001**, 57, 985-989.

⁶⁷ Hishikawa, N. *Ayu*. **2012**, 33, 499-504.

⁶⁸ Chattopadhyay, I. ; Biswas, K.; Bandyopadhyay, U. ; Banerjee, R. K. *Curr.Sci. India*. **2004**, 87, 44-53.

⁶⁹ Aggarwal, B. B. ; Sung, B. *Trends Pharmacol. Sci*. **2009**, 30, 85-94.

transcription NF-KB, l'hépatomégalie et les témoins de l'inflammation hépatique chez des souris ainsi que la glycémie, et donc améliorer, voire inverser, les désordres métaboliques et inflammatoires associés à l'obésité et au diabète de type 2.

b. Effet sur le métabolisme lipidique

La curcumine réduit la circulation plasmatique du taux de cholestérol total du foie, du LDL et VLDL, et baisse le taux de triglycérides circulants⁷⁰.

Une étude a été faite chez dix volontaires^{8,71}. 500 mg de curcumine ont été administrés pendant sept jours, ayant pour conséquence la baisse de la peroxydation lipidique de 33%, l'augmentation du cholestérol-HDL de 29%, et la baisse de 12% du cholestérol total.

Une autre étude a confirmé ces résultats⁷²: 10 mg de curcumine administrés deux fois par jour pendant vingt-huit jours ont diminué le LDL cholestérol et a augmenté le HDL cholestérol, chez des patients ayant de l'athérosclérose

c. Effet sur le système cardiovasculaire

La curcumine aurait une action globale bénéfique contre les dommages liés à l'infarctus du myocarde. L'association des nombreuses propriétés du curcuma (anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-agrégant plaquettaire, hypocholestérolémiant, amélioration de l'homéostasie du Ca²⁺) en font un bon cardioprotecteur, dénué de plus, de toxicité cardiaque (certains antiinflammatoires anti-COX-2 sélectifs de synthèse peuvent présenter une toxicité cardiaque)⁷¹.

d. Effet sur le métabolisme d'autres molécules

Une étude⁷³ vétérinaire en 2009 a testé chez les lapins l'influence de la curcumine en traitement préalable (60 mg/ kg) pendant 3jours) sur la pharmacocinétique de la norfloxacine (fluoroquinolone) (administrée à la dose unique de 100 mg/kg). L'absorption de la norfloxacine par le tube digestif est généralement limitée. Le traitement préalable à la curcumine a significativement augmenté la concentration plasmatique moyenne, le temps de ½ vie et le volume de distribution de la norfloxacine.

⁷⁰ Curcuma longa. *Altern. Med. Rev.* **2002**, *1*, 119-125.

⁷¹ Soni, K. B. ; Kuttan, R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol.* **1992**, *36*, 273-5.

⁷² Ramirez, B. A. ; Soler, A. ; Carrion-Gutierrez, M. A. An hydroalcoholic extract of Curcuma longa lowers the abnormally high values of human plasma fibrinogen. *Mech Ageing Dev.* **2000**, *114*, 207-10.

⁷³ Pavithra, B. H. ; Prakash, N. ; Jayakumar, K. Modification of pharmacokinetics of norfloxacin following oral administration of curcumin in rabbits. *J. Vet. Sci.* **2009**, *10*, 293-297.

De plus, avec **la curcumine** les doses de charge et de maintenance de l'antibiotique ont pu être réduites de 26 et 24 % respectivement. D'où baisse du coût du traitement et baisse des effets secondaires attendus de la molécule antibiotique.

1.8. Analogues structuraux de la curcumine

1.8.1. Introduction

Malgré tous les effets bénéfiques de **la curcumine** pour la santé, son activité sera réduite hors des organes digestifs puisqu'elle est très peu assimilée et rapidement éliminée par le corps. C'est-à-dire, qu'elle est peu biodisponible. Les chercheurs espèrent parvenir à des meilleures activités biologiques et biodisponibilité de **la curcumine** par des modifications structurales.

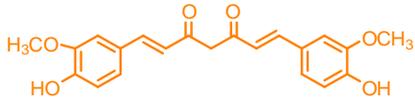
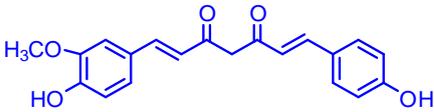
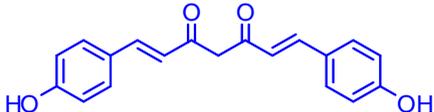
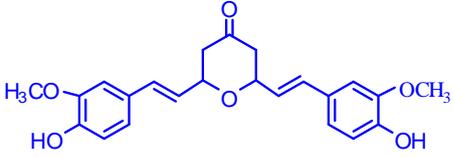
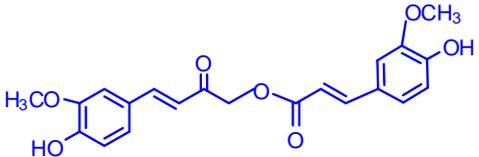
[Découvrir de nouvelles molécules, naturelles ou synthétiques, plus puissantes et aux effets plus ciblés, est l'une des techniques modernes utilisée pour améliorer la biodisponibilité de **la curcumine**]. Cela nécessite l'identification des fonctions chimiques de **cette molécule** responsables de ses différentes propriétés. Pour ce faire, un grand nombre de composés analogues de **la curcumine** a été préparé par des modifications sur les différents niveaux : soit sur les groupements aromatiques, soit au niveau de la chaîne spatiale, ou bien, en remplaçant la fonction β -dicétone par la fonction cétone α, β insaturée...etc⁷⁴.

1.8.2. Analogues structuraux naturels de la curcumine

Parmi les analogues structuraux naturels de **la curcumine**, ceux isolés et identifiés à partir de *curcuma longa*³. Il s'agit de la déméthoxycurcumine (DMC), bis-déméthoxycurcumine (BDMC), cyclocurcumine et la Calebine A (Tableau I-1).

⁷⁴ Khemraj, B. ; Jagdeep, G. ; Mihir, K. ; Sanjay, M. *J. RSC Adv.* **2014**, 4, 13946-78.

Tableau I-2: Analogues structuraux naturels de la curcumine issus de *curcuma longa*.

Composé	Structure
Curcumine	
Déméthoxycurcumine (DMC)	
Bis-déméthoxycurcumine (BDMC)	
Cyclocurcumine	
Calebine A	

D'autres analogues sont des métabolites issus de la biotransformation de la curcumine tel que : Dihydrocurcumine, tetrahydrocurcumine (THC), hexashydrocurcumine (HHC), Dihydrocurcumine-glucuronoside, tetrahydrocurcumine-glucuronoside, hexashydrocurcumine-glucuronoside^{8,26} (Tableau I-3).

Tableau I-3: Analogues de la curcumine, issus de la biotransformation de la curcumine.

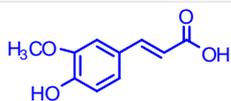
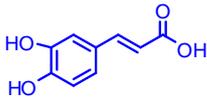
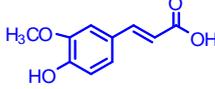
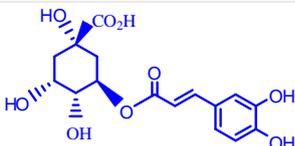
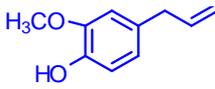
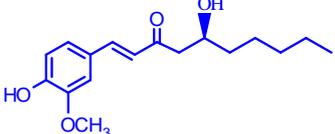
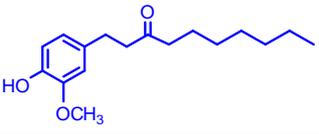
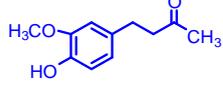
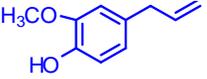
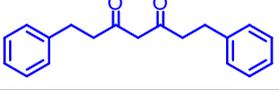
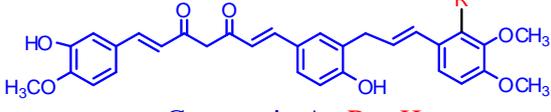
Composé	Structure
Dihydrocurcumine	
Tetrahydrocurcumine (THC)	
Héxahydrocurcumine (HHC)	
Dihydrocurcumine-glucuronoside	
Tetrahydrocurcumine-glucuronoside	
Héxahydrocurcumine-glucuronoside	

Une étude biologique comparative réalisée sur les activités de **la curcumine** et ces composés analogues, a montré que **THC**, **DMC** et **BDMC**, sont plus actifs que **la curcumine**.

Il existe également plusieurs substances naturelles bioactives ayant une certaine similitude structurelle à **la curcumine**, ou ayant au moins un pharmacophore contenant une fonction aryle avec des substituants en positions 3,4, soit un phénol, un méthoxyle ou le catéchol. Il s'agit notamment de l'acide férulique, acide cinnamique, l'acide caféique, l'acide

chlorogénique, la capsaïcine, gingérol, paradol, zingerone, l'eugénol, le dibenzoylméthane, dehydrozingerone, cassumuin et yakuchinone et d'autres^{8,75} (Tableau I-4).

Tableau I-4: D'autres analogues naturels de la curcumine.

Composé	Source	Activités biologiques
 Acide férulique	Café Cacahouètes	Antioxydante
 Acide cinnamique	Cannelle	Antiseptique Antifongique
 Acide caféique	Salvia officinalis	Antioxydante Antimutagène
 Acide chlorogénique	Café Pomme de terre	Antioxydante, Antidépresseur Antimutagène, Anticancéreuse
 Capsaïcine	Piment rouge Chili	Soulagé la douleur nerveuse périphérique
 6-Gingérol	Zingiber officinale	Anticancéreuses
 6-Paradol	Zingiber officinale	Antioxydante Antitumeur
 Zingerone	Zingiber officinale	-
 Eugénol	Clou de girofle	Antiseptiques Analgésiques
 Dibenzoylméthane	Glycyrrhiza glabra	-
 Cassumuin A : R = H B : R = OCH ₃	Zingiber cassumunar	Anti-inflammatoire

⁷⁵ Aggarwal, B.B. ; Bhatt, I.D. ; Ichikawa, H. ; Ahn, K.S. ; Sethi, G. ; Sandur, S.K. *Taylor and Francis Group*; 2006. 297–368.

Parmi ces analogues, plusieurs composés ont montré des activités plus importantes que celles de la curcumine.

L'acide caféique et l'acide férulique mais pas l'acide cinnamique sont plus puissants que la curcumine dans l'inhibition de la peroxydation lipidique ⁷⁶.

Dibenzoylméthane est plusieurs fois, plus puissant (10 fois) que la curcumine dans l'induction des enzymes de la phase II, dans l'inhibition de tumeurs mammaires induites par DMBA chez les rongeurs et dans l'inhibition de l'inflammation de la peau induite par TPA et de la promotion de la tumeur ⁷⁷.

6-Gingérol est plus puissant (107-fois) que la curcumine contre la mutagène et moins puissant dans l'inhibition de l'inflammation induite par TPA, pour l'activité épidermique ornithine décarboxylase, et la promotion de la tumeur de la peau chez la souris ⁷⁸.

La capsaïcine est plus puissante que la curcumine en abaissant l'acide glycoprotéine et de l'inflammation chez les rats arthritiques ⁷⁹.

La capsaïcine et la curcumine sont plus puissantes (1000 fois) que l'eugénol dans l'inhibition de la production de radicaux superoxyde ⁸⁰.

La capsaïcine et la curcumine sont tout aussi efficaces dans l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique ⁸¹.

1.8.3. Analogues synthétiques de la curcumine

Les caractéristiques structurales de la curcumine comprennent deux noyaux benzéniques substitués par dioxy et un système de 1,3-céto-énol. Le schéma I-10 montre les différents sites réactifs sur la structure de la curcumine qui permettent de synthétiser des analogues structuraux de la curcumine.

⁷⁶ Sharma OP. *Biochem Pharmacol.* **1976**, 25, 1811-2.

⁷⁷ Singletary, K. ; Mac Donald, C. ; Iovinelli, M. ; Fisher, C. ; Wallig, M. *Carcinogenesis.* **1998**, 19, 1039-43.

⁷⁸ Park, K. K. ; Chun, K. S. ; Lee, J. M. ; Lee, S. S. ; Surh, Y. J. *Cancer Lett.* **1998**, 129, 139-44.

⁷⁹ Joe, B. ; Rao, U. J. ; Lokesh, B. R. *Mol Cell Biochem.* **1997**, 169, 125-34.

⁸⁰ Joe, B. ; Lokesh, B. R. *Biochim Biophys Acta.* **1994**, 1224, 255-63.

⁸¹ Joe, B. ; Lokesh, B. R. *Lipids.* **1997**, 32, 1173-80.

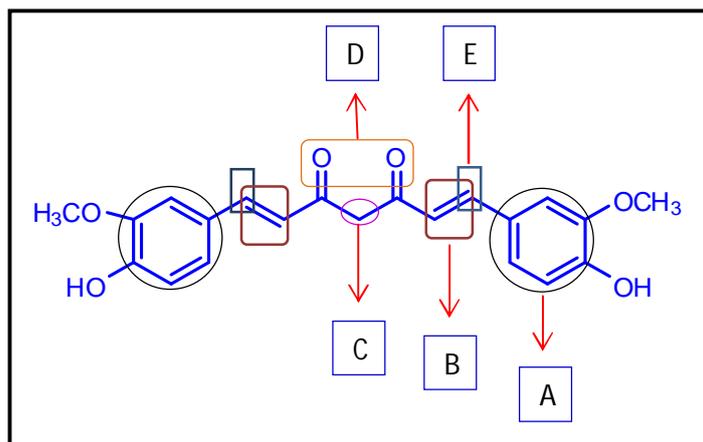


Schéma I-10: Les sites réactifs sur la structure de la curcumine.

Les modifications portées sur la structure de **la curcumine** par la synthèse organique peuvent être classées en trois grands groupes qui incluent: dérivés de **la curcumine**, analogues de **la curcumine** et complexes métalliques de **la curcumine**.

- Les composés qui conservent les caractéristiques structurales de base de curcumine, comme le motif $(-C=C-CO-CH_2-CO-C=C-)$ et les deux noyaux benzéniques substitués par dioxy, sont désignés comme des dérivés de **la curcumine**.
- Le second groupe, les analogues de **la curcumine**, qui englobent tous les autres composés avec certaine analogie structurale à **la curcumine**. Ils sont plus nombreux par comparaison avec le premier groupe.
- Les membres du troisième groupe sont des complexes métalliques de **la curcumine** et ses analogues.

Des études réalisées les dernières années sur les développements de la chimie de **la curcumine**, mettent l'accent sur la semi-synthèse, synthèse et des propriétés pharmacologiques de divers analogues de **la curcumine**^{82,83,84}. Le schéma I-11 englobe les différentes modifications réalisées sur la structure de **la curcumine**.

⁸² Preetha, A. ; Sherin, T. ; Ajaikumar, B. K. ; Chitra, S. ; Kuzhuvilil, B. H. ; Bokyung, S. ; Sheeja, T. T. ; Krishna, M. ; Indira, K. P. ; Kallikat, N. R. ; Bharat, B. A. *Biochemical pharmacology*. **2008**, 76, 1590-1611.

⁸³ Mishra, S. ; Kapoor, N. ; Ali, A.M. ; Pardhasaradhi, B.V.V. ; Kumari, A. L. ; Khar, A. *Free Radical Biology and Medicine*. **2005**, 38, 1353-1360.

⁸⁴ Lin, L. ; Kuo-Hsiung, L. Structure-activity relationships of curcumin and its analogs with different biological activities. *Atta-ur-Rahman*. **2006**. Elsevier.

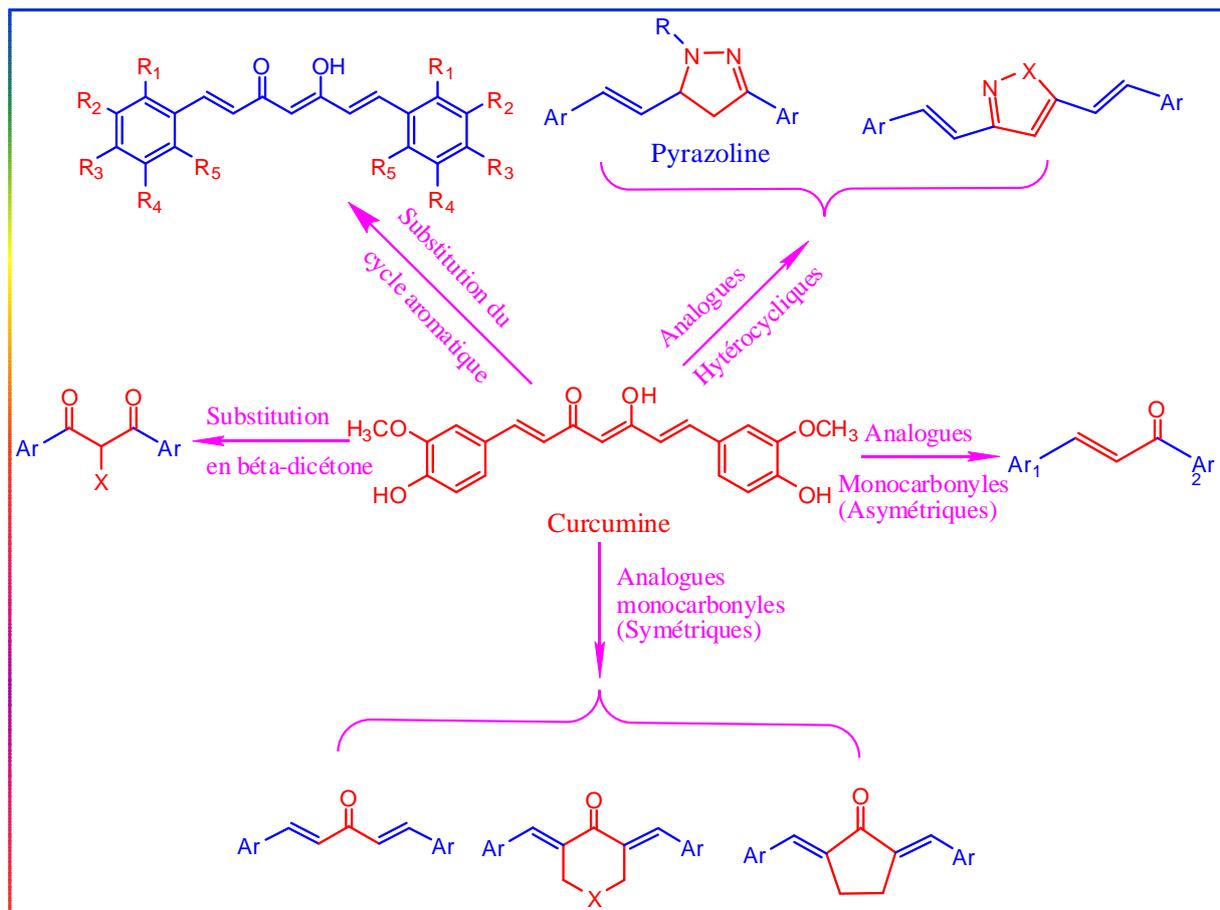


Schéma I-11: Les modifications structurales réalisées sur la molécule de la curcumine.

Les dérivés de la curcumine sont généralement synthétisés à partir de la curcumine elle-même. Par exemple, l'un des groupements hydroxyles phénoliques peut être acylé, alkylé, glycosylé, et amino acylé. Les groupements méthoxyles peuvent être déméthylés en groupement hydroxyle. Le groupement méthylène peut être acylé ou alkylé ou substitué par un groupe arylidène (Ar-CH). Le schéma I-12 montre un exemple sur les dérivés de la curcumine obtenu par substitution des groupements hydroxyphénoliques⁸².

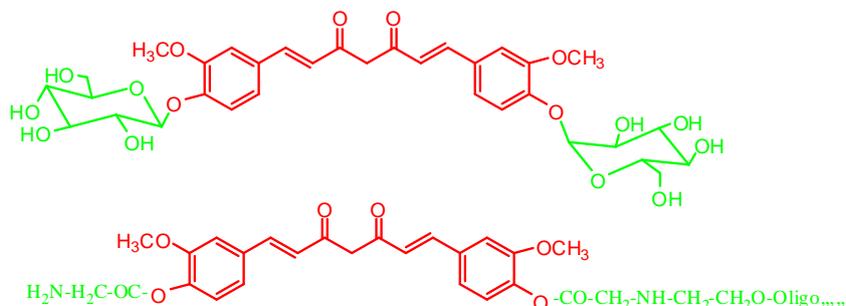


Schéma I-12: Dérivés de la curcumine obtenus par substitution des groupes hydroxyles phénoliques.

L'hydrogénation des doubles liaisons du motif (-C=C-CO-CH₂-CO-C=C-) donne des produits analogues, tels que DHC, THC, HHC et SLO^{85, 86, 87, 88} (Schéma I-13).

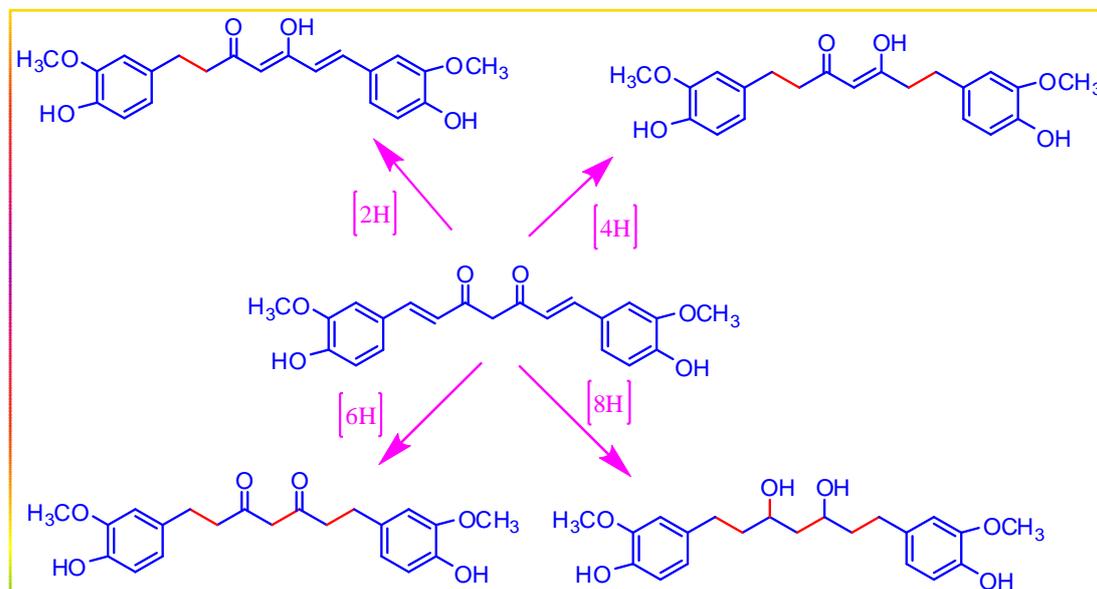


Schéma I-13: Analogues structuraux obtenus par réduction de la curcumine.

D'autres analogues proviennent de la curcumine également en exploitant la réactivité de 1,3-dicétone central avec l'hydrazine et ses dérivés et hydroxylamine. Ces réactions conduisent à des hétérocycles comme bis styrylpyrazoles et isoxazoles dans lequel la 1,3-dicétone central a été masquée⁵⁴ (Schéma I-14).

⁸⁵ Mishra, S. ; Karmodiya, K. ; Surolia, N. ; Surolia, A. Synthesis and exploration of novel curcumin analogues as anti-malarial agents. *Bioorg Med Chem.* **2008**, *16*, 2894–902.

⁸⁶ Selvam, C. ; Jachak, S.M. ; Thilagavathi, R. ; Chakraborti, A.K. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett.* **2005**, *15*, 1793–7.

⁸⁷ Shim, J. S. ; Kim, D. H. ; Jung, H. J. ; Kim, J. H. ; Lim, D. ; Lee, S. K. Hydrazinocurcumin, a novel synthetic curcumin derivative, is a potent inhibitor of endothelial cell proliferation. *Bioorg Med Chem.* **2002**, *10*, 2987–92.

⁸⁸ Shim, J. S. ; Lee, J. ; Park, H. J. ; Park, S. J. ; Kwon, H.J. A new curcumin derivative, HBC, interferes with the cell cycle progression of colon cancer cells via antagonization of the Ca²⁺/calmodulin function. *Chem Biol.* **2004**, *11*, 1455–63.

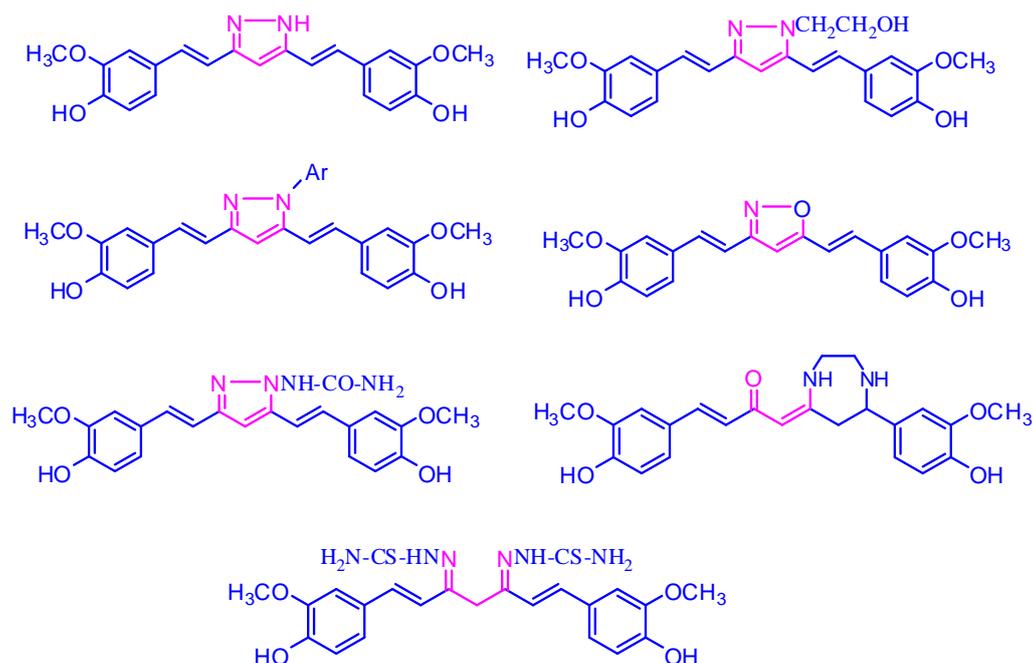


Schéma I-14: Analogues de la curcumine avec 1,3-dicétone central masquée.

La plupart d'analogues de **la curcumine** ne sont pas obtenus à partir de **la curcumine** mais ont été synthétisés à partir de plus petits synthons. Ils sont généralement synthétisés à partir d'araldéhydes et acétylacétone, et cette voie permet la synthèse d'un ensemble important d'analogues de **la curcumine**⁸². Quelques exemples de ces analogues sont présentés dans le schéma I-15.

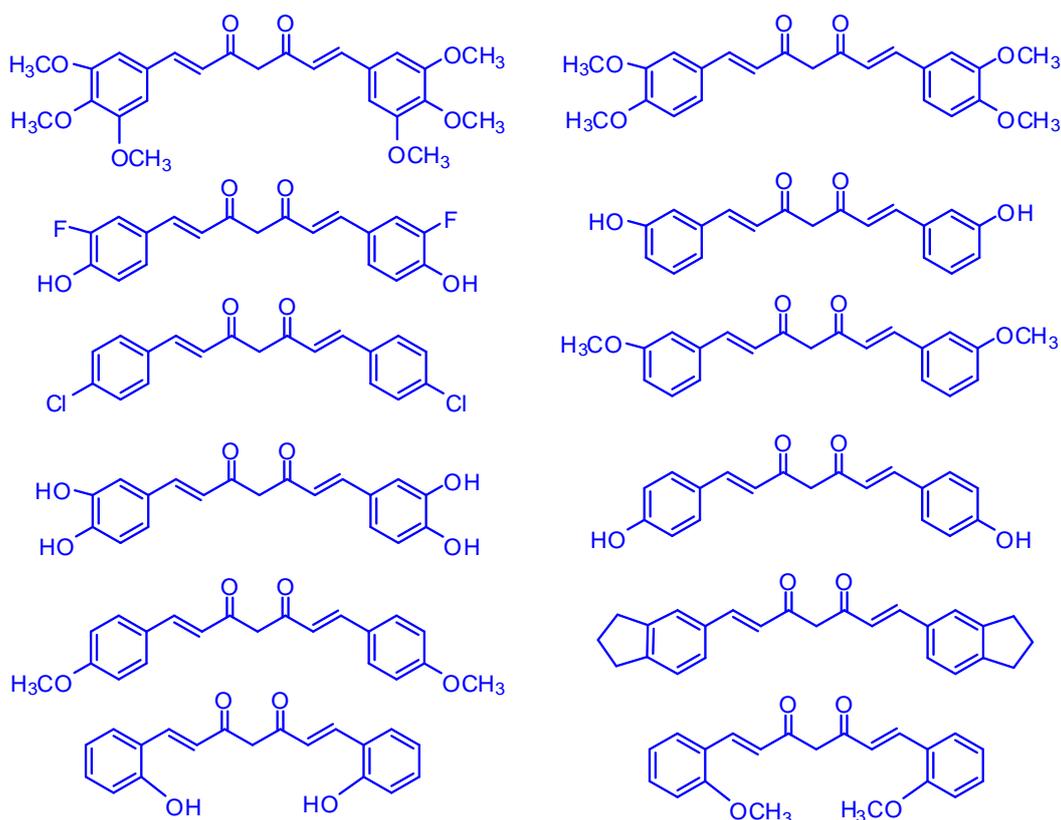


Schéma I-15: Exemples d'analogues de la curcumine synthétisés à partir d'acétylacétone.

L'utilisation des dérivés d'acétylacétone^{82,89,90} portant des substituants sur le motif (-COCRR'CO-) a conduit aux analogues présentés dans le schéma I-16.

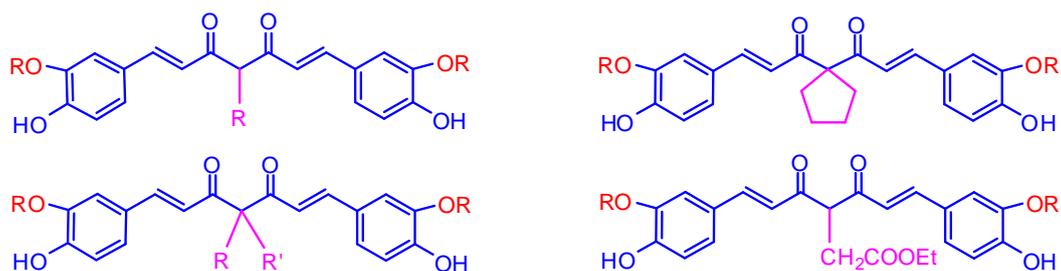


Schéma I-16: Exemples d'analogues de la curcumine synthétisés à partir des dérivés d'acétylacétone.

⁸⁹ Chen, W. F. ; Deng, S. L. ; Zhou, B. ; Yang, L. ; Liu, Z. L. Curcumin and its analogues as potent inhibitors of low density lipoprotein oxidation: H-atom abstraction from the phenolic groups and possible involvement of the 4-hydroxy-3-methoxyphenyl groups. *Free Radic Biol Med.* **2006**, *40*, 526–35.

⁹⁰ Hahm, E. R. ; Cheon, G. ; Lee, J. ; Kim, B. ; Park C. ; Yang, C. H. New and known symmetrical curcumin derivatives inhibit the formation of Fos-Jun-DNA complex. *Cancer Lett.* **2002**, *184*, 89–96.

Une autre approche^{82,91,92} de synthèse des dérivés de la curcumine implique l'utilisation de dicétones autres que les dérivés d'acétylacétone. Par exemple, l'utilisation de 2-acétylcycloalcanones a donné des analogues de la curcumine présentés dans le schéma I-17.

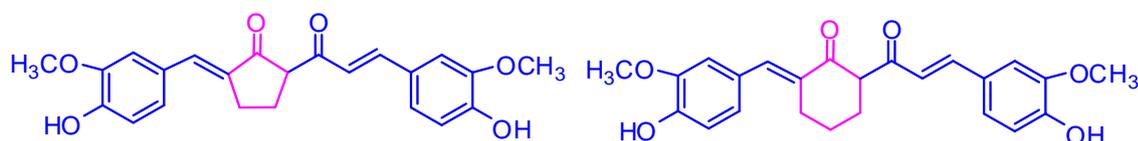


Schéma I-17: Exemples d'analogues de la curcumine synthétisé à partir de 2-acétylcycloalcanones.

1.9. Relation structure-activité (RSA)

Le comportement *in vivo* d'un composé dépend principalement de sa structure, et de sa stabilité à pH physiologique. De cet effet, la structure chimique de la curcumine joue un rôle essentiel dans ses activités biologiques et dans sa biodisponibilité.

L'activité biologique des molécules est mesurée habituellement au moyen d'essais afin d'établir le niveau d'inhibition d'une transduction de signal ou d'une voie métabolique particulière. Les produits chimiques peuvent être biologiquement actifs par leur toxicité. Le concept de relation structure – activité (RSA) désigne la relation existant entre la structure chimique et l'activité pharmacologique pour une série de composés.

En comparant plusieurs analogues de la curcumine⁸, il a été démontré que :

- ✚ Les analogues phénoliques sont plus actifs que les analogues non phénoliques.
- ✚ L'activité antioxydante la plus forte a été obtenue lorsque le groupe phénolique est bloqué stériquement par l'introduction de deux groupes méthyle en position ortho.
- ✚ Le groupement phénolique est essentiel pour l'activité « piègeur de radicaux libres », et la présence du groupement méthoxyle augmente encore l'activité. La curcumine

⁹¹ Youssef, D. ; Nichols, C. E. ; Cameron, T. S. ; Balzarini, J. ; De Clercq, E. ; Jha, A. Design, synthesis, and cytostatic activity of novel cyclic curcumin analogues. *Bioorg Med Chem Lett.* **2007**, *17*, 5624–9.

⁹² Youssef, K. M. ; El-Sherbeny, M. A. ; El-Shafie, F. S. ; Farag, H. A. ; Al-Deeb, O. A. ; Awadalla, S. A. Synthesis of curcumin analogues as potential antioxidant, cancer chemopreventive agents. *Arch Pharm (Weinheim).* **2004**, *337*, 42–54.

montre à la fois des effets anti- et pro- oxydants. Ces effets sont déterminés par les mêmes parties structurales des **curcuminoïdes**.

- ✚ La présence de groupes hydroxyles en position ortho sur le cycle aromatique et la fonction β - dicétone sont nécessaires pour induire les enzymes de détoxification de phase 2.
- ✚ La **curcumine** est un inhibiteur non compétitif des Δ^5 -désaturase et Δ^6 -désaturase chez le rat. Seulement la moitié de la structure est nécessaire pour l'inhibition des désaturases. Un groupement 3-hydroxyle du cycle aromatique est essentiel pour l'inhibition et un groupe carboxyle libre de l'autre côté du cycle aromatique interfère avec l'effet inhibiteur.
- ✚ La présence de la fonction dicétone dans la molécule de la **curcumine** semble être essentielle pour sa capacité à inhiber la prolifération des cellules tumorales mammaires humaines.
- ✚ Les analogues de la **curcumine** avec une fonction ènone et diènone possèdent des propriétés anti-angiogèniques puissantes *in vitro*.⁶
- ✚ Les tétrahydrocurcuminoïdes sont des dérivés hydrogénés des **curcuminoïdes**, ils sont connus comme composés anti oxydants plus efficaces que leurs analogues non hydrogénés.
- ✚ La **curcumine** montre une activité anti-VIH importante. Les groupements **hydroxyles** sur les cycles phényliques sont essentiels pour l'activité anti-VIH inhibitrice. Le remplacement d'un ou deux groupements **méthoxyles** par des groupements **hydroxyles** augmente l'activité anti-VIH⁹³.
- ✚ Des analogues de la curcumine portant différents substituants en position *para* du groupement phényle ont été synthétisés (**Schéma I-18**). Leur activité cytotoxique contre six lignées de cellules tumorales a été testée. Les résultats indiquent que les analogues **2**, **3** et **4** ont une cytotoxicité plus puissante que la curcumine contre CT26. Cette étude a montré que l'introduction des substituants en position *para* du groupement phényle peut-être une option intéressante pour la modification structurale de la curcumine avec une meilleure activité antitumorale⁹⁴.

⁹³ Itokawa, H. ; Shi, Q. ; Akiyama, T. ; Morris-Natschke, S. ; Lee, K. H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*. **2008**, 3, 11.

⁹⁴ Zhang, Q. ; Fu, Y. ; Wang, H. W. ; Gong, T. ; Qin, Y. ; Zhang, Z. R. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 281-285.

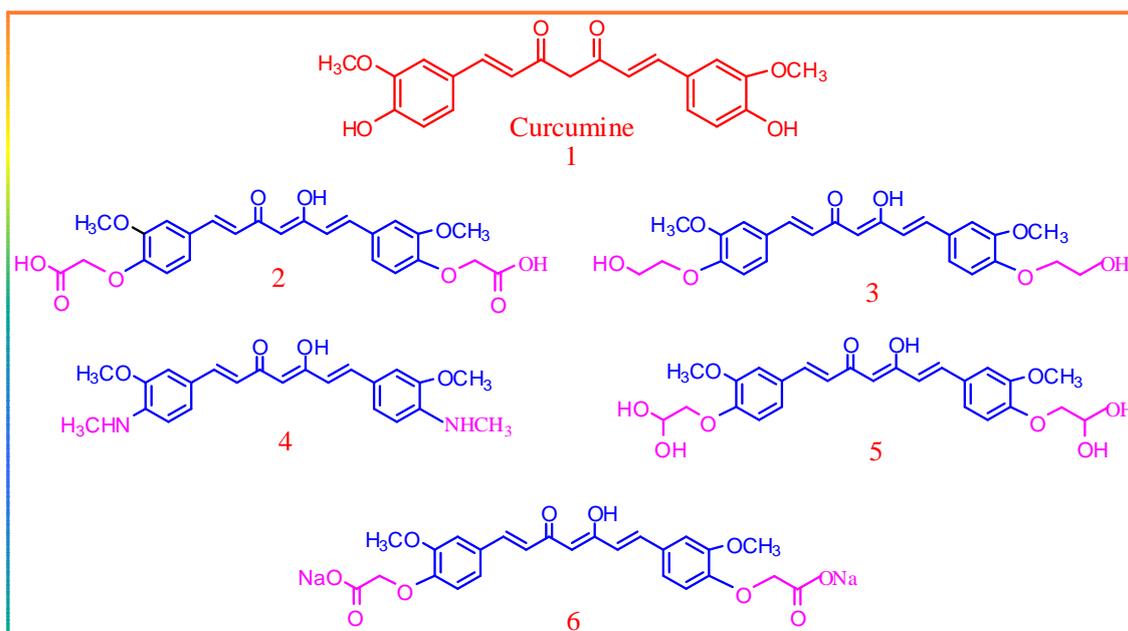


Schéma I-18: Analogues de la curcumine avec des substituants en position 4 du groupement phényle.

Plusieurs chélates métalliques dérivés de la curcumine ont montré certaines activités biologiques supérieures à celle de la curcumine libre. Par exemple, des complexes du cuivre pour une action antitumorale, du bore pour une activité antiprotéase du VIH-1 et 2 ou du vanadium pour des propriétés antirhumatismales⁹⁵. Les deux complexes A et B, présentés dans le schéma I-19 ont montré une meilleure activité antiprotéase par rapport à la curcumine. Le complexe A inhibe les VIH-1 et 2 avec CI_{50} de 32 ; 70 μM respectivement, pour le composé B, les CI_{50} sont de 6 ; 5,5 μM respectivement contre VIH-1 et 2, sachant que la curcumine n'a montré qu'une activité modérée avec CI_{50} de 100 ; 250 μM pour VIH-1 et 2 respectivement⁹⁵.

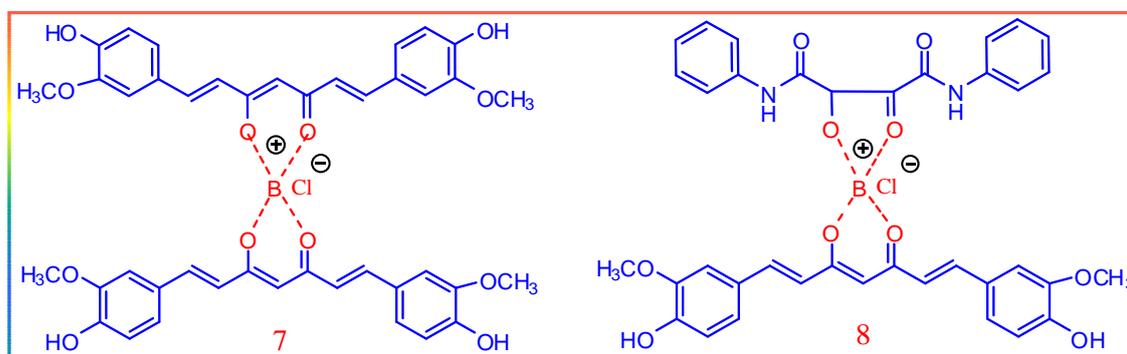


Schéma I-19: Exemple de complexes analogues de la curcumine

⁹⁵ Sui, Z. ; Salto, R. ; Li, J. ; Craik, C. ; Ortiz de Montellano, P. R. ; *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *1*, 415-422.

I.10. Conclusion

La curcumine, un constituant important du rhizome de *Curcuma longa* L., possède des propriétés biologiques polyvalentes, qui sont mises en évidence de la recherche approfondie au cours du dernier demi-siècle. Le problème qui limite l'utilisation de la curcumine comme drogue naturel, sans effets secondaires remarquables, est sa faible biodisponibilité. Un nombre important d'analogues structuraux de la curcumine naturels ou synthétiques a été beaucoup exploré afin de découvrir de nouveaux composés avec un profil de sécurité similaire, mais une activité accrue et une meilleure biodisponibilité. Malgré le nombre énorme de publications concernant la synthèse des analogues de la curcumine, la recherche dans ce domaine très vaste reste encore à explorer.

De notre part nous nous sommes intéressés à la synthèse de deux familles de composés analogues structuraux de la curcumine, la première famille concernant les cétones α,β -insaturées (analogues monocarbonyles), cette famille de composé sera décrite dans le deuxième chapitre. La deuxième famille sur les 2-pyrazolines (analogues hétérocycliques) qui sera étudiée dans le troisième chapitre.

Références bibliographiques du chapitre I

- 1- Vaquier, L. A. R. Intérêt d'un nouveau nutriment à visée anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval - Aspects bibliographiques et étude clinique. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Ecole Nationale Veterinaire D'Alfort. **2010**.
- 2- Delaveau, P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel. **1987**, p.130-136.
- 3- Kuo-Hsiung, L.; Susan, L.; Morris, N.; Xiaoming, Y.; Rong, H.; Ting, Z.; Shou, F.; Qian, S.; Hideji, I. *Chinese Medicine*. **2012**, 2, 84-95.
- 4- Itokawa, H. ; Shi, Q. ; Akiyama, T. ; Morris-Natschke, S. ; Lee, K.H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*. **2008**, 3, 11.
- 5- Araujo, C.C. ; Leon, L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **2001**, 96, 723-28.
- 6- Aggarwal, B. B. ; Takada, Y. ; Oommen, O. V. From chemoprevention to chemotherapy: common targets and common goals. *Expert Opin Investig Drugs*. **2004**, 13, 1327-1338.
- 7- Hishikawa, N. *Ayu*. **2012**, 33, 499-504.
- 8- Christelle, H. Thèse de Doctorat. Le curcuma, de l'épice au médicament. Faculté de pharmacie. Université Henri Poincaré- Nancy 1. **2010**.
- 9- Defranco, A.L. ; Robertson, M. ; Locksley, M. Immunité: La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Bruxelles : De Boeck, **2009**. P 400.
- 10- Mandal, V.; Mohan, Y. ; Hemalatha, S. Microwave assisted extraction of curcumin by sample-solvent dual heating mechanism using Taguchi L₉ orthogonal design. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. **2008**, 46, 322- 327.
- 11- Anderson, A.M. ; Mitchell, M.S. ; Mohan, R.S. Isolation of Curcumin from Turmeric. *J. Chem. Educ*. **2000**, 77, 359.
- 12- Zakaria, C. A. Études chimiques et biologiques d'*Aframomum sceptrum* (Zingiberaceae) et de la Curcumine. Thèse de Doctorat. Université de Paris Sud. **2012**.
- 13- Yang, F. ; Lim, G. P.; Begum, A. N. ; Ubeda, O. J. ; Simmons, M. R. ; Ambegaokar, S. S.; Chen, P. ; Kayed, R.; Glabe, C.G. ; Frautschy, S. A. ; Cole, G. M. *J. Biol. Chem*. **2005**, 280, 5892–5901.
- 14- Borsari, M. ; Ferrari, E. ; Grandi, R. ; Saladini, M. *Inorg. Chim. Acta*. **2002**, 328, 61–68.

- 15- Dietze, F. ; Arrieta, A. F. ; Zimmer, U. *Pharmazie*. **1997**, 52, 302–306.
- 16- Arrieta, A.; Dietze, F.; Mann, G.; Beyer, L.; Hartung, J. *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 111–118.
- 17- Kurien, B. T. ; Singh, A.; Matsumoto, H. ; Scofield, R. H. *Assay Drug. Dev. Technol.* **2007**, 5, 567–576.
- 18- Goel, A. ; Kunnumakkara, A. B. ; Aggarwal, B. B. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 75, 787–809.
- 19- Tonnesen, H. H. ; Karlsen, J. ; Lebensm, Z. *Unters. Forsch.* **1985**, 180, 402–404.
- 20- Balasubramanian, K. *Indian. J. Chem.* **1991**, 30, 61–65.
- 21- Ravindran, P. N. ; Nirmal, B. K. ; Sivaraman, K. Medicinal and Aromatic Plants– Industrial Profiles: Turmeric: The Genus Curcuma. *CRC Press*, Washintogton. **2007**, 484.
- 22- Wang, Y. J. ; Pan, M. H. ; Cheng, A. L. ; Lin, L. I. ; Ho, Y. S. ; Hsieh, C. Y. ; Lin J. K. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1997**, 15, 1867–1876.
- 23- Tonnesen, H. H. Karlsen, J. ; Van Henegouwen, G.B. Studies on curcumin and curcuminoids. VIII. Photochemical stability of curcumin. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*. **1986**, 183, 116-122.
- 24- Sundaryono, A. ; Nourmamode, A. ; Gardrat, C. ; Grelier, S. ; Bravic, G. ; Chasseau, D.; Castellan, A. Studies on the photochemistry of 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione, a non phenolic curcuminoid model. *Photo chemical and Photobiological Sciences*. **2003**, 2, 914-920.
- 25- Wahlstrom, B. ; Blennow, G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. **1978**, 43, 86–92.
- 26- Pan, M. H. ; Huang, T. M. ; Lin, J.K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos.* **1999**, 27, 486–94.
- 27- Anne, Reine, Lucie VAQUIER. Thèse de Doctorat vétérinaire. Intérêt d'un nouveau nutriment à visée anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval. Aspects bibliographiques et étude clinique. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. **2010**.
- 28- Sharma, R. A. ; Mclelland, H. R. ; Hill, K. A. Steward, W. P. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* **2001**, 7, 1894–900.

- 29- Garcea, G. ; Berry, D. P. ; Jones, D. J. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2005**, *14*,120–5.
- 30- Cheng, A. L. ; Hsu, C. H. ; Lin, J. K. ; Hsu, M. M. ; Ho, Y. J. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* **2001**, *21*, 2895 – 2900.
- 31- Sharma, R. A. ; Steward, P. ; Gescher, A. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Curcumin. *Adv. Exp.Med. Biol.* **2007**, *595*, 453 – 470.
- 32- Suresh, D. ; Srinivasan, K. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2006**, *84*, 1259–1265.
- 33- Li, L. ; Braitheh, F. S. ; Kurzrock, R. *Cancer.* **2005**, *104*, 1322–1331.
- 34- Kumar, M. ; Ahuja, M. ; Sharma, S. K. *Sci. Pharm.* **2008**, *76*, 761–774.
- 35- Shen, L. ; Ji, H. F. *Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2007**, *67*, 619–623.
- 36- Katsuyama, Y. ; Matsuzawa, M. ; Funa, N. ; Horinouchi, S. *J. Biol.Chem.* **2007**, *282*, 37702–37709.
- 37- Lampe, V. *Ber .dtsh .chem .Ges.* **1918**, *51*, 1347–1355.
- 38- Pavollini, T. ; Gambarin F. ; Grinzato A. M. *Ann. Chim. (Rome).* **1950**, *40*, 280–291.
- 39- Pabon, H. J. J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1964**, *83*, 379–383.
- 40- Krackov, M. K. ; Bellis, H. *Chemical Abstracts.* **1997**, *127*, 174-80.
- 41- Balasubramanian, K. Theoretical calculations on the transition energies on the UV-visible spectra of curcumin pigment in tumeric. *Indian Journal of Chemistry.* **1991**, *30*, 61-65.
- 42- Bong, P. H. Spectral and photophysical behaviours of curcumin and curcuminoids. *Bulletin of the Korean Chemical Society.* **2000**, *21*, 81-86.
- 43- Nurfina, A. N. ; Reksohadiprodjo, M. S. ; Timmerman, H. ; Jenie, U. A. ; Sugiayanto, D. ; Van der Goot, H. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their Anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **1997**, *32*, 321-328.
- 44- Toda, S. ; Miyase, T. ; Arichi, H. ; Tanizawa, H. ; Takino, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1725–1728.
- 45- Nurfina, A. N. ; Reksohadiprodjo, M. S. ; Timmerman, H. ; Jenie, U. A. ; Sugiayanto, H.D. ; Goot H Van Der. *Eur. J.Med. Chem.* **1997**, *32*, 321–328.
- 46- Negi, P.S. ; Jayaprakasha, G. K. ; Jagan Mohan Rao, L. ; Sakariah, K. K. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 4297–4300.

- 47- Cheng, K. K. ; Yeung, C. F. ; Ho, S. W. ; Chow, S. F. ; Chow, A. H. L. ; Baum, L. *Am. Ass. Pharm. Sci.* **2012**, *15*, 324-356.
- 48- Kuttan, R. ; Bhanumathy, P. ; Nirmala, K. ; George, M.C. *Cancer Lett.* **1985**, *129*, 197–202.
- 49- Boztas, A. O. ; O. Karakuzu, A. O. ; Galante, G. ; Ugur, Z. ; Kocabas, F. ; Altuntas, C. Z. ; Ozgur, Y. A. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 2676-2683.
- 50- Jurenka, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern. Med. Rev.* **2009**, *14*, 141 – 153.
- 51- Jayaprakasha, G.K. ; Jagan, M. R. ; Sakariah, K. K. Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Trends Food Sci. Tech.* **2005**, *16*, 533 – 548.
- 52- Chainani-Wu , N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* **2003**, *9*, 161-8.
- 53- Jurenka, J. S. *Altern. Med. Rev.* **2009**, *14*, 141-153.
- 54- Mathy-Hartert, M. ; Jacquemeond-Collet, I. ; Priem, F. ; Sanchez, C. ; Lambert, C. ; Henrotin, Y. *Inflamm. Res.* **2009**, *58*, 899-908.
- 55- Maheshwari, R. K. ; Singh, A. K. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* **2006**, *78*, 2081-2087.
- 56- Menon, V. P. ; Sudheer, A. R. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *595*, 105-125.
- 57- Sandur, S. K. ; Ichikawa, H.; Pandey, M. K. ; Kunnumakkara, A. B. ; Sung, B. ; Sethi, G. *Free Radical Bio.Med.* **2007**, *43*, 568-580.
- 58- Park, E. J. ; Jeon, C. H.; Ko, G. ; Kim, J. ; Sohn, D. H. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 437- 440.
- 59- Perez-Arriaga, L. ; Mendoza-Mangana, M. L. ; Cortes, Z. ; Corona-Rivera, A. ; Bobadilla-Morales, L. ; Troyo-Sanroman, R. *Acta Trop.* **2006**, *98*, 2, 152-61.
- 60- Cui, L. ; Moao, J. *Antimicrob. Agents Ch.* **2007**, *51*, 2, 488-494.
- 61- Chattopadhyay, I. ; Biswas, K. ; Bandyopadhyay, U. ; Banerjee, R. K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr.Sci. India.* **2004**, *87*, 44-53.
- 62- Araujo, C.A.C. ; Leon, L. L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem.I. OswaldoCruz.* **2001**, *96*, 723-728.
- 63- Cikrici, S. ; Mozioglu, E. ; Yilmaz, H. *Rec. Nat. Prod.* **2008**, *2*, 19-24.
- 64- Wessler, S. ; Muenzner, P. ; Meyer, T. F. ; Naumann, M. *Biol. Chem.* **2005**, *386*, 481-90.

- 65- Shrikant, M. ; Kalpana, P. *Ann Indian Acad Neurol.* **2008**, *11*, 13-19.
- 66- Chandra, V. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: The Indo-US study. *Neurology.* **2001**, *57*, 985-989.
- 67- Hishikawa, N. *Ayu.* **2012**, *33*, 499-504.
- 68- Chattopadhyay, I. ; Biswas, K.; Bandyopadhyay, U. ; Banerjee, R. K. *Curr.Sci. India.* **2004**, *87*, 44-53.
- 69- Aggarwal, B. B. ; Sung, B. *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, *30*, 85-94.
- 70- Curcuma longa. *Altern. Med. Rev.* **2002**, *1*, 119-125.
- 71- Soni, K. B. ; Kuttan, R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol.* **1992**, *36*, 273-5.
- 72- Ramirez, B. A. ; Soler, A. ; Carrion-Gutierrez, M. A. An hydroalcoholic extract of Curcuma longa lowers the abnormally high values of human plasma fibrinogen. *Mech Ageing Dev.* **2000**, *114*, 207-10.
- 73- Pavithra, B.H. ; Prakash, N. ; Jayakumar, K. Modification of pharmacokinetics of norfloxacin following oral administration of curcumin in rabbits. *J. Vet. Sci.* **2009**, *10*, 293-297.
- 74- Khemraj, B. ; Jagdeep, G. ; Mihir, K. ; Sanjay, M. *J. RSC Adv.* **2014**, *4*, 13946-78.
- 75- Aggarwal, B. B. ; Bhatt, I. D. ; Ichikawa, H. ; Ahn, K. S. ; Sethi, G. ; Sandur, S. K. *Taylor and Francis Group.* **2006**. 297-368.
- 76- Sharma, O. P. *Biochem Pharmacol.* **1976**, *25*, 1811-2.
- 77- Singletary, K. ; Mac Donald, C. ; Iovinelli, M. ; Fisher, C. ; Wallig, M. *Carcinogenesis.* **1998**, *19*, 1039-43.
- 78- Park, K. K. ; Chun, K. S. ; Lee, J. M. ; Lee, S. S. ; Surh, Y. J. *Cancer Lett.* **1998**, *129*, 139-44.
- 79- Joe, B. ; Rao, U. J. ; Lokesh, B. R. *Mol Cell Biochem.* **1997**, *169*, 125-34.
- 80- Joe, B. ; Lokesh, B. R. *Biochim Biophys Acta.* **1994**, *1224*, 255-63.
- 81- Joe, B. ; Lokesh, B. R. *Lipids.* **1997**, *32*, 1173-80.
- 82- Preetha, A. ; Sherin, T. ; Ajaikumar, B. K. ; Chitra, S. ; Kuzhuvilil, B. H. ; Bokyoung, S. ; Sheeja, T. T. ; Krishna, M. ; Indira, K. P. ; Kallikat, N. R. ; Bharat, B. A. *Biochemical pharmacology.* **2008**, *76*, 1590-1611.
- 83- Mishra, S. ; Kapoor, N. ; Ali, A.M. ; Pardhasaradhi, B.V.V. ; Kumari, A. L. ; Khar, A. *Free Radical Biology and Medicine.* **2005**, *38*, 1353-1360.

- 84- Lin, L. ; Kuo-Hsiung, L. Structure-activity relationships of curcumin and its analogs with different biological activities. *Atta-ur-Rahman*. **2006**. Elsevier.
- 85- Mishra, S. ; Karmodiya, K. ; Surolia, N. ; Surolia, A. Synthesis and exploration of novel curcumin analogues as anti-malarial agents. *Bioorg Med Chem*. **2008**, *16*, 2894–902.
- 86- Selvam, C. ; Jachak, S. M. ; Thilagavathi, R. ; Chakraborti, A. K. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett*. **2005**, *15*, 1793–7.
- 87- Shim, J. S. ; Kim, D. H. ; Jung, H. J. ; Kim, J. H. ; Lim, D. ; Lee, S. K. Hydrazinocurcumin, a novel synthetic curcumin derivative, is a potent inhibitor of endothelial cell proliferation. *Bioorg Med Chem*. **2002**, *10*, 2987–92.
- 88- Shim, J. S. ; Lee, J. ; Park, H. J. ; Park, S. J. ; Kwon, H. J. A new curcumin derivative, HBC, interferes with the cell cycle progression of colon cancer cells via antagonization of the Ca²⁺/calmodulin function. *Chem Biol*. **2004**, *11*, 1455–63.
- 89- Chen, W. F. ; Deng, S. L. ; Zhou, B. ; Yang, L. ; Liu, Z. L. Curcumin and its analogues as potent inhibitors of low density lipoprotein oxidation: H-atom abstraction from the phenolic groups and possible involvement of the 4-hydroxy-3-methoxyphenyl groups. *Free Radic Biol Med*. **2006**, *40*, 526–35.
- 90- Hahm, E. R. ; Cheon, G. ; Lee, J. ; Kim, B. ; Park C. ; Yang, C. H. New and known symmetrical curcumin derivatives inhibit the formation of Fos-Jun-DNA complex. *Cancer Lett*. **2002**, *184*, 89–96.
- 91- Youssef, D. ; Nichols, C. E. ; Cameron, T. S. ; Balzarini, J. ; De Clercq, E. ; Jha, A. Design, synthesis, and cytostatic activity of novel cyclic curcumin analogues. *Bioorg Med Chem Lett*. **2007**, *17*, 5624–9.
- 92- Youssef, K. M. ; El-Sherbeny, M. A. ; El-Shafie, F. S. ; Farag, H. A. ; Al-Deeb, O. A. ; Awadalla, S. A. Synthesis of curcumin analogues as potential antioxidant, cancer chemopreventive agents. *Arch Pharm (Weinheim)*. **2004**, *337*, 42–54.
- 93- Itokawa, H. ; Shi, Q. ; Akiyama, T. ; Morris-Natschke, S. ; Lee, K. H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*. **2008**, *3*, 11.
- 94- Zhang, Q. ; Fu, Y. ; Wang, H. W. ; Gong, T. ; Qin, Y. ; Zhang, Z. R. *Chin. Chem. Lett*. **2008**, *19*, 281-285.

Chapitre II

*Synthèse des cétones α,β -
insaturées*

II.1. Rappel bibliographique sur les cétones α,β -insaturées

II.1.1. Introduction

Les cétones α,β -insaturées possèdent la structure présentée dans le schéma II.1. L'hybridation de chaque atome de carbone est de type sp^2 , ce qui donne la forme plane à la structure du composé.



Schéma II-1: Structure des cétones α,β -insaturées.

L'enchaînement de ces deux liaisons π conduit à plusieurs présentations possibles ou plusieurs formes limites (formes de résonance). Avec deux sites déficitaires en électrons, en C-2 et C-4, et un site de densité électronique importante sur l'oxygène.

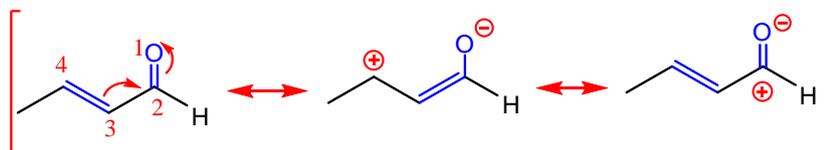


Schéma II-2: Formes limites de l'énone α, β -insaturée.

Les cétones α,β -insaturées sont en général obtenues par voie synthétique ou par extraction à partir des plantes, présentent une large application biologique et médicinale¹.

Elles sont utiles pour l'élaboration de nombreux produits ayant une importance commerciale dans l'industrie chimique, y compris des solvants, des intermédiaires pour la synthèse des médicaments, des arômes, des parfums et d'autres intermédiaires chimiques spécifiques.

¹ Lawrence, N. J.; Grown. A. T. *Planta Medica*. **1995**, 61, 4, 372-373.

Les cétones α,β -insaturées assurent des activités intéressantes contre plusieurs maladies^{2,3}, comme le cancer, le paludisme, le rhumatisme, le diabète, ...etc.

II.1.2. Types de cétones α,β -insaturées

II.1.2.1. Les chalcones

Les chalcones constituent une classe importante des cétones α,β -insaturées. La structure la plus simple est celle de la chalcone, qui est une énone α,β -insaturée aromatique appartenant à la famille des flavonoïdes (Schéma II-3), des substances très répandues dans le règne végétal qui ont un rôle biologique important⁴.

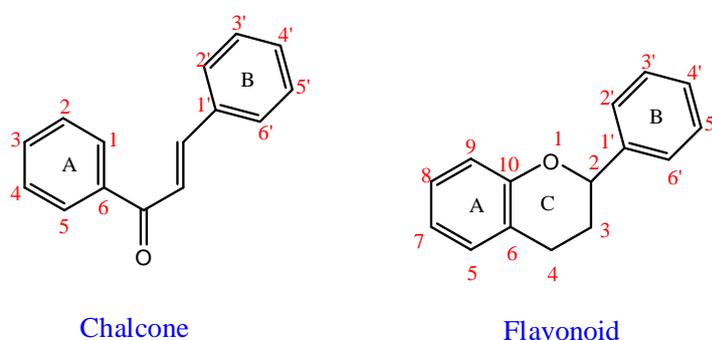


Schéma II-3: Squelette de base de chalcone et de flavonoïde

Les chalcones ont des propriétés : antibactérienne, fongicide, anti-inflammatoire et antitumorale. Il a été montré que certaines chalcones avaient la possibilité de bloquer des canaux membranaires potassiques. Les auteurs ont souligné également l'importance des chalcones comme intermédiaires pour la synthèse de composés hétérocycliques pharmacologiquement intéressantes^{5,6} tel que les pyrazolines.

On trouve la structure de chalcone dans de nombreuses molécules naturelles, ou synthétiques biologiquement actives, tel que :

² Ducki, S.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; Liu, C.Y.; McGown, A. T. ; Zhang, X. H. *Planta Medica*. **1996**, 62, 185-186.

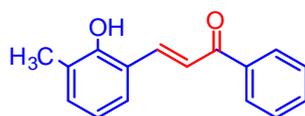
³ Rongshi, L. ; George, L. ; Fred E. C. T. ; Jose N. ; Xiaowu, C. ; Baoqing, G.T. ; Jose N. Dominguez *J. Med.Chem.* **1995**, 38, 26, 5031-5037.

⁴ Yarishkin, O.V. ; Ryu, H.W. ; Park, J.Y. ; Yang, M.S. ; Hong, S.G. ; Park, K.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 137-140.

⁵ Ahmed, K. *ChemMedChem*. **2010**, 5, 1937-1947.

⁶ Neha, N.; Deepali, J.; Yogesh, A.; Mitul, P.; Vilasrao, K. *IA J P R*. **2013**, 3, 9, 7493-7505.

La méthylhydroxychalcone présente dans la cannelle a été considérée comme un mimétique de l'insuline, capable d'améliorer la réponse à l'insuline chez les diabétiques⁴.



Méthylhydroxychalcone

Les chalcones à noyau quinoléique sont très efficaces contre la malaria⁷ (Tableau II-1).

Tableau II-1: Les chalcones quinoléiques contre la malaria.

Molécule	R ₁	R ₂	R ₃
	H	CH ₃ O	CH ₃ O
	CH ₃ O	H	CH ₃ O
	F	H	F

Certains dérivés chalconiques traitent les ulcères gastro-intestinaux⁸. D'autres sont utilisés comme antibactériens.

Tamotsu et ses collaborateurs⁹ sont parvenus à extraire un dérivé naturel de chalcone à partir des racines d'une plante *Glycyrrhiza Echinata* L ou la réglisse, nommée licochalcone A, qui est utilisé en tant qu'antibiotique.

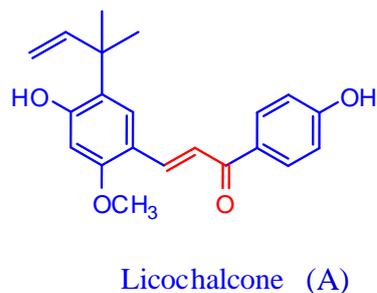
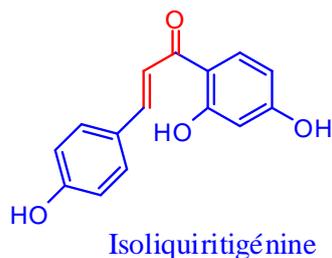
De la même plante (la réglisse), il a été isolé la chalcone isoliquiritigénine¹⁰. Elle est actuellement testée comme traitement contre le cancer, ainsi que pour lutter contre la dépendance à la cocaïne. C'est un composé activateur de sirtuine (protéine enzymatique humaine, intervient dans différents processus: inflammation, restriction énergétique, ...etc.

⁷ Eggleston, M. ; Park, S.Y. *Infection control*. **1987**, 8, 119-125.

⁸ Merlin, J. C. ; Dangles, O. *Phytochemistry*. **1992**, 14, 875-884.

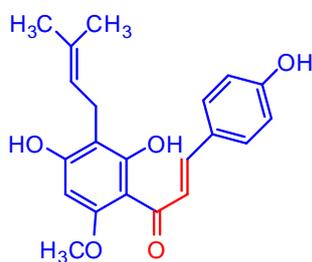
⁹ Tamotsu, S. ; Shoji, S. ; Ushio, S. ; Tsutomu, F. ; Shin-ichi, A. *Tetrahydron Lett*. **1975**, 16, 4463-4466.

¹⁰ Kim, Y. W. *Chemico-Biological Interactions*. **2006**, 161, 125-138.



Le xanthohumol¹¹ est un polyphénol de la famille des chalcones. Il a été isolé pour la première fois en **1913** à partir des cônes du houblon. Il dispose d'une gamme de propriétés biologiques ayant une utilité thérapeutique potentielle.

Des études scientifiques¹² ont prouvé que le xanthohumol a des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Il a en effet été prouvé que le xanthohumol stimule la synthèse de collagène et d'élastine, et participe ainsi au retardement du vieillissement de la peau, et à la cicatrisation cutanée. De plus, le xanthohumol aide à lutter contre l'obésité.



Xanthohumol

¹¹ Li, J. ; Lim, S. S. ; Lee, J. Y. ; Kim, J. K. ; Kang, S. W.; Kim, J. L. ; Kang, Y. H. *J Nutr Biochem.* **2012**, 23, 320-31.

¹² Kirkwood, J.S. ; Legette, L.L. ; Miranda, C.L. ; Jiang, Y. ; Stevens, J.F. *J. Biol. Chem.* **2013**, 288, 26, 19000-13.

II.1.2.2. Les cyclopenténones

Les prostaglandines (PG) sont des substances dérivées d'acides gras insaturés ayant une structure possédant un noyau cyclopenténone¹³ (Schéma II-4).

Depuis plusieurs années, les prostaglandines (PG) ont attiré une attention considérable puisqu'elles jouent un rôle important dans le corps humain, contrôlant une grande variété de réponses physiologiques.

Le groupement carbonyle α,β -insaturé joue clairement un rôle fondamentale dans l'action biologique des PG cyclopenténones puisque d'autres PG, ne possédant pas cette fonctionnalité, n'ont pas un champ d'activité biologique comparable. Cela a été confirmé par l'étude des modèles, où les cyclopent-2-énones ont montré une activité biologique significative tandis que les structures de type cyclopentanone ou cyclopentène se sont montrées inefficaces.

La PG cyclopenténone **9** et son ester méthylique **10** (Schéma II-4) montrent une bonne activité anti-tumorale. Il apparaît que l'insaturation Δ^7 est essentielle pour leur bonne activité antinéoplasique, ce qui apporterait de nouvelles opportunités pour la chimiothérapie, tandis que la présence de la fonction hydroxyle en C-15 ainsi que sa stéréochimie n'affecte pas cette activité. L'ester de méthyle de PG cyclopenténones **10** est actif *in vivo* contre les tumeurs résistantes au *cis*-platine^{13,14}

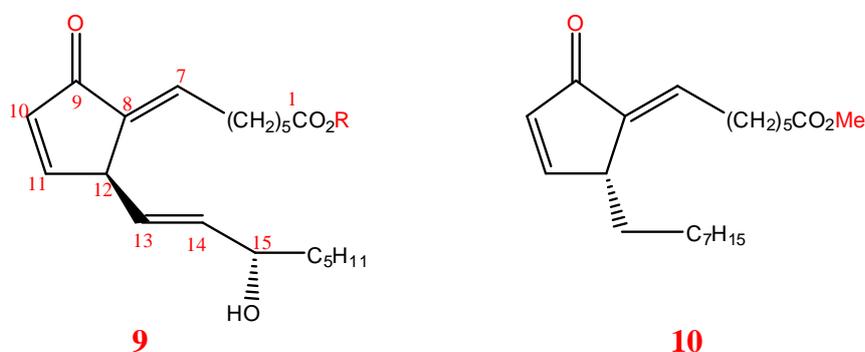
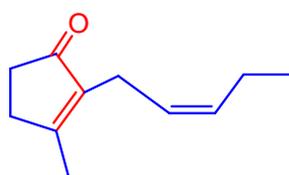


Schéma II-4: Les PG cyclopenténones à activité anti-tumorale.

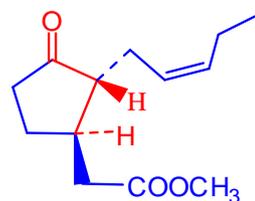
¹³ Fukushima, M. ; Takeuchi, Y. ; Kishimoto, S. ; Yamashita, S. ; Uetsuki, K. ; Shirakawa, S. ; Suzuki, M. ; Furuta, K. ; Noyori, R. ; Sasaki, H. ; Kikuchi, Y. ; Kita, T. ; Yamori, T. ; Sawada, I. ; Kojima, M. ; Hazato, A. ; Kurozumi, S. ; Fukushima, M. *Anticancer, Drugs*. **2001**, *12*, 221.

¹⁴ Fukushima, S. ; Kishimoto, S. ; Takeuchi, Y. ; Fukushima, M. *Adv Drug Deliv Rev*, **2000**, *45*, 65-75.

La jasmone¹⁵ est une énone contenant un cycle pentagonal et une chaîne latérale de stéréochimie Z. On la trouve à l'état naturel dans le jasmin. Elle est utilisée en parfumerie sous forme de jasmonate de méthyle.



Jasmone



Jasmonate de méthyle

II.1.2.3. Autres cétones α,β -insaturées importantes

La carvone¹⁶ (Schéma II-5) est une cétone conjuguée appartient à la famille des terpènes. Elle a été employée depuis des milliers d'années dans l'alimentation, en raison de son arôme de cumin, d'aneth et de menthe verte. La carvone possède un carbone asymétrique, elle existe donc sous deux formes énantiomères :

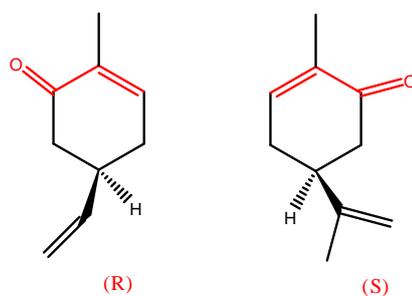


Schéma II-5: La carvone sous deux formes énantiomères.

La R-carvone (L-carvone) (lévogyre) est présente en grande quantité dans les essences de menthe verte. La S-carvone (D-carvone) (dextrogyre) est le constituant majeur des essences extraites d'aneth et des graines de carvi. On la trouve également dans les essences

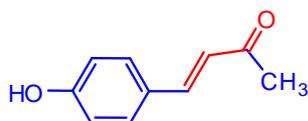
¹⁵ Elke, D. ; Patrick, B.; Wouter, H.; Benjamin, v. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3498-3508.

¹⁶ Vollhardt, P. ; Neil. ; S. *Organic Chemistry*, 5th ed. New York: Freeman, **2007**. 173.

issues des peaux d'oranges. En agriculture la S-carvone est utilisée aux Pays-Bas pour empêcher la germination précoce des pommes de terre.

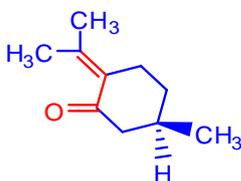
Les deux molécules possèdent une odeur différente alors que leur composition chimique est rigoureusement la même. Ceci confirme le fait que les récepteurs olfactifs de l'homme sont sensibles à la chiralité des molécules.

Le 4-(4'-hydroxyphényl) but-3-ène-2-one s'est avéré efficace contre le cancer. Ce composé a été isolé à partir des plantes médicinales et fut utilisé en médecine traditionnelle chinoise¹⁷.



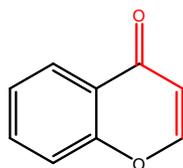
4-(4'-hydroxyphényl) but-3-ène-2-one

Un autre exemple sur les cétones α,β -insaturées naturelles concerne la pulégone (5R)-2-isopropylidène-5-méthylcyclohexanone (de lapin pulex : puce). Ce composé possède des propriétés d'éloigner les insectes¹⁵.



Pulégone

La chromone¹⁸ est très efficace contre les symptômes liés aux maladies du cerveau. Elle est employée dans le traitement des maladies chroniques telles que les troubles neurologiques.

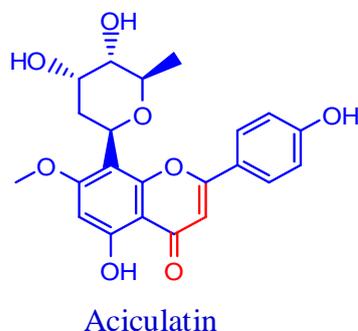


La chromone

¹⁷ Ducki, S.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; Zhang, X.; Gowen. A. T. MG. *Planta Medica*. **1995**, *45*, 143-151.

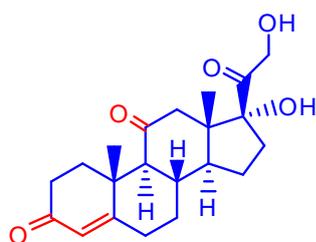
¹⁸ Shahriar, K. ; Robin J. M. *Molecules*. **2012**, *17*, 191-206.

Aciculatin¹⁹, est un produit naturel isolé à partir de l'espèce *Chrysopogon Aciculatis* qui inhibe la prolifération des cellules KB par sa liaison avec l'acide nucléique ADN. Il a été utilisé pour traiter la fièvre et le rhume en médecine traditionnelle chinoise depuis des siècles.

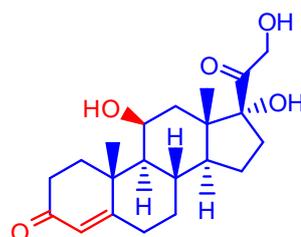


Les composés de types stéroïdes contenant le système conjugué énone sont appelés **corticostéroïdes** qui sont très utilisés en thérapie médicale.

Lors des deux années (**1936-1937**), deux stéroïdes intéressants ont été découverts. Il s'agit de **la cortisone** et l'**hydroxycortisone**, qui n'ont été utilisés que dix ans plus tard suite à des difficultés que posait la recherche des techniques de préparation industrielles²⁰.



Cortisone



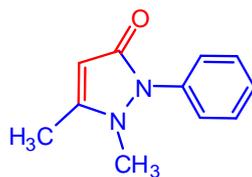
Hydroxycortisone

Ces deux molécules présentent une grande importance physiologique quant à leurs systèmes métaboliques, tissulaires, hématologique et endocriniens. Leurs utilisations thérapeutiques sont diverses, notamment, dans les maladies du collagène, le rhumatisme, la polyarthrite, aussi que dans les maladies allergiques comme : l'asthme, le rhume des foies, les dermatoses réactionnelles et certains eczémas²⁰,...etc.

¹⁹ Carte, B. K. ; Carr, S. ; Debrosse, C. ; Hemling, M. E. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 1815-22.

²⁰ Dorvault, F. L'officine, 21^{ème} Edition. **1982**, 87-92.

Le composé **diméthylphénylpyrazoline** est utilisé comme médicament antipyrétique sous le nom d'antipyrine.



Diméthylphénylpyrazoline

II.1.3. Relation structure-activité (RSA)

La cétone α, β -insaturée est l'analogue monocarbyle de **la curcumine** (Schéma II-6). L'activité biologique de ces composés dépend de la quantité de matière utilisée, et elle diffère selon leurs structures, leurs substitutions ainsi que leurs stéréo-isoméries.

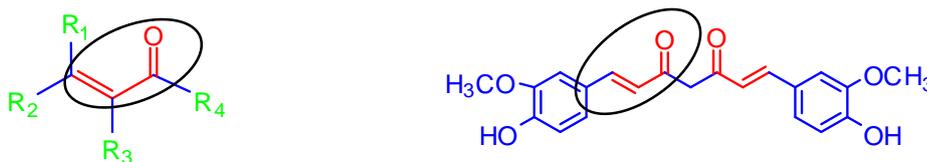
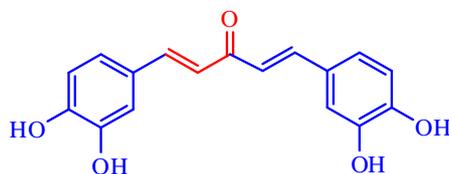


Schéma II-6: Cétone α, β -insaturée analogue monocarbyle de **la curcumine**.

Le composé de type **dibenzylidèneacétone** possédant la structure ci-dessous, est l'analogue monocarbyle de **la curcumine**, s'est révélé plus actif *in-vitro* que **la curcumine** elle-même pour son action inhibitrice des α -glucosidases, Avec $IC_{50} = 1,6 \mu\text{M}$ et $IC_{50} = 37,2 \mu\text{M}$ respectivement.



Sachons que ces enzymes membranaires localisées dans l'intestin grêle, en partie, sont les responsables de la digestion des sucres. Il a été démontré que ces enzymes jouent un rôle dans la diffusion dans l'organisme du virus du VIH et que des inhibiteurs de ces enzymes

inflammatoire. En revanche, cet effet n'est pas retrouvé dans les composés **14** et **16** diméthylés, ayant tous les deux une activité comparable²³.

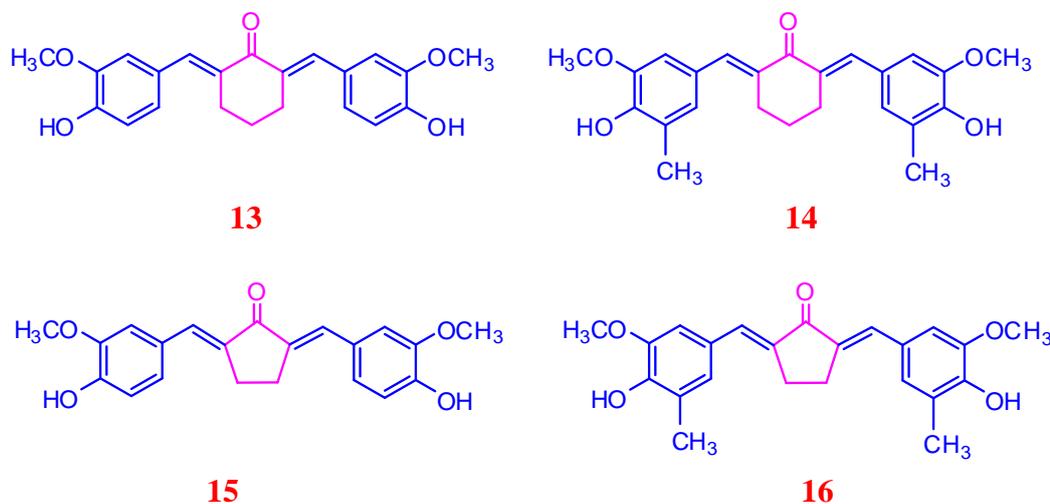


Schéma II-8: Analogues de cyclovalone plus puissants que la curcumine

L'étude bibliographique réalisée par Preetha Anand et ses collaborateurs²⁴ (Schéma II-9), a montré que :

- La substitution phénolique sur les structures des analogues de la curcumine **1** est importante pour l'activité antioxydante.
- Cette activité est beaucoup améliorée par un substituant alkoxy en position ortho.

²³ Itokawa, H. ; Shi, Q. ; Akiyama, T. ; Morris-Natschke, S.L. ; Lee, K.H. *Chinese Medicine*. **2008**, 3,11.

²⁴ Anand, P. ; Thomas, S.G. ; Kunnumakkara, A.B. ; Sundaram, C. ; Harikumar, K. *Biochemical pharmacology* **2008**, 76, 1590-1611.

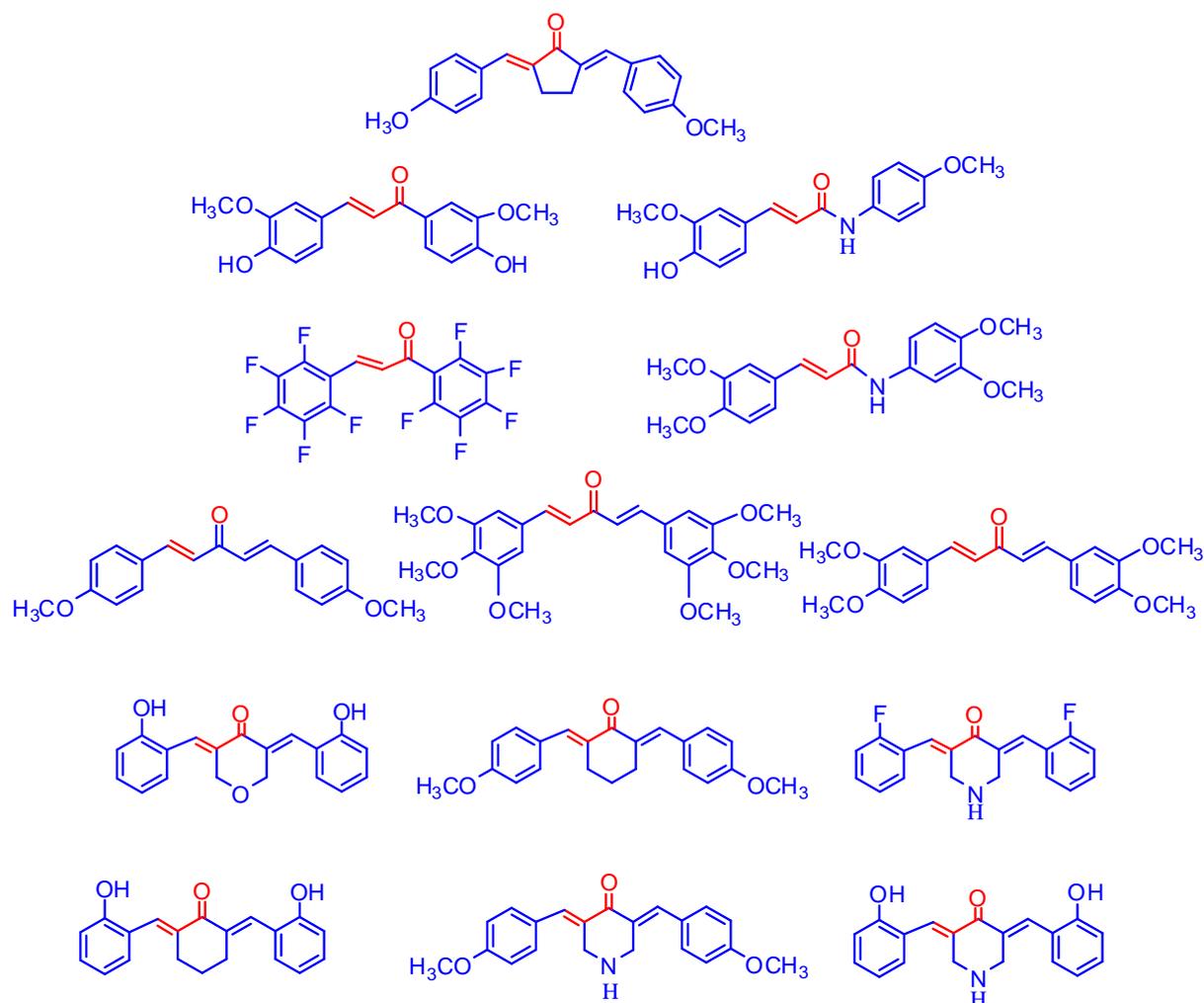


Schéma II-9: Quelques dérivés monocarbonyles de curcumine.

II.1.4. Méthodes de synthèse des cétones α,β -insaturées

La littérature rapporte plusieurs méthodes de synthèse des cétones α,β -insaturées. Ces méthodes peuvent être divisées en deux catégories. La première englobe les réactions de condensations réalisées par chauffage conventionnel. La seconde concerne la synthèse sous irradiation micro-ondes.

II.1.4.1. Synthèses par chauffage conventionnel.

II.1.4.1.1. Condensation de Claisen-Schmidt

La réaction de Claisen-Schmidt^{25,26}, est une réaction de condensation entre une cétone énolisable et un composé carbonyle non énolisable (exemple : aldéhyde aromatique) en présence d'une base ou d'un acide pour former une cétone α, β -insaturée avec une forte chimiosélectivité. Cette réaction a été appliquée à la préparation des chalcones, flavanones et d'autres composés biologiquement actifs.

Ces réactions sont nommées d'après Rainer Ludwig Claisen et JG Schmidt²⁶, qui ont publié indépendamment sur ce sujet en 1880 et 1881, un exemple de synthèse de dibenzylidèneacétone (Schéma II-10).

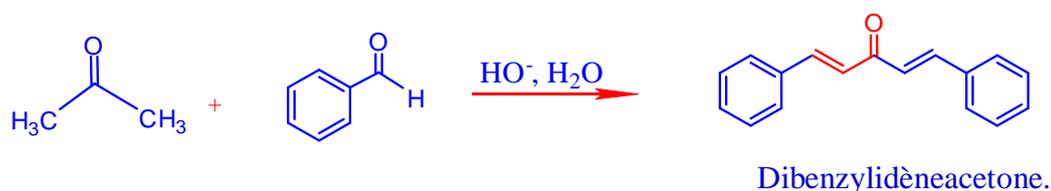


Schéma II-10 : Synthèse de dibenzylidèneacétone.

Balkrishna Tiwari et ces collaborateurs²⁷ ont réalisé la synthèse d'une série des chalcones (Schéma II-11) par la réaction de Claisen-Schmidt en condensant les dérivés de l'acétophénone avec les aldéhydes aromatiques en présence d'une solution aqueuse de l'hydroxyde de potassium et l'éthanol à température ambiante.

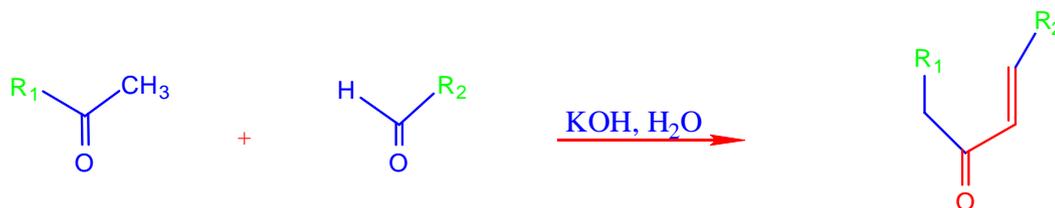


Schéma II-11 : Les chalcones synthétisées par Balkrishna Tiwari et ces collaborateurs

²⁵ Claisen, L.; Claparède, A. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1880**, *14*, 2460–2468.

²⁶ Schmidt, J. G. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1881**, *14*, 1459–1461.

²⁷ Tiwari, B.; Pratapwar, A.S.; Tapas, A.R.; Butle, S.R.; Vatkar, B.S. *Int.J. ChemTech Res.* **2010**, *2*, 499-503.

Les résultats de cette synthèse sont présentés dans le (Tableau II-2)

Tableau II-2: Les chalcones synthétisées par Balkrishna Tiwari avec leurs rendements.

R ₁	R ₂	Rdt (%)	R ₁	R ₂	Rdt (%)
4-F C ₆ H ₄	3-OH C ₆ H ₄	60.2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	57.5
4-F C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	79.6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3-Cl C ₆ H ₄	57.9
4-F C ₆ H ₄	3-Cl C ₆ H ₄	75.6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-F C ₆ H ₄	51.0
4-F C ₆ H ₄	4-F C ₆ H ₄	66.9	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	47.3
4-F C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	69.7	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3,4-OCH ₃ C ₆ H ₄	50.8
4-F C ₆ H ₄	3,4-OCH ₃ C ₆ H ₄	63.8			

La synthèse d'une série de α,α' -(EE)-bis(benzylidène)-cycloalkanones²⁸ a été réalisée par la réaction des cycloalkanones (cyclopentanones, cyclohexanones et cycloheptanones) avec les aldéhydes aromatiques convenables en utilisant l'éthanol comme solvant et KOH qui joue le rôle d'un catalyseur basique (Schéma II-12).



Schéma II-12: Synthèse de α,α' -(EE)-bis(benzylidène)-cycloalkanones.

Le tableau II-3 regroupe les résultats de cette étude.

Tableau II-3: Les dérivés de α,α' -(EE)-bis(benzylidène)-cycloalcanone avec leurs rendements.

n	R	Rdt (%)	n	R	Rdt (%)
2	Furyl	69	2	H	91
2	4-Br	86	2	4-Cl	85
2	3,4-OCH ₃	92	3	4-Cl	85
2	4-F	85	3	4-OCH ₃	87
2	4-NO ₂	87	3	3,4-OCH ₃	90
3	4-Br	83	1	3,4-OCH ₃	84
2	4-Benzyloxyphenyl	86	2	naphtyl	89
2	3,4,5- OCH ₃	88			

²⁸ Nimisha, S. ; Jyoti, P. ; Amit, Y. ; Vinita, C. ; Shalini, B. ; Anil, N. G. ; Sudhir, K. S. ; Awaneet, K. ; Shukla, P. K. ; Rama, P. T. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 1705-1709.

La condensation de 2-acétyl naphthalène sur les dérivés de benzaldéhyde dans le méthanol dans un bain de glace, a conduit à une série des chalcones²⁹ présentées dans le schéma II-13.



Schéma II-13 : Synthèse des chalcones à partir de 2-acétyl naphthalène.

Tableau II-4: Les chalcones synthétisées à partir de 2-acétyl naphthalène avec leurs rendements

R	H	4-Cl	4-Br	4-F	4-CH ₃	4-OCH ₃	4-NO ₂
Rdt (%)	95	96	85	91	98	92	91

II.1.4.1.2. Condensation aldolique intramoléculaire

La condensation intramoléculaire de hexa-2,5-dione en milieu basique a donné le composé 3-méthylcyclopent-2-énone³⁰. Ce type de réaction est efficace en présence d'une molécule qui a deux fonctions cétones (diones) (Schéma II-14).

²⁹ Varun, A.; Pragi, A.; Lamba, H. S. *Der Pharmacia Lettre*, **2012**, 4, 554-557.

³⁰ Bellec, C. PCM. Dentaire Pharmacie. DEUG. Chimie Organique. Vuibert. **2002**.

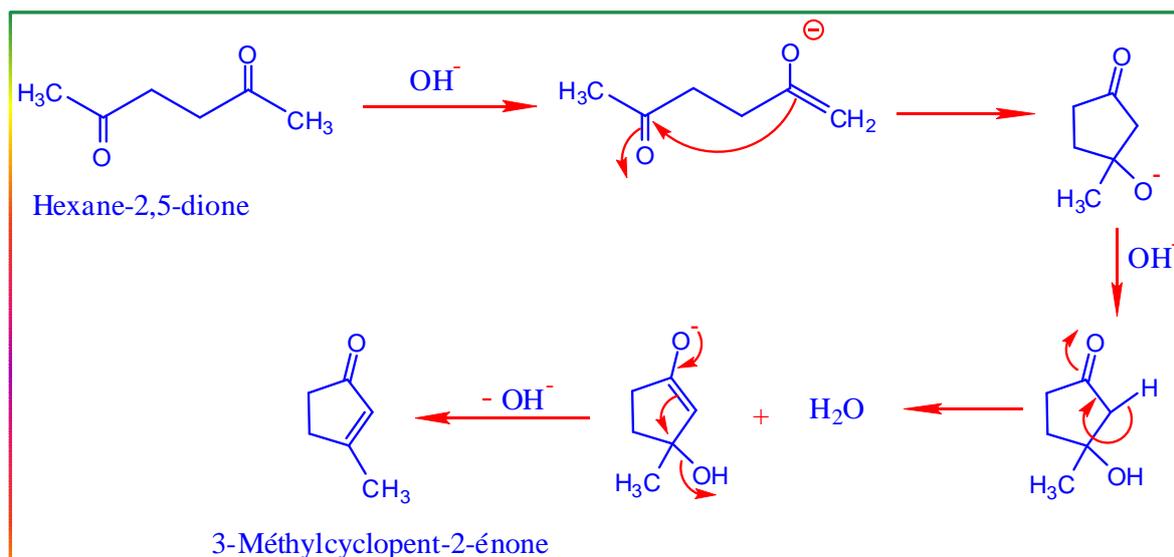


Schéma II-14: Synthèse de 3-méthylcyclopent-2-énone par condensation aldolique intramoléculaire

II.1.4.1.3. Réaction de Pauson-Khand

Une des procédures les plus étudiées pour la formation de cyclopenténones est la réaction de Pauson-Khand³¹ (PKR). Cette réaction consiste en une cycloaddition d'un alcyne, un alcène et de monoxyde de carbone, en résulte la formation de cyclopenténones.

Goettmann Frédéric et ses collaborateurs³² ont synthétisé deux dérivés de cyclopenténones bicycliques en utilisant la réaction de Pauson-Khand (Schéma II-15).

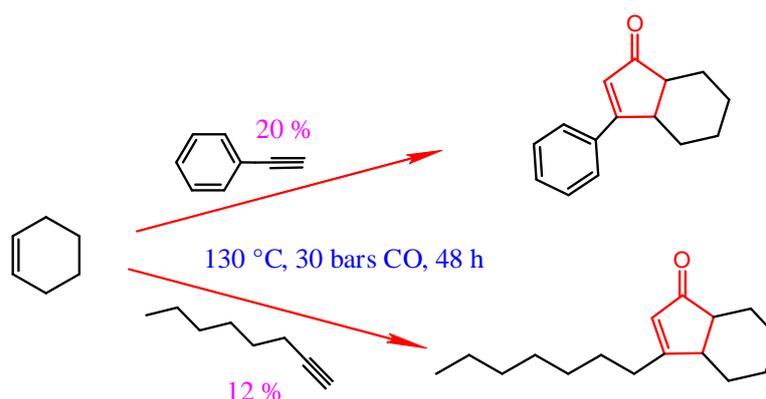


Schéma II-15: Synthèse de cyclopenténones bi cycliques par la réaction de Pauson-Khand.

³¹ Pauson, P. L. ; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2.

³² Goettmann, F. ; Le Floch, P. ; Sanchez, C. *Chem. Comm.* **2006**, pp. 180-182.

Une série de dérivés de cyclopenténones a été synthétisée en **2008** par Caroline, J et ses collaborateurs³³, en utilisant la réaction de Pauson-Khand intramolécule (Schéma II-16).

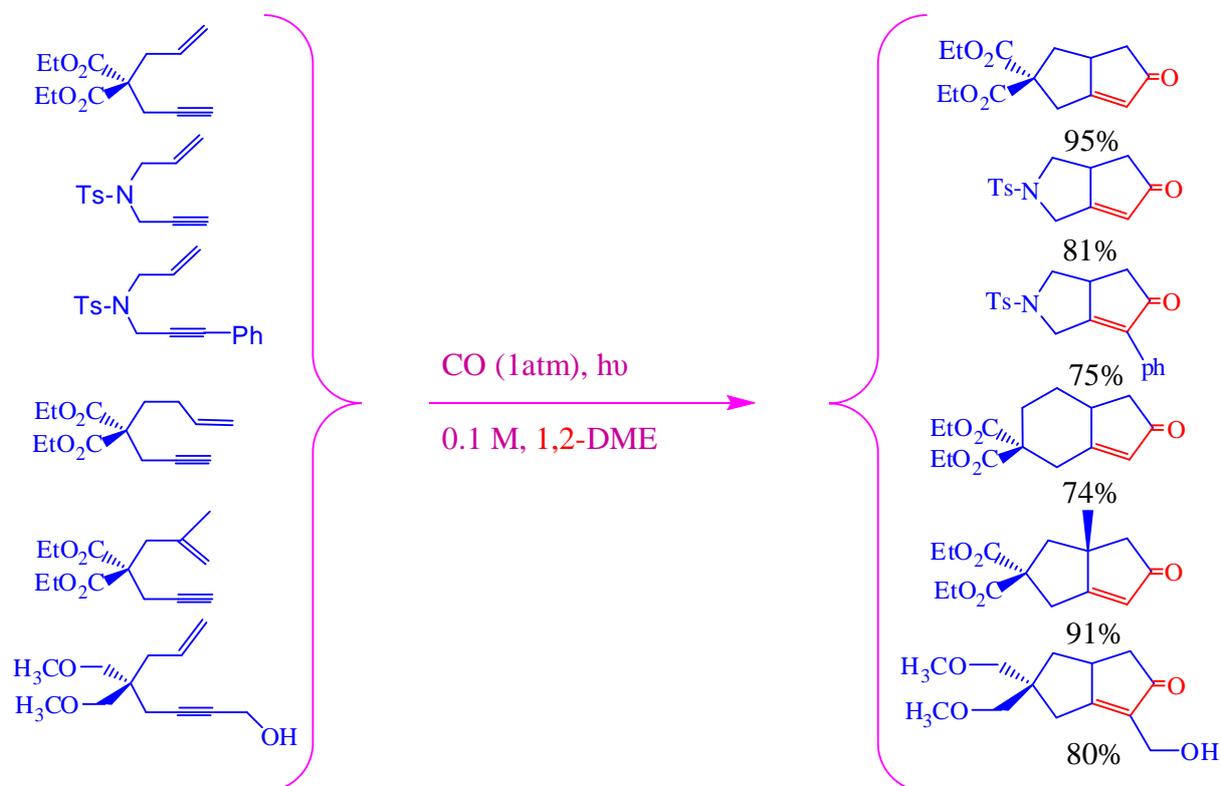


Schéma II-16: Synthèse de cyclopenténones par la réaction de Pauson-Khand intramolécule

II.1.4.1.4. Stratégie métal-carbène

Les complexes de chrome de type carbéniques peuvent être réagis avec des alcynes afin de former des **cyclopenténones**. Par exemple, les complexes carbéniques d'alkyle-chrome ont été développés pour la synthèse de ces motifs. La **cyclopenténone** plus stable thermodynamiquement porte les substituants R' et R'' sur la double liaison et est habituellement le produit majoritaire. Aussi, les substituants présents sur l'alcyne possèdent une stéréochimie *trans* dans le produit final. Ces composés sont supposés se former via une **cyclopenténedione** qui est ensuite réduite en cyclopenténone dans ces conditions de réaction³⁴ (Schéma II-17).

³³ Caroline, J. ; Scheuermann, N. T. ; Benjamin, D. W. *New J. Chem.* **2008**, 32, 1850-1880.

³⁴ Tumer, S.U. ; Herndon, J. W. ; McMullen, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8394.

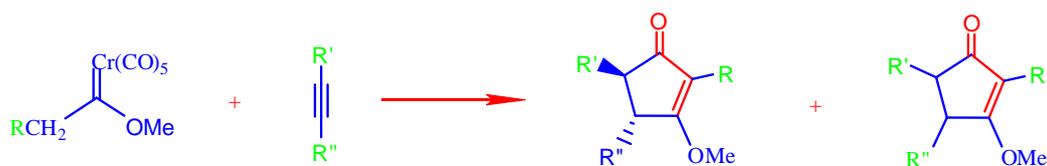


Schéma II-17 : Synthèse de cyclopenténones à partir d'alcynes par les complexes carbéniques d'alkyle-chrome.

II.1.4.1.5. Réaction de Wittig

La réaction de wittig³⁵ entre l'ylure stabilisé (préparé à partir de bromopropanone et triphénylphosphine) et la butanone (cétone asymétrique), conduit à la cétone α,β -insaturée de configuration E. Le schéma II-18, présente l'équation bilan de cette réaction:

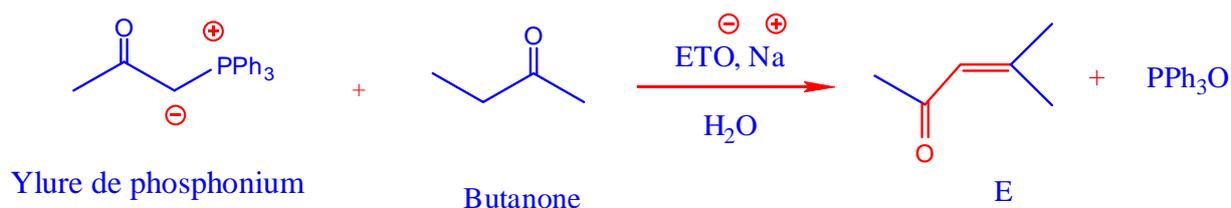


Schéma II-18: Equation bilan de la réaction de Wittig

II.1.4.1.6. Halogénéation suivie d'une élimination

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 base³⁶.

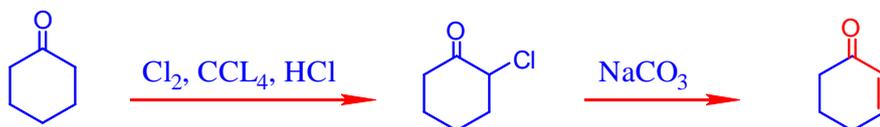


Schéma II-19: Synthèse des cétones α, β -insaturées par réaction d'halogénéation suivie d'une élimination.

³⁵ G. Wittig The Nobel Prize in Chemistry **1979**.

³⁶ March, J. *Reactions, Mechanisms and Structures*. 4th Edit, John Wiley et Sons, New York. **1992**.

II.1.4.1.7. Autres méthodes de synthèse des cétones α,β -insaturées

La littérature rapporte d'autres méthodes de synthèse des cétones α,β -insaturées: Ainsi Engman et ses collaborateurs³⁷, ont étudié la synthèse de la dibenzotropone par action d'un nouveau catalyseur qui est le bis (p-méthoxyphényl) telluroxide sur 2,2-diacétyldiphényle. C'est une condensation intramoléculaire à reflux et dans un solvant aprotique (Schéma II-20).



Figure II-20: Synthèse de la dibenzotropone.

Lown³⁸ a préparé une cétone α,β -insaturée possédant un cycle hétérogène (Schéma II-22), en faisant réagir le 2-thiophène carbaldéhyde et l'acétophénone en présence de méthylate de sodium comme catalyseur.

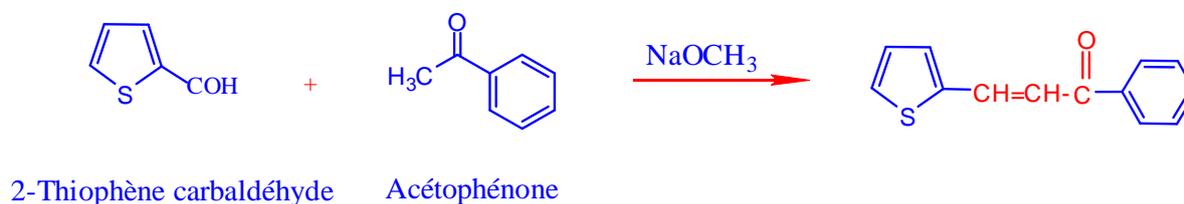


Schéma II-21: Synthèse d'une cétone α,β -insaturée hétérocyclique.

³⁷ Engman, L.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5251-54.

³⁸ Lown, J. W.; Matsumoto, K. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 1165.

Xia et ses collaborateurs³⁹, ont synthétisé des cétones α,β -insaturées à partir de l'aryltrifluoroborate de potassium en présence de diacétate de palladium, du monoxyde de carbone et du carbonate de potassium (Schéma II-22).

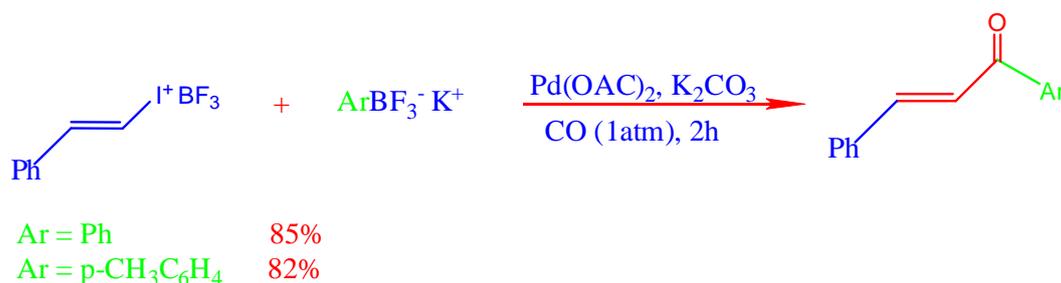


Schéma II-22: Synthèse des cétones α,β -insaturées à partir de l'aryltrifluoroborate de potassium

II.1.4.2. Synthèse par micro-ondes

Le rayonnement de **micro-ondes** a attiré l'attention des chimistes au cours des dernières décennies, en raison de ses avantages uniques, tels que du temps court de réaction, des rendements plus élevés et de meilleures sélectivités, étant une alternative intéressante pour réaliser des synthèses plus efficaces d'une grande variété de composés organiques avec une considérable simplicité de fonctionnement et des conditions de réaction plus douces, surtout lorsqu'ils sont combinés avec l'approche sans solvant⁴⁰.

Micro-onde à haute vitesse est utilisée ces dernières années avec succès dans divers domaines de synthèse en chimie organique. Cette technique de synthèse est facile, efficace, économique et rentable en comparaison avec les réactions dans des conditions conventionnelles. En plus cette méthode est considérée comme étape vers **la chimie verte**.

Très efficace, l'effet thermique du aux micro-ondes dans la synthèse organique. Il est fondé sur l'absorption de l'énergie par un diélectrique. Il s'exerce instantanément dans toute la masse de la matière (et non par diffusion progressive à partir de la surface)⁴¹.

³⁹ Xia, M. ; Chen, Z. C. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1315.

⁴⁰ Ameta, K. L. ; Nitu, S.R. ; Biresh, K. *Analele Universitatii din Bucuresti.* **2011**, 20, 15-24.

⁴¹ Kappe, C.O. ; Pieber, B. ; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088-1094.

De nombreuses réactions de synthèse organiques sont plus rapidement effectuées dans des fours à micro-ondes domestiques que dans des fours classiques, à température identique, en quelques minutes au lieu de plusieurs heures, et souvent avec de meilleurs rendements et de meilleures sélectivités.

Les avantages des réactions sous irradiations micro-ondes par rapport aux réactions par les méthodes conventionnelles sont :

- ❖ Amélioration des rendements
- ❖ Amélioration des sélectivités
- ❖ Réduction des temps de chauffage
- ❖ Possibilité de travailler au-dessus du point d'ébullition des solvants
- ❖ Température uniforme dans le réacteur
- ❖ Possibilité de travailler sans solvant
- ❖ Vitesse de réaction plus élevée

Quelques nouvelles chalcones ont été synthétisées par Ameta et ses collaborateurs⁴⁰, sous irradiations micro-ondes (Schéma II-23) et également par la méthode conventionnelle. Une étude comparative par ces auteurs a montré que les chalcones synthétisées par la méthode micro-ondes sont obtenues avec des rendements plus élevés dans quelques minutes (de 5 à 8 min) au lieu de (15 à 17 heures). Le (Tableau II-5) montre les résultats de cette étude.

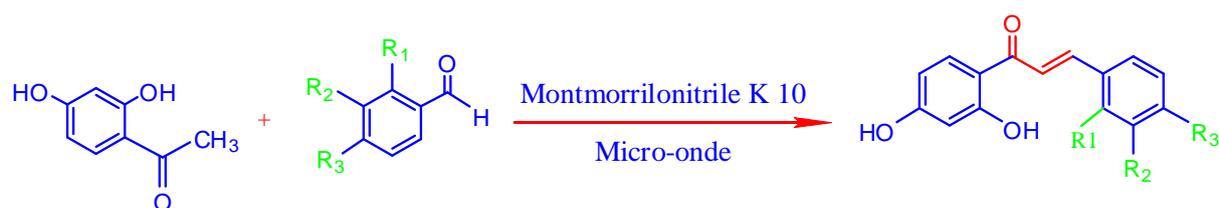


Schéma II-23: Synthèse des chalcones par Ameta et ses collaborateurs.

Tableau II-5 : Les chalcones synthétisées par Ameta et ses collaborateurs.

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	Composé	R ₁	R ₂	R ₃
17	H	H	H	23	H	CH ₃	H
18	Cl	H	H	24	H	H	CH ₃
19	H	Cl	H	25	H	H	F
20	H	H	Cl	26	OH	H	H
21		Furyl		27	H	H	OH
22	H	OCH ₃	OH				

Tableau II-6 : Comparaison entre la synthèse des composés (**17-27**) par chauffage conventionnel et par micro-ondes.

Composé	Temps		Rdt (%)	
	Micro-onde/min	Conventionnel/Heurs	Micro-onde	Conventionnel
17	5	15	87	57
18	7	17	89	59
19	7	16	93	55
20	6	15	89	60
21	8	16	89	62
22	7	17	85	61
23	6	15	87	70
24	7	17	88	71
25	6	16	90	66
26	8	15	91	67
27	7	15	90	67

II.2. Synthèse des cétones α,β -insaturées

II.2.1. Introduction

Plusieurs séries de cétones α,β -insaturées, analogues monocarbonyles de la curcumine, ont pu être synthétisées par la réaction de Claisen-Schmidt en milieu basique. L'importance de ces composés en synthèse organique due à leur grande stabilité, la réactivité spécifique de la fonction cétone conjuguée et la disponibilité des substrats de synthèse ainsi que la faible toxicité soit pour les réactifs ou bien pour les composés synthétisés.

Ce type de molécules sont des intermédiaires importantes dans la synthèse d'une grande variété des composés hétérocycliques, spécialement les composés hétérocycliques à cinq chaînons, tels que les 2-pyrazolines.

Les cétones α,β -insaturées préparées dans ce chapitre seront utilisées comme des substrats de synthèse dans la préparation de nouvelles séries de 2-pyrazolines (Chapitre III).

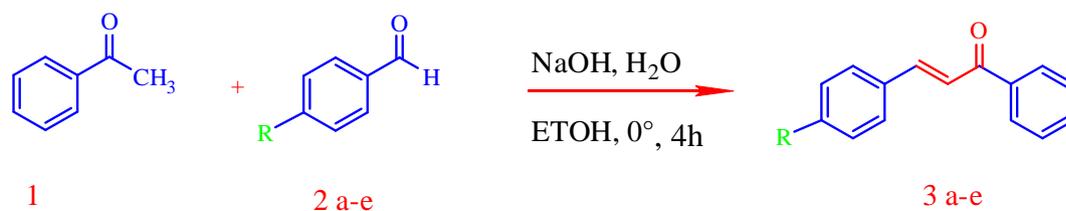
Les séries des cétones α,β -insaturées préparées sont :

- ✓ Chalcones
- ✓ Dibenzylidèncyclopentanones
- ✓ Dibenzylidèncyclohexanones
- ✓ Benzylidèncyclohexanone

II.2.2. Synthèse des chalcones

II.2.2.1. Synthèse des chalcones (3a-e)

Les chalcones synthétisées (3a-e), sont préparées selon la condensation aldolique de l'acétophénone (1) avec les dérivés du benzaldéhyde (2a-e) en quantité équimolaire, par l'utilisation d'hydroxyde de sodium 10% comme catalyseur en présence de l'éthanol comme solvant, pendant 4 heures. Les chalcones préparées sont purifiées par recristallisation dans l'éthanol ou le dichlorométhane pour donner des cristaux jaunes avec des rendements variant entre 85 à 91%. La synthèse de ces chalcones est présentée dans le schéma ci-dessous.



Produit	R	Rdt %
a	ipr	85
b	CH ₃	91
c	Cl	86
d	F	89
e	H	87

Schéma II-24: Synthèse des chalcones (3a-e)

Mécanisme

Le mécanisme réactionnel général de la synthèse des chalcones passe par une réaction d'aldolisation mixte en formant l'énolate de la cétone (Schéma II-25)

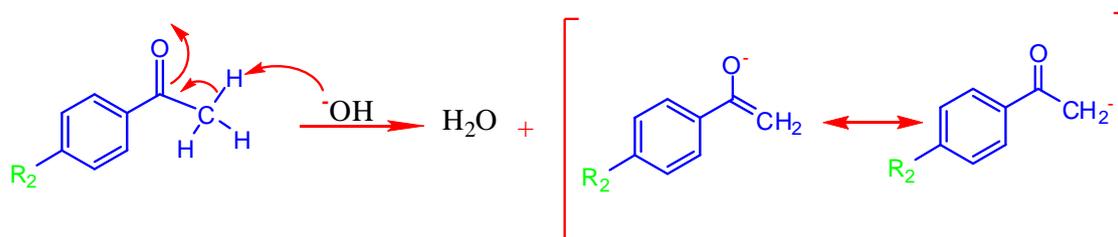


Schéma II-25: Formation de l'énolate.

L'énolate formé s'additionne ensuite sur le groupement carbonyle du dérivé du benzaldéhyde (Schéma II-26).

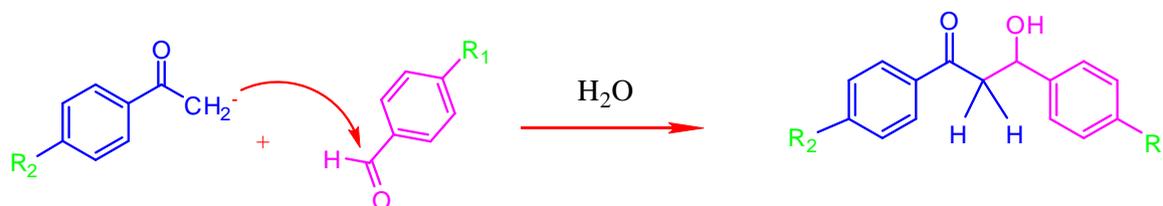


Schéma II-26 : Addition d'énolate sur le groupement carbonyle

L'étape finale de la formation des chalcones (Schéma II-27) est la déshydratation (la crotonisation en milieu acide ou basique) qui permet la formation d'un seul composé par le

départ d'une molécule d'eau en formant une cétone α,β -insaturée avec une configuration *trans*, stable par résonance.

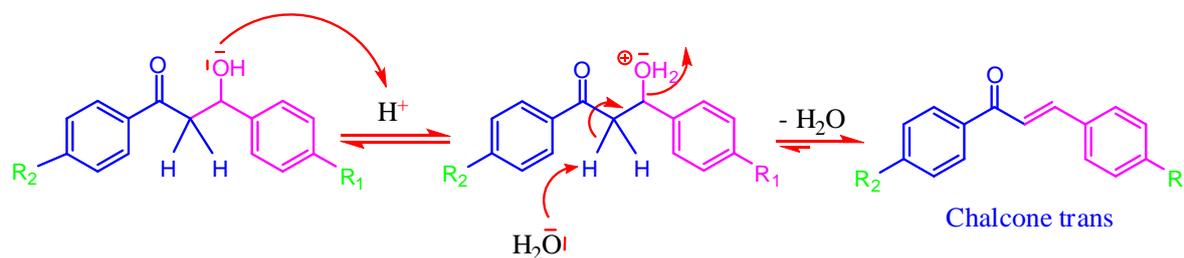


Schéma II-27: La crotonisation en milieu acide

Le mécanisme réactionnel de toutes les cétones α,β -insaturées synthétisées est le même que celui décrit pour les chalcones.

Les structures des chalcones (3a-d) ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques : IR et RMN ^1H , aussi par comparaison avec les données de la littérature.

a) Données spectroscopiques IR

Parmi les bandes présentées dans les spectres IR des chalcones (3a-e):

- ❖ Le groupement carbonyle est le groupe commun de tous ces composés, il est identifié par les bandes d'intensité moyenne entre 1650 et 1664 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation $\text{C}=\text{O}$, ce qui indique la présence d'un système fortement conjugué.
- ❖ Les bandes d'intensité moyenne entre 1602 et 1608 cm^{-1} proviennent de la vibration $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ des liaisons oléfiniques.
- ❖ Les bandes dans la région du spectre comprise entre 2863 et 2900 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation $\text{C}-\text{H}$.
- ❖ La bande à 773 cm^{-1} est due à la vibration d'élongation $\text{C}-\text{Cl}$.
- ❖ La vibration d'élongation $\text{C}-\text{F}$ est identifiée par la bande d'intensité à 770 cm^{-1} .

b) Données spectroscopiques RMN ^1H des composés (3a-d)

Les spectres RMN du proton des composés (3a-d) ont permis d'observer les signaux des protons caractéristiques suivants:

- ❖ Les protons vinyliques de ces composés résonnent sous forme de deux doublets. Notons que la double liaison $\text{C}=\text{C}$, adopte exclusivement la configuration *trans* attestée par la grande valeur des constantes de couplage J^3 qui est comprise entre 14.8 et 15.2 Hz .
- ❖ Les protons aromatiques résonnent sous forme d'un multiplet entre (7.14 - 7.82 ppm)

Les données spectroscopiques IR et RMN ^1H des chalcones (3a-e) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II-7: Les données spectroscopiques IR et RMN ^1H des chalcones (3a-e).

Composé	IR (ν en cm^{-1} , KBr)	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm)
3a	1650 (C=O), 1602 (C=C), 2863 (CH-Ar)	7.80-7.14 (m, 9H, Ar-H) 7.70 (d, 1H, $J = 15$ Hz, CO-CH) 6.9 (d, 1H, $J = 15$ Hz, C=CH) 2.87 (septet, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH(CH ₃) ₂), 1.21 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, CH(CH ₃) ₂)
3b	1659 (C=O), 1602 (C=C), 3035-3023 (CH Ar),	7.82-7.16 (m, 9H, Ar-H) 7.72 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, CO-CH) 6.11 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, C=CH) 1.21(s, 3H, CH ₃)
3c	1650 (C=O), 1602 (C=C), 3079-3069 (CH Ar), 773 (C-Cl).	7.78-7.20 (m, 9H, Ar-H) 7.68 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, CO-CH) 6.7 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, C=CH)
3d	1650 (C=O), 1602 (C=C), 3079-3069 (CH Ar), 770 (C-F)	7.78-7.21 (m, 9H, Ar-H) 7.69 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, CO-CH) 6.8 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, C=CH)
3e	1664 (C=O), 1608 (C=C oléfinique), 1490, 1575 (C=C Ar)	-----

II.2.2.2. Synthèse de bis-chalcone : 1,4-bis-(benzoyléthényl) benzène (3f)

La synthèse de la bis-chalcone (3f) est réalisée par la condensation aldolique (mixte) entre l'acétophénone (1) et le téréphtaldéhyde (2f) d'un rapport molaire respectivement 1:2, en milieu basique (NaOH, 40%) après 6 heures d'agitation. Le composé est obtenu sous forme de cristaux jaunes pâles de rendement 80% (Schéma II-28).

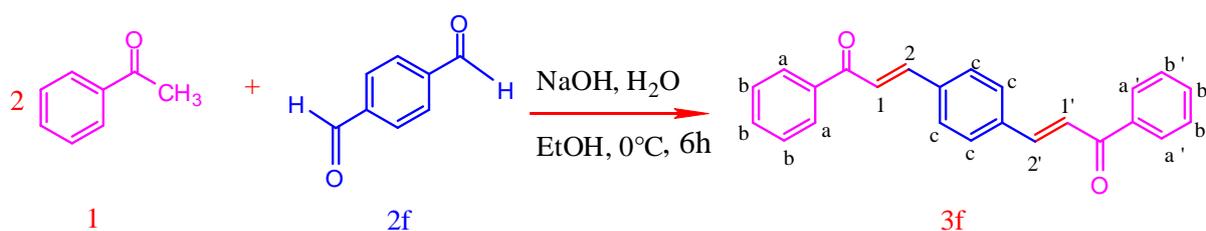


Schéma II-28: Synthèse de 1,4-bis-(benzoyléthényl) benzène.

a) Données spectroscopiques RMN ¹H

Le spectre RMN ¹H montre en particulier, quatre signaux qui sont attribuables aux protons vinyliques sous forme de quatre doublets à 7.58, 7.62, 7.80 et à 7.84 ppm. La grande valeur des constantes de couplage ($J = 15$ Hz), indique que les deux doubles liaisons adoptent une configuration *trans*. Sur le même spectre, on note la présence de signaux relatifs aux 14 protons aromatiques sous forme de multiplets dont les signaux résonnent entre 8.42 et 7.50 ppm.

b) Données spectroscopiques RMN ¹³C

Le spectre RMN ¹³C présente des signaux de 24 atomes de carbone, il s'agit de:

- Un signal à 190.2 ppm caractéristique de deux carbonyles ($C=O$).
- Deux signaux à 143.6 et 138.0 ppm attribuables aux quatre carbones vinyliques.
- Des signaux correspondant aux carbones aromatiques résonant à 136.8, 132.9, 128.9, 128.7, 128.5, 123.0 ppm.

Le tableau suivant regroupe les données spectroscopiques IR, RMN ¹H et RMN ¹³C de la bis-chalcone (3f).

Tableau II-8: Les données spectroscopiques IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C de la bis-chalcone (3f).

Composé	IR (ν en cm^{-1} , KBr)	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)
3f	1653 (C=O) 1610 (C=C oléfiniques) 3060 (C-H Ar) 1541 (C=C Ar)	8.42-7.50 (m, 14H, Ar-H) 7.84 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H1) 7.80 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H1') 7.62 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H2) 7.58 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H2')	136.8, 132.9, 128.9, 128.7, 128.5, 123.0 (C-Ar) 138.0 (2 CH=C) 143.6 (2 CH=C) 190.2 (2 C=O)

II.2.2.3. Synthèse de la chalcone (3g) : 3-[4-(1-méthyléthyl)]-1-(naphthalén-2-yl) prop-2-en-1-one

La chalcone (3g) est préparée selon la condensation aldolique de 2-acétonaphtone (1a) avec 4-isopropylbenzaldéhyde (2g) en quantité équimolaire, par l'utilisation d'hydroxyde de sodium 10% comme catalyseur pendant 4 heures. La purification de ce composé est réalisée par recristallisation dans l'acétate d'éthyle pour donner des cristaux jaunes avec un rendement de 76%. La synthèse de cette chalcone est présentée dans le schéma II-29.

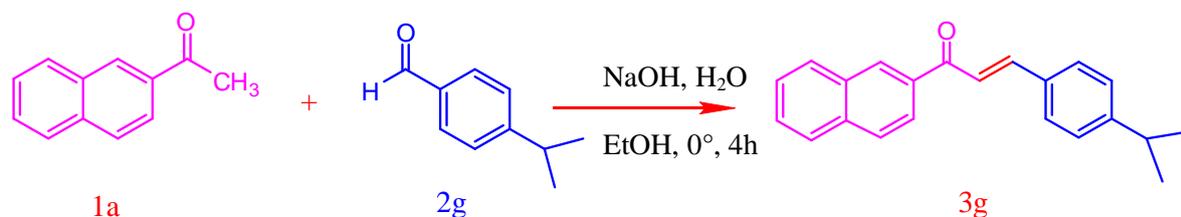


Schéma II-29: Synthèse de la chalcone (3g)

Afin de déterminer la structure de la chalcone (3g), nous avons procédé à une diffraction par RX sur un monocristal de ce composé, qui est obtenu par évaporation lente dans l'acétate d'éthyle. La résolution structurale de ce composé montre que le système du cycle naphthalène est presque de forme plane [avec une déviation maximale de 0,026 (10) Å°]. Le fragment propénone à son tour, écarte un peu plus à la planéité [avec une déviation maximale de 0,125

(18) Å]. Le plan du groupement isopropyle est presque perpendiculaire au noyau benzénique avec un angle de 85.30 (4)°. La structure cristalline de la chalcone (3g) est présentée dans la figure II-1.

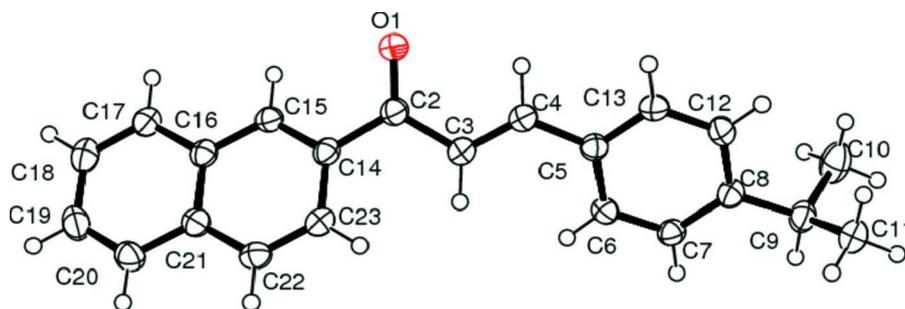


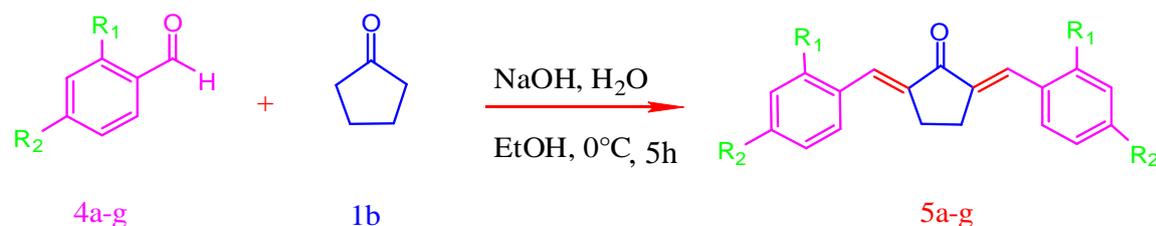
Figure II-1: Structure cristalline de la chalcone (3g)

Tableau II-9: Données cristallographiques de la chalcone (3g).

$C_{22}H_{20}O$	$F(000) = 640$
$Mr = 300.40$	$D_x = 1.225 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P21/c$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$
Hall symbol: $-P 2_1 ybc$	Cell parameters from 7372 reflections
$a = 5.8326 (2)$	$\theta = 4.9\text{--}66.8^\circ$
$b = 17.8578 (6)$	$\mu = 0.56 \text{ mm}^{-1}$
$c = 15.6469 (5)$	$T = 150 \text{ K}$
$\beta = 91.136 (3)$	Needle, colorless
$V = 1629.42 (9) \text{ \AA}^3$	$0.60 \times 0.17 \times 0.17 \text{ mm}$
$Z = 4$	$T_{\min} = 0.794, T_{\max} = 1.000$
Agilent Xcalibur (Atlas, Gemini ultra) diffractometer	12851 measured reflections
Radiation source: Enhance Ultra (Cu) X-ray Source	2871 independent reflections
Mirror monochromator	2659 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Detector resolution: 10.4678 pixels mm^{-1} ω scans	$R_{\text{int}} = 0.035$
Absorption correction: multi-scan	$\theta_{\max} = 67.8^\circ, \theta_{\min} = 3.8^\circ$
(CrysAlis PRO; Agilent, 2013)	$h = -6 \rightarrow 6$
	$k = -21 \rightarrow 20$
	$l = -18 \rightarrow 18$

II.2.3. Synthèse des dibenzylidèncyclopentanones (5a-g)

La réaction entre les dérivés du benzaldéhyde (4a-g) et la cyclopentanone (1b) d'un rapport molaire 2:1 en milieu basique (NaOH, 40%) a donné, après 5 heures d'agitation, les composés (5a-g) sous forme de cristaux jaunes avec des rendements compris entre (70 et 97%) (Schéma II-30).



Produit	R ₁	R ₂	Rdt %
a	H	H	70
b	Br	H	97
c	H	Br	89
d	F	H	93
e	H	F	87
f	H	S-CH ₃	94
g	CH ₃	CH ₃	88

Schéma II-30: Synthèse de dibenzylidèncyclopentanones (5a-g)

Les structures de ces composés ont été établies principalement par les méthodes spectroscopiques RMN ¹H et RMN ¹³C.

a) Données spectroscopiques RMN ¹H

Les spectres RMN ¹H à 400 MHz des composés (5a-g), enregistré dans le chloroforme deutéré, montrent les signaux suivants :

- ❖ Un signal singulet entre 2.96 et 3.12 ppm s'intégrant pour quatre protons, correspondant aux protons aliphatiques (2CH₂).
- ❖ Les signaux sous forme de singulet entre 2.31 et 2.44 ppm d'intégration 3H chacun, caractéristiques des groupements méthyle en position *ortho* et *para* du noyau aromatique, pour le composé (5g).

- ❖ Un signal singulet à 2.54 ppm s'intégrant pour six protons, caractéristiques d'un groupement 2S-CH₃ en position *para* des noyaux aromatiques, pour le composé (5f). Ils sont un peu plus déblindés comparaison avec les protons du groupement méthyle CH₃ lié directement au noyau aromatique.
- ❖ Les signaux des protons aromatiques apparaissent sous forme multiplets entre (7.06 et 7.67 ppm).

b) Données spectroscopiques RMN ¹³C

L'observation des spectres RMN ¹³C des cétones synthétisées (5a-g) nous a permis de distinguer les signaux suivants :

- ❖ Les signaux de résonance observés vers (195.2- 196.3 ppm), sont attribués sans ambiguïté aux deux groupements carbonyles.
- ❖ Les signaux apparaissent entre (115.9 et 139.4 ppm), correspondent aux carbones aromatiques.
- ❖ Les signaux résonnant entre (126.6 et 136.6 ppm), attestant de la présence de deux carbones sp² vinyliques (2CH=C).
- ❖ Les signaux des carbones vinyliques (2C=C) sont observés entre (132.7 et 141.0 ppm).
- ❖ Les signaux des carbones liés au brome (C-Br) résonnent entre (123.9-126.3 ppm), et ceux liés au fluor (F) sortent vers les champs plus faibles à (161.7-163.1 ppm). Les carbones liés au fluor couplent avec celui-ci et apparaissent sous forme des doublets avec des constantes de couplage variés entre :

J^1 (252.50 et 253.45 Hz). J^2 (21.13 et 22.01 Hz). J^3 (8.05 et 11.95 Hz). J^4 (4.02 et 8.17 Hz). J^5 (2.01 et 6.29 Hz). J^6 (3.15Hz). J^7 (2.51 Hz).

Le tableau II-12, regroupe les déplacements chimiques des protons et carbones des composés (5a-g).

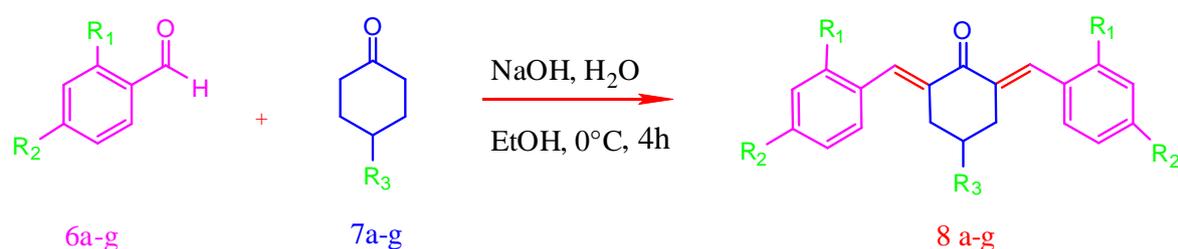
Tableau II-10: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés (5a-g).

Composé	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)
5a	3.12 (s, 4H, 2 CH_2), 7.25-7.60 (m, 12H, 10 Ar- H + 2 $\text{CH}=\text{C}$)	26.4 (2 CH_2) 128.7, 129.3, 130.7 (CH_2 -Ar), 135.8 (2 C -Ar) 133.8 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 137.2 (2 $\text{C}=\text{C}$) 195.2 ($\text{C}=\text{O}$).
5b	2.96 (s, 4H, 2 CH_2) 7.19-7.67 (m, 8H, Ar- H) 7.85 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	26.8 (2 CH_2), 126.3 (2 C -Br) 127.2, 130.3, 130.1, 132.5 (CH_2 -Ar), 133.3 (2 C -Ar) 135.5 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 139.2 (2 $\text{C}=\text{C}$), 195.5 ($\text{C}=\text{O}$).
5c	3.08 (s, 4H, 2 CH_2), 7.48-7.44 (m, 10H, 8 Ar- H + 2 $\text{CH}=\text{C}$)	26.4 (2 CH_2), 123.9 (2 C -Br) 132.0 (4 CH_2 -Ar), 134.6 (2 C -Ar), 132.8 ($\text{CH}=\text{C}$), 137.6 (2 $\text{C}=\text{C}$), 195.9 ($\text{C}=\text{O}$)
5d	3.05 (s, 4H, 2 CH_2), 7.10-7.58 (m, 8H, Ar- H), 7.81 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$).	26.5 (2 CH_2), 115.9 (d, $J = 22.01$ Hz, 2 CH Ar) 123.9 (d, $J = 11.95$ Hz, 2 Ar- C) 124.0 (d, $J = 3.15$ Hz, 2 CH Ar) 125.6 (d, $J = 6.29$ Hz, 2 CH Ar) 130.1 (d, $J = 2.51$ Hz, 2 CH Ar) 131.0 (d, $J = 8.17$ Hz, 2 $\text{CH}=\text{C}$) 161.7 (d, $J = 253.45$ Hz, 2 Ar- $\text{C}-\text{F}$) 138.9 (2 $\text{C}=\text{C}$), 195.4 ($\text{C}=\text{O}$).
5e	3.09 (s, 4H, 2 CH_2), 7.10-7.60 (m, 10H, 8 Ar- H + 2 $\text{CH}=\text{C}$)	26.3 (2 CH_2), 116.0 (d, $J = 21.13$ Hz, 4 CH Ar), 132.0 (d, $J = 4.02$ Hz, 2 $\text{CH}=\text{C}$), 132.6 (d, $J = 8.05$ Hz, 4 CH Ar), 136.6 (d, $J = 2.01$ Hz, 2 Ar- C), 163.1 (d, $J = 252.50$ Hz, 2 Ar- $\text{C}-\text{F}$), 132.7 (2 $\text{C}=\text{C}$), 196.0 ($\text{C}=\text{O}$).
5f	2.54 (s, 6H, S- CH_3) 3.11 (s, 4H, CH_2), 7.10-7.58 (m, 10H, 8 Ar- H + 2 $\text{CH}=\text{C}$)	15.1 (S- CH_3), 26.5 (2 CH_2), 125.9, 131.1 (4 CH_2 -Ar), 132.4, 133.2 (4 C -Ar) 136.6 ($\text{CH}=\text{C}$), 141.0 (2 $\text{C}=\text{C}$), 196.1 ($\text{C}=\text{O}$).
5g	2.31 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.99 (s, 4H, CH_2), 7.06-7.43 (m, 6H, Ar- H), 7.81 (s, 2H, $\text{CH}=\text{C}$).	20.7 (2 CH_3), 21.4 (2 CH_3), 26.9 (2 CH_2), 126.6 (2 $\text{CH}=\text{C}$) 128.8, 131.1, 131.5 (6 CH -Ar), 131.7, 137.5, 139.4 (6 Ar- C) 138.7 (2 $\text{C}=\text{C}$), 196.3 ($\text{C}=\text{O}$).

II.2.4. Synthèse de dibenzylidèncyclohexanone

II.2.4.1. Synthèse de dibenzylidèncyclohexanone (8a-g)

La réaction entre les dérivés du benzaldéhyde (6a-g) et les cyclohexanones (7a-g) d'un rapport molaire respectivement 2:1 en milieu basique (NaOH, 40%) a donné après 4 heures d'agitation les composés (8a-g) sous forme de cristaux jaunes avec des rendements compris entre (85 et 96 %) (Schéma II-31).



Produit	R1	R2	R3	Rdt %
a	H	H	H	90
b	H	F	H	86
c	H	F	CH ₃	96
d	H	F	C ₂ H ₅	95
e	H	S-CH ₃	H	87
f	CH ₃	CH ₃	H	85
g	CH ₃	CH ₃	CH ₃	91

Schéma II-31: Synthèse des dibenzylidèncyclohexanones (8a-g).

a) Données spectroscopiques RMN ¹H

- ❖ Les spectres RMN ¹H à 400 MHz des cétones conjuguées (8a-g) montrent la présence des protons aliphatiques résonnant sous la forme des multiplets vers 0.88 et 3.10 ppm.
- ❖ Les signaux des protons oléfiniques (CH=C) sont vers 7.69 et 7.90 ppm.
- ❖ Les signaux de résonance observés vers 7.01 et 7.51 ppm sont attribués aux protons aromatiques.

b) Données spectroscopiques RMN ^{13}C

- ❖ Les spectres RMN ^{13}C à 100 MHz de ces composés indiquent la présence des signaux des atomes de carbone aliphatiques vers (11.3 et 36.6 ppm).
- ❖ Les signaux des carbones aromatiques de ces composés sont observés entre (115.5 et 135.9 ppm).
- ❖ Le signal apparaisse entre (189.0 et 190.5 ppm), attestant de la présence de groupement carbonyle.

Les données spectroscopiques IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés (8a-g) sont réunies dans le (tableau II-11).

Tableau II-11: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés (8a-g).

Composé	IR (ν en cm^{-1} , KBr)	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm.)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm.)
8a	2890 (CH_2) 1674 ($\text{C}=\text{O}$) 1608 ($\text{C}=\text{C}$)	1.66-1.83 (m, 2H, CH_2) 2.89-2.95 (m, 4H, 2 CH_2) 7.24-7.48 (m, 10 H, Ar- H) 6.03 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	22.8, 28.3 (CH_2) 128.2, 128.4, 130.2 (10 CH_2 -Ar), 135.9 (2 C -Ar) 135.8 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 136.7 (2 $\text{C}=\text{C}$), 190.0 ($\text{C}=\text{O}$)
8b	-----	1.82-2.75 (m, 2H, CH_2) 2.86-2.89 (m, 4H, 2 CH_2) 7.05-7.46 (m, 8H, Ar- H) 7.74 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	22.9, 28.3 (2 CH_2) 115.5 (d, $J = 22.1$ Hz, 4 CH -Ar) 132.0 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 C -Ar) 132.3 (d, $J = 9.0$ Hz, 4 C -Ar) 135.7 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 $\text{CH}=\text{C}$) 162.6 (d, $J = 249.5$ Hz, 2 Ar- C -F) 135.8 (2 $\text{C}=\text{C}$), 189.9 ($\text{C}=\text{O}$)
8c	2947 (C-H) 1663 ($\text{C}=\text{O}$) 1595 ($\text{C}=\text{C}$)	1.09 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, CH_3) 1.87-1.89 (m, 1H, C- H) 2.45-2.51 (m, 2H, CH_2) 2.99-3.04 (m, 2H, CH_2) 7.08-7.46 (m, 8H, Ar- H) 7.75 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	21.6 (CH_3), 29.3 (CH), 36.4 (2 CH_2) 115.5 (d, $J = 21.1$ Hz, 4 CH -Ar) 132.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 2 C -Ar) 132.3 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 C -Ar) 134.9 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 $\text{CH}=\text{C}$) 162.6 (d, $J = 249.5$ Hz, 2 Ar- C -F) 136.1 (2 $\text{C}=\text{C}$), 189.8 ($\text{C}=\text{O}$)
8d	2952 (C-H) 1600 ($\text{C}=\text{O}$) 1508 ($\text{C}=\text{C}$)	0.88 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.42 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2) 1.65 (m, 1H, C- H) 2.45-3.10 (m, 4H, C- H) 7.09-7.51 (m, 8H, Ar- H) 7.71 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	11.3 (CH_3), 28.6, 34.0 (CH_2), 35.7 (CH) 115.5 (d, $J = 21.1$ Hz, 4 CH -Ar) 132.3 (d, $J = 9.0$ Hz, 4 CH -Ar) 135.3 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 C -Ar) 162.7 (d, $J = 249.5$ Hz, 2 Ar- C -F) 132.4 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 135.6 (2 $\text{C}=\text{C}$), 189.6 ($\text{C}=\text{O}$)
8e	2922 (C-H) 1658 ($\text{C}=\text{O}$) 1599 ($\text{C}=\text{C}$)	1.77-2.94 (m, 2H, CH_2) 2.51 (s, 6H, 2-S- CH_3) 2.91-2.94 (m, 4H, 2 CH_2) 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar- H) 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar- H) 7.69 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	14.6 (2 S- CH_3), 22.5, 28.1 (CH_2) 125.1, 130.4 (8 CH_2 -Ar), 132.1, 139.6 (4 C -Ar) 135.3 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 135.4 (2 $\text{C}=\text{C}$) 189.0 ($\text{C}=\text{O}$)
8f	1.71 (m, 2H, CH_2) 2.32 (s, 12H, 4 CH_3) 2.78 (m, 4H, 2 CH_2) 7.01-7.26 (m, 6H, Ar- H) 7.90 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	20.0, 21.3 (2 CH_3) 23.6, 28.6 (2 CH_2) 126.0, 129.1, 131.1 (6 CH_2 -Ar), 132.2, 135.8, 138.1 (6 C -Ar) 136.3 (2 $\text{C}=\text{C}$), 138.4 (2 $\text{CH}=\text{C}$) 190.5 ($\text{C}=\text{O}$)
8g	2949 (C-H) 1662 ($\text{C}=\text{O}$) 1599 ($\text{C}=\text{C}$)	0.98 (d, 3H, $J = 4.0$ Hz, CH_3), 1.80-1.82 (m, 1H, CH) 2.33 (s, 6H, 2 CH_3), 2.37 (s, 6H, 2 CH_3), 7.02-7.07 (m, 4H, Ar- H) 7.16-7.18 (m, 2H, Ar- H) 7.89 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$)	20.0, 21.3, 21.4 (5 CH_3), 29.9 (CH), 36.6 (2 CH_2) 126.1, 129.1, 131.0 (6 CH_2 -Ar), 132.2, 135.4, 136.1 (6 C -Ar) 138.1 (2 $\text{C}=\text{C}$), 138.4 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 190.2 ($\text{C}=\text{O}$)

II.2.4.2. Synthèse de benzylidèncyclohexanone (8i) : (E)-2-(2-fluorobenzylidène)-5-méthylcyclohexanone

La réaction de 2-fluorobenzaldéhyde (6i) avec 3-méthylcyclohexanone (7i) d'un rapport molaire 2 :1 respectivement dans l'éthanol comme solvant en milieu basique (NaOH, 40%) a conduit après 4 heures d'agitation à la formation du composé monosubstitué (8i), au lieu du composé attendu bi-substitué (8i'), sous forme de cristaux blancs (Schéma II-32).

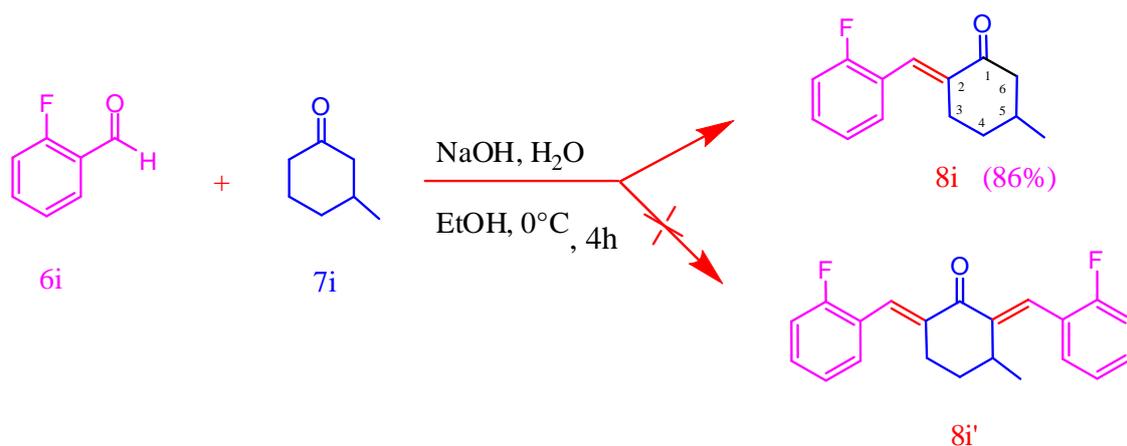


Schéma II-32: Synthèse de (E)-2-(2-fluorobenzylidène)-5-méthylcyclohexanone (8i).

L'observation du spectre RMN ¹H du produit (8i) permis l'attribution des signaux suivants :

- Un signal singulet situé à 7.46 ppm correspond à un seul proton vinylique (C=CH).
- Les signaux multiplets apparaissent entre 7.05 et 7.30 ppm s'intégrant à quatre protons sont désignés aux protons aromatiques.
- Les signaux massifs entre 1.33 et 2.92 ppm correspondant à sept protons sont attribuables aux protons aliphatiques 2H₃, 2H₄, 1H₅ et 2H₆. La cétone conjuguée obtenue est donc monosubstituée. La réaction n'a pas donné la bi-cétone attendue, et cela est due à l'encombrement stérique créée par le méthyl en position 5. Contrairement à la série synthétisée (8a-g). La réaction est donc régiosélective.

Les données spectroscopiques IR et RMN ¹H du composé (8i) sont réunies dans le tableau II-14.

Tableau II-12: Données spectroscopiques IR et RMN ^1H du composé (8i).

Composé	IR (ν en cm^{-1} , KBr)	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)
8i	2935 (C-H) 1678 (C=O) 1610 (C=C)	1.05 (d, 3H, $J= 5.7$ Hz, CH_3) 1.33-2.92 (m, 7H, C-H) 7.05-7.30 (m, 4H, Ar-H) 7.46 (s, (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$))

II.3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons abordé une mise au point bibliographique englobant les intérêts biologiques des cétones α,β -insaturées comme analogues monocarbone de la curcumine, ainsi que leurs différentes méthodes de synthèse. Une partie de ce chapitre est consacrée à la synthèse de 37 cétones α,β -insaturées dont quatre originaux, afin d'étudier leurs activités biologiques et les utilisés dans le troisième chapitre comme produits de départ pour préparer de nouvelles pyrazolines (analogues hétérocycliques de la curcumine). Les structures des composés synthétisés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et par la diffraction des rayons X pour le composé 3g. Les produits préparés font l'objet de deux publications.

Partie expérimentale

Informations générales

- ✚ Les solvants utilisés durant cette étude sont purifiés par distillation. Le méthanol est distillé sur sodium sous atmosphère d'argon. Le toluène, dichlorométhane, l'acétone et l'heptane sont distillés sur l'hydruure de calcium sous atmosphère d'argon. L'acétate d'éthyle est distillé en utilisant le procédé de [Dean-Stark](#). La plupart des réactifs utilisés pour réaliser ce travail sont commerciaux et proviennent des sociétés Aldrich. Ils sont utilisés sans purification.
- ✚ Les synthèses organiques ont été réalisées par chauffage conventionnel. Toutes les réactions réalisées ont été suivies par chromatographie sur couches minces (CCM), sur des plaques de silice ([Silica gel 60 F254, Art, Merck](#)) Les plaques CCM ont été visualisées par une lampe UV, puis révélés à l'aide d'une solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO_4). Les composés obtenus sont purifiés par recristallisation ou sur colonne de gel de silice de type [Merck. 60 \(40-63 \$\mu\text{M}\$ \)](#).
- ✚ Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur le spectromètre [Brüker.Advance DRX 400](#) [400.13 MHz pour le RMN ^1H et 100.62 MHz pour le RMN ^{13}C] et également sur le spectromètre [Brüker.Advance DRX 250](#) [250.13 MHz pour le RMN ^1H et 62.89 MHz pour le RMN ^{13}C]. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (référence externe). La multiplicité des signaux est rapportée à l'aide des abréviations suivantes : multiplet (m), singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (quint), septet les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres IR ont été enregistrés en pastille de KBr sur les spectrophotomètres de type [Perkin-Elmer FT-IR-01](#) et [Shimadzu FT-IR-8400S](#).
- ✚ L'analyse élémentaire est réalisée en utilisant un appareil de type ([CARLO ERBA EA 1108 CHNS](#)) à l'université européenne de Bretagne. Les mesures des points de fusion des solides a été réalisée à l'aide d'un appareil de type [Bronsted Electrothermal](#). L'agitation mécanique est réalisée par un appareil de type [Heidolphstirer \(RZR O/RZR 1\)](#).

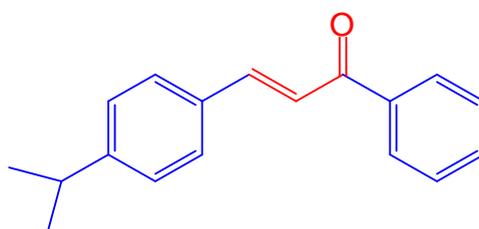
Synthèse des chalcones (3a-e)

Procédure I

Dans un bécher de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, on introduit en quantités équimolaires un mélange d'acétophénone et d'un dérivé de benzaldéhyde dissout dans 50 ml d'éthanol. Le mélange est refroidi à 0°C en utilisant un bain de glace, ensuite on ajoute goutte à goutte un équivalent d'une solution d'hydroxyde de sodium 10% par le biais d'une ampoule à brome. Après 4 heures d'agitation, on obtient une poudre jaune pâle qui est ensuite lavée par HCl (0.1 N) jusqu'à la neutralisation (testée par papier tournesol) puis filtrée sous vide après lavage par l'eau distillée froide et séchage avec Na_2SO_4 . La recristallisation de cette poudre dans l'acétate d'éthyle a donné des cristaux jaunes à jaunes pâles.

Le dérivé (3f) a été obtenu selon le même procédé sous forme d'une huile d'où, après 4 heures d'agitation, nous avons accédé à la décantation par l'éthanol afin d'avoir la phase organique qui a été séchée en utilisant Na_2SO_4 comme agent de séchage suivie par filtration et ensuite l'évaporation sous pression réduite.

4-Isopropylbenzylidèneacétophénone (3a)



Dans les mêmes conditions, l'obtention de 9.99 g du dérivé chalconique (3a) sous forme d'une huile jaune après décantation du mélange réactionnel par l'éthanol et évaporation sous pression réduite de la phase organique qui a été séchée par Na_2SO_4 . Cette chalcone a été préparée en utilisant 6.95 g de 4-isopropylbenzaldéhyde (7.08 mL, 0.047 mol), 5.66 g d'acétophénone (5.51 mL, 0.047 mol) et NaOH 10% (1.72 g dissoute dans 17.2 mL d'eau distillée). Ce composé est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/toluène d'un rapport 7/3).

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

Poids moléculaire = 250 g/mol

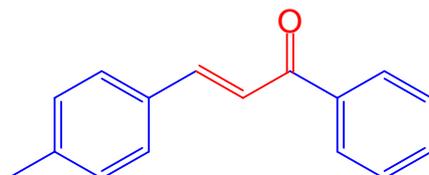
Rf = 0.82 éluant : dichlorométhane/toluène (7/3)

Rdt = 85 %

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 3057-3023 (CH-Ar), 2863 (C-H), 1650 (C=O), 1602 (C=C).

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 7.80-7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, $J = 15$ Hz, CO-CH), 7.48-7.38 (m, 3H, Ar-H), 7.22-7.14 (m, 4H, Ar-H), 6.9 (d, 1H, $J = 15$ Hz, C=CH), 2.87 (septet, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH(CH $_3$) $_2$), 1.21 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, CH(CH $_3$) $_2$).

4-Méthylbenzylidèneacétophénone (3b)



Selon la procédure (I) précédente, 5.64 g de 4-méthylbenzaldéhyde (0.0047 mol) et 5.66 g d'acétophénone (5.51 mL, 0.0047 mol) donnent le composé (3b) en présence de NaOH 10% (1.72 g dissoute dans 17.2 mL d'eau distillée). Le composé obtenu sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 9.49 g après la recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Formule brute = $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$.

Poids moléculaire = 222 g/mol

Rf = 0.85 éluant : dichlorométhane/héxane (8/2)

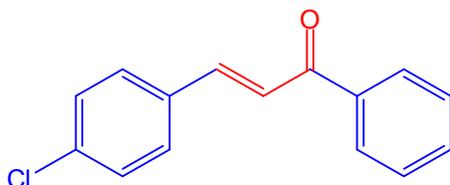
Rdt = 91 %

Pf = 101-102°C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 3045-3023 (CH-Ar), 2900 (CH aliphatiques), 1659 (C=O), 1602 (C=C).

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 7.82-7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, CO-CH), 7.50-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.24-7.16 (m, 4H, Ar-H), 6.11 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, C=CH), 1.21 (s, 3H, CH $_3$).

4-Chlorobenzylidèneacétophénone (3c)



Selon la procédure I, décrite précédemment, la réaction de 6.58 g de 4-chlorobenzaldéhyde (0.047 mol) avec 5.66 g d'acétophénone (5.51 mL, 0.047 mol), en présence de NaOH 10%

(1.72 g dissoute dans 17.2 mL d'eau distillée), a abouti au composé (3c) sous forme de cristaux jaunes d'une masse de 9.4 g après la recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Formule brute : $C_{15}H_{11}OCl$

Poids moléculaire = 242.5 g/mol

Rf = 0.89 éluant : dichlorométhane/ toluène (7/3)

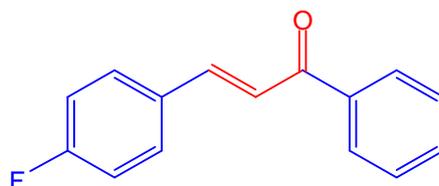
Rdt = 86 %

Pf = 110-111°C

IR(ν en cm^{-1} , KBr) : 3079-3069 (CH-Ar), 1650 (C=O), 1602 (C=C), 773 (C-Cl).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$): 7.78-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, CO-CH), 7.46-7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.24-7.20 (m, 4H, Ar-H), 6.7 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, C=CH).

4-Fluorobenzylidèneacétophénone (3d)



Selon le protocole général de synthèse des chalcones décrit précédemment (procédure I), on a préparé le composé (3d) à partir de 5.78 g de 4-fluorobenzaldéhyde (0.047 mol) et de 5.66 g d'acétophénone (5.51 mL, 0.047 mole). Le composé est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la recristallisation dans l'acétate d'éthyle, d'une masse 9.4 g.

Formule brute: $C_{15}H_{11}OF$

Poids moléculaire = 226 g/mol

Rf = 0.90 éluant : dichlorométhane/ toluène (7/3)

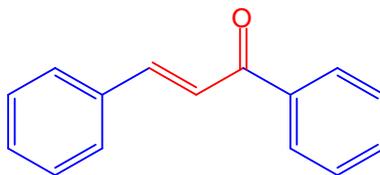
Rdt = 89 %

Pf = 112-113°C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 3079-3069 (CH-Ar), 1650 (C=O), 1602 (C=C), 771 (C-F).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 7.77-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.69 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, CO-CH), 7.47-7.78 (m, 3H, Ar-H), 7.34-7.21 (m, 4H, Ar-H), 6.8 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, C=CH).

Benzylidèneacétophénone (3e)



Cette chalcone (3e) est obtenue sous forme de cristaux jaunes, après la recristallisation dans l'acétate d'éthyle d'une masse égale à 7.85g selon la **procédure I**, précédente, en utilisant 4.6 g de benzaldéhyde (4.4 mL, 0.043 mol) et 5.2 g acétophénone (5.06 mL, 0.043 mol) et NaOH 10% (1.72 g dissoute dans 17.2 mL d'eau distillée).

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

Poids moléculaire = 208 g/mol

Rf = 0.7 éluant : dichlorométhane/héxane (8/2)

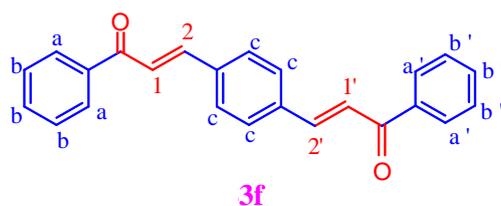
Rdt = 88 %

Pf = 55-56 °C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 1664 (C=O), 1608 (C=C oléfinique), 1490, 1575 (C=C Ar).

Préparation de bis-chalcone: 1,4-(EE)-bis-(benzoyléthényl) benzene (3f)

Dans un bécher de 250 mL équipé d'un agitateur mécanique, nous avons introduit 100 mL d'éthanol et 5.2 mL d'une solution de NaOH 40% (1eq). Le bécher est immergé dans un bain d'eau froide. 12.50 mL d'acétophénone (0.104 mol) et 7g de téréphtaldéhyde (0.052 mole) sont ajoutés au mélange précédant. La température est maintenue entre 15 et 25 °C. Après 6 heures de réaction, on remarque la formation d'un précipité jaune. Le mélange réactionnel est neutralisé par HCl (0.1 N). Après la filtration et le lavage du solide avec l'eau distillée froide, la recristallisation du composé est réalisée dans l'acétate d'éthyle. Nous avons ainsi obtenu 14.12 g des cristaux jaunes pâles.



Formule brute : $C_{24}H_{19}O$

Poids moléculaire = 338 g/mol

Rf = 0.7 éluant : dichlorométhane

Rdt = 80 %

Pf = 157-158°C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 3060 (C-H Ar), 1653 (C=O), 1610 (C=C oléfiniques), 1541 (C=C Ar).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 8.42-8.20 (m, 4H, 2Ha et 2Ha'), 7.84 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H1), 7.80 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H1'), 7.7 (d, 4H, Hc), 7.62 (d, 1H, $J=15$ Hz, H2), 7.58 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H2'), 7.63-7.58 (m, 3H, Hb), 7.54-7.50 (m, 3H, Hb').

RMN- ^{13}C (δ en ppm, $CDCl_3$) : 190.2 (C=O), 143.6 (C1), 138.0 (C2), 136.8, 132.9, 128.9, 128.6, 128.5, 123.0 (Ar-C).

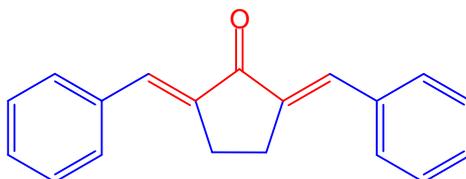
Synthèse de dibenzylidèncyclopentanones (5a-g)

Procédure II

Dans un ballon de 500 mL équipé d'un agitateur mécanique, et immergé dans un bain d'eau froide, une solution d'hydroxyde de sodium 10% est introduite. 50 mL d'éthanol est ajouté après avoir actionné l'agitation mécanique. Nous avons additionné la cétone convenable, puis nous avons ajouté le dérivé du benzaldéhyde de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 25°C. Après 5 heures d'agitation, on obtient une poudre jaune pâle qui est ensuite lavée par HCl (0.1 N) jusqu'à la neutralisation (testée par papier tournesol) puis filtrée sous vide après lavage par l'eau distillée froide et séchage par Na_2SO_4 .

La recristallisation des composés obtenus dans l'acétate d'éthyle ou dans l'éthanol a donné des cristaux jaunes à jaunes pâles.

2,5-(*EE*)-dibenzylidènegcyclopentanone (5a)



Selon la **procédure II**, la réaction de 5.25 mL de benzaldéhyde (0.074 mol) et 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 6.74 g du composé (**5a**). Sa purification par recristallisation dans dichlorométhane a donné un composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute : $C_{19}H_{16}O$

Poids moléculaire = 260 g/mol

Rf = 0.43 éluant : éther de pétrole /acétone (5/1)

Rdt = 70 %

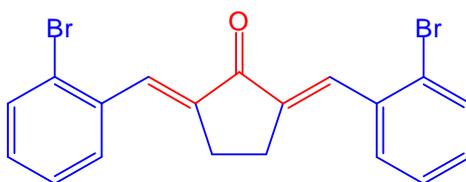
Pf = 184°C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2920 (CH_2), 1658 (C=O), 1609 (C=C oléfinique), 1457, 1560 (C=C Ar).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 3.12 (s, 4H, 2 CH_2), 7.25-7.60 (m, 12H, 10 Ar-H, 2 $CH=C$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, $CDCl_3$): 26.4 (2 CH_2), 128.7, 129.3, 130.7 (CH-Ar), 133.8 (2 $CH=C$), 135.7 (2 C-Ar), 137.2 (2 C=C), 195.3 (C=O).

2,5-(*EE*)-bis-(2-bromobenzylidène)-cyclopentanone (5b)



Selon la **procédure II**, de synthèse générale de préparation des dibenzylidènegcycloalcanones, la réaction de 8.6 mL de 2-bromobenzaldéhyde (0.074 mol) avec 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 15 g du composé (**5b**). Sa purification par recristallisation dans l'éthanol a donné le composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute: $C_{19}H_{14}OBr_2$

Poids moléculaire = 418 g/mol

Rf = 0.47 éluant : éther de pétrole / acétone (5/1)

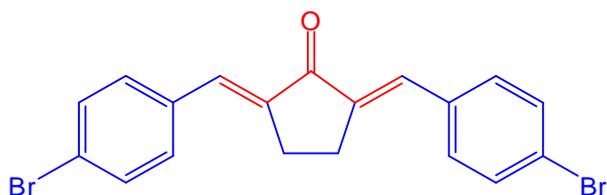
Rdt = 97 %

Pf = 166-168 °C

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3): 2.96 (s, 4H, 2 CH_2), 7.19-7.67 (m, 8H, Ar-H), 7.85 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3): 26.2 (2 CH_2), 126.3 (2 $\text{C}-\text{Br}$), 127.2, 130.3, 130.1, 132.5 (2 $\text{CH}-\text{Ar}$), 133.3 (2 $\text{C}-\text{Ar}$), 135.5 (2 $\text{C}=\text{C}$), 139.2 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 195.5 ($\text{C}=\text{O}$).

2,5-(*EE*)-bis-(4-bromobenzylidène)-cyclopentanone (5c)



Selon la procédure II, la réaction de 13.69 g de p-bromobenzaldéhyde (0.074 mol) et 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 13.76 g du composé (5c). Sa purification par recristallisation dans le dichlorométhane a donné un composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{OBr}_2$

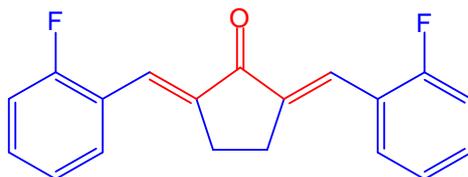
Poids moléculaire = 418 g/mol

Rdt = 89 %

Pf = 249 °C

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3): 3.08 (s, 4H, 2 CH_2), 7.58-7.44 (m, 10H, 8 Ar-H + 2 $\text{CH}=\text{C}$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3): 26.4 (2 CH_2), 123.9 (2 CBr), 132.0 (4 $\text{CH}-\text{Ar}$), 132.8 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 134.6 (2 $\text{C}-\text{Ar}$), 137.6 (2 $\text{C}=\text{C}$), 195.9 ($\text{C}=\text{O}$).

2,5-(EE)-bis-(2-fluorobenzylidène)-cyclopentanone (5d)

Selon la **procédure II**, la réaction de 8 ml de 2-fluorobenzaldéhyde (0.074 mol) et 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 10.18 g du composé **(5d)**. Sa purification par recristallisation dans l'éthanol a donné un composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute : $C_{19}H_{14}OF_2$

Poids moléculaire = 296 g/mol

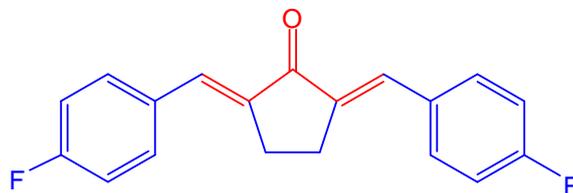
Rf = 0.57 éluant : éther de pétrole / acétone (5/1)

Rdt = 93 %

Pf = 210 – 211 °C

RMN-¹H (δ en ppm, $CDCl_3$): 3.05 (s, 4H, 2 CH_2), 7.10-7.58 (m, 8H, Ar-**H**), 7.81 (s, 2H, 2 $CH=C$).

RMN-¹³C (δ en ppm, $CDCl_3$) : 26.5 (2 CH_2), 115.9 (d, $J = 22.01$ Hz, 2 $CH-Ar$), 123.0 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 Ar-**C**), 124.0 (d, $J = 3.15$ Hz, 2 $CHAr$), 125.6 (d, $J = 6.29$ Hz, 2 $CH-Ar$), 130.1 (d, $J = 2.51$ Hz, 2 $CH-Ar$), 131.0 (d, $J = 8.17$ Hz, 2 $CH=C$), 138.9 (2 $C=C$), 161.7 (d, $J = 253.45$ Hz, 2 Ar-**C-F**), 195.4 ($C=O$).

2,5-(EE)-bis-(4-fluorobenzylidène)-cyclopentanone (5e)

Selon la **procédure II**, la réaction de 7.64 ml de p-fluorobenzaldéhyde (0.074 mol) et 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 9.5 g du composé **(5e)**. Sa purification par recristallisation dans l'éthanol a donné un composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute : $C_{19}H_{14}OF_2$

Poids moléculaire = 296 g/mol

Rf = 0.46 éluant : éther de pétrole / acétone (5/1)

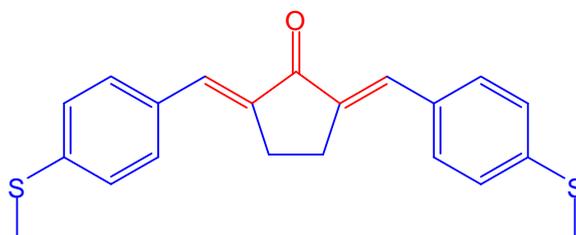
Rdt = 87 %

Pf = 237°C

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3): 3.09 (s, 4H, 2 CH_2), 7.10-7.60 (m, 10H, 8 Ar-H + 2 $\text{CH}=\text{C}$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3) : 26.3 (2 CH_2), 115.9 (d, $J = 21.13$ Hz, 4 $\text{CH}-\text{Ar}$), 132.0 (d, $J = 4.02$ Hz, 2 Ar-C), 132.6 (d, $J = 8.05$ Hz, 4 $\text{CH}-\text{Ar}$), 132.7 (2 $\text{C}=\text{C}$), 136.6 (d, $J = 2.01$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 163.1 (d, $J = 252.50$ Hz, 2 Ar-C-F), (196.0 ($\text{C}=\text{O}$)).

2,5-(EE)-bis-(4-(méthylthio)benzylidène)-cyclopentanone (5f)



Selon la procédure II, la réaction de 10.29 mL de 4-(méthylthio)benzaldéhyde (0.074 mole) et 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 12,2 g du composé (5f). Sa purification par recristallisation dans l'éthanol a donné un composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{OS}_2$

Poids moléculaire = 352 g/mol

Rf = 0.54 éluant : éther de pétrole / acétone (5/1)

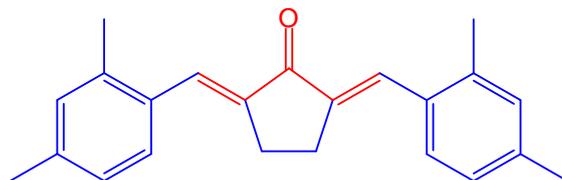
Rdt = 94 %

Pf = 227°C

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 2.54 (s, 6H, S- CH_3), 3.11 (s, 4H, CH_2), 7.10-7.58 (m, 10H, 8Ar-H + 2 $\text{CH}=\text{C}$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3): 15.1 (2 S- CH_3), 26.5 (2 CH_2), 125.9, 131.1 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 132.4, 133.2 ($\text{C}-\text{Ar}$), 136.6 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 141.0 ($\text{C}=\text{C}$), 196.1 ($\text{C}=\text{O}$).

2,5-(*EE*)-bis-(2,4-diméthylbenzylidène)-cyclopentanone (5g)



Selon la procédure II, la réaction de 10.3 ml de 2,4-diméthylbenzaldéhyde (0.074 mole) et 3.27 mL de cyclopentanone (0.037 mol), a donné 10.3 g du composé (5g). Sa purification par recristallisation dans l'éthanol a donné un composé sous forme de cristaux jaunes.

Formule brute : $C_{23}H_{24}O$

Poids moléculaire = 316 g/mol

Rdt = 88 %

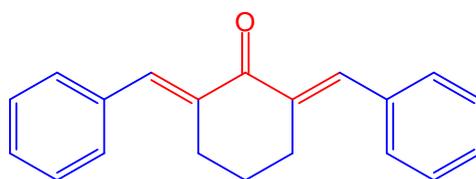
Pf = 132-134 °C

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$): 2.31(s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.99 (s, 4H, CH_2), 7.06-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.81 (s, 2H, $CH=C$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, $CDCl_3$): 20.7, 21.4 (4 CH_3), 26.9 (2 CH_2), 126.6 (2 $CH=C$), 128.8, 131.1, 131.5, (6 $CH-Ar$), 131.7, 137.5 (4 Ar-C), 138.7 (2 $C=C$), 139.4 (2 Ar-C), 196.3 ($C=O$).

Synthèse de dibenzylidèncyclohexanones :

2,6-(*EE*)-dibenzylidèncyclohexanone (8a)



En utilisant la procédure II, 9.13 g du composé (8a) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 3.9 mL de cyclohexanone (0.037 mol) avec 5.25 mL du benzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $C_{20}H_{18}O$

Poids moléculaire = 274 g/mol

Rf = 0.7 éluant : méthanol

Rdt = 90 %

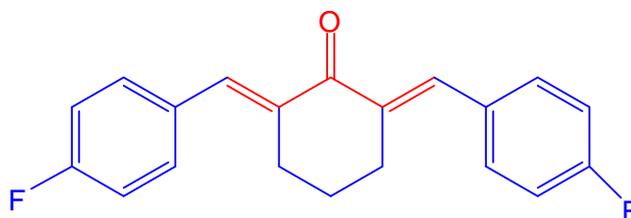
Pf : 117-118 °C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2890 (CH_2), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1608.5 ($\text{C}=\text{C}$ oléfinique), 1487.0, 1573.8 ($\text{C}=\text{C}$ Ar).

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 1.66-1.83 (m, 2H, CH_2), 2.89-2.95 (m, 4H, 2 CH_2), 7.24-7.48 (m, 10H, Ar- H), 6.03 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3) : 22.8, 28.3 (CH_2), 128.2, 128.4, 130.2 (10 CH -Ar), 135.8 (2 $\text{CH}=\text{C}$), 135.9 (2 C -Ar), 136.7 (2 $\text{C}=\text{C}$), 190.0 ($\text{C}=\text{O}$).

2,6-(*EE*)-bis-(4-Fluorobenzylidène)-cyclohexanone (8b)



En utilisant la procédure II, 9.86 g composé (8b) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 3.9 mL de cyclohexanone (0.037 mol) avec 7.64 mL du p-fluorobenzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OF}_2$

Poids moléculaire = 310 g/mol

Rf = 0.47 éluant : méthanol

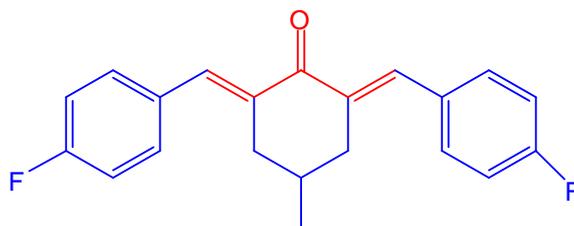
Rdt : 86 %

Pf : 155-156 °C

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 2.75-1.82 (m, 2H, CH_2), 2.86-2.89 (m, 4H, 2 CH_2), 7.05-7.11 (m, 4H, Ar- H), 7.42-7.46 (m, 4H, Ar- H), 7.74 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{C}$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3) : 22.9, 28.3 (CH_2), 115.5 (d, $J = 22.1$ Hz, 4 CH -Ar), 132.0 (d, $J = 4.0$ Hz, 4 C -Ar), 132.3 (d, $J = 9.0$ Hz, 4 CH -Ar), 135.7 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 $\text{CH}=\text{C}$), 135.8 (2 $\text{C}=\text{C}$), 162.6 (d, $J = 249.5$ Hz, 2 Ar- C -F), 189.9 ($\text{C}=\text{O}$).

2,6-bis-(4-fluorobenzylidène)-4-méthylcyclohexanone (8c)



En utilisant la [procédure II](#), 11.5 g du composé (8c) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 4.4 mL de 4-méthylcyclohexanone (0.037 mol) avec 7.64 mL du p-fluorobenzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $C_{12}H_{18}OF_2$

Poids moléculaire = 324 g/mol

Rdt = 96%

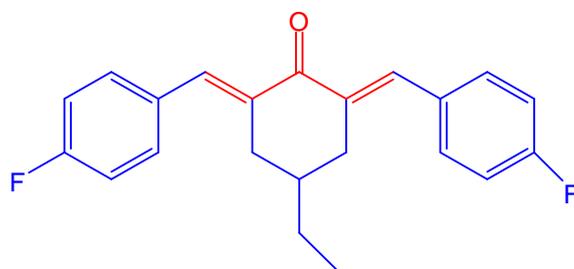
Pf: 124-125 °C.

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2947 (C-H), 1663 (C=O), 1595 (C=C).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 1.09 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, CH_3), 1.87-1.89 (m, 1H, C-H), 2.45-2.51 (m, 2H, CH_2), 2.99-3.04 (m, 2H, CH_2), 7.08- 7.12 (m, 4H, Ar-H), 7.43-7.46 (m, 4H, Ar-H), 7.75 (s, 2H, 2 $CH=C$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, $CDCl_3$) : 21.6 (CH_3), 29.3 (CH), 36.4 (2 CH_2), 115.5 (d, $J = 21.1$ Hz, 4 $CH-Ar$), 132.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 2 Ar-C), 132.3 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 $CH-Ar$), 134.9 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 $CH=C$), 136.1 (2 $C=C$), 162.6 (d, $J = 249.5$ Hz, 2 Ar-C-F), 189.8 ($C=O$).

4-Ethyl-2,6-(EE)-bis-(4-fluorobenzylidène)-cyclohexanone (8d)



En utilisant la [procédure II](#), 11.87 g du composé (8d) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 3.7 mL de p-éthylcyclohexanone (0.037 mol) avec 7.64 ml du p-fluorobenzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $C_{22}H_{20}F_2$

Poids moléculaire = 338 g/mol

Rf = 0.47 éluant : éther de pétrole/acétone (5/1)

Rdt: 95%

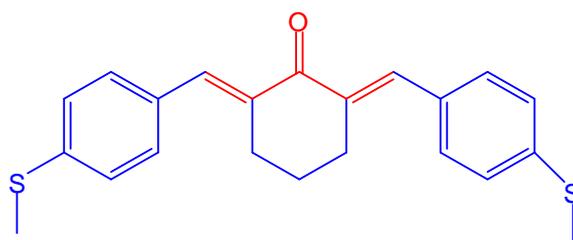
Pf : 118-119 °C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2952 (C-H), 1600 (C=O), 1508 (C=C).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 0.88 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.42 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 1.65 (m, 1H, C-H), 2.45-2.56 (m, 2H, CH), 3.03-3.10 (m, 2H, CH), 7.09-7.16 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.71 (s, 2H, 2 $CH=C$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, $CDCl_3$) : 11.3 (CH_3), 28.6, 34.0 (CH_2), 35.7 (CH), 115.5 (d, $J = 21.1$ Hz, 4 $CH-Ar$), 132.3 (d, $J = 9.0$ Hz, 4 $CH-Ar$), 132.4 (2 $CH=C$), 135.3 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 Ar-C), 135.6 (2 $C=C$), 162.7 (d, $J = 249.5$ Hz, 2 Ar-C-F), 189.6 ($C=O$).

2,6-(EE)-bis-(4-(méthylthio)benzylidène)-cyclohexanone (8e).



En utilisant la procédure II, 11.7 g du composé (8e) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 3.9 mL de cyclohexanone (0.037 mol) avec 10.29 mL de 4-(méthylthio)benzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $C_{22}H_{22}OS_2$

Poids moléculaire = 366 g/mol

Rf = 0.52 éluant : éther de pétrole/acétone (5/1)

Rdt = 87%

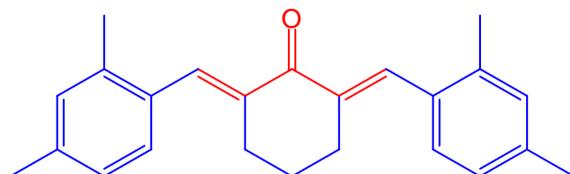
Pf : 184-185 °C.

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2922 (C-H), 1658 (C=O), 1599 (C=C).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 1.77-1.83 (m, 2H, CH_2), 2.51 (s, 6H, 2 S- CH_3), 2.91-2.94 (m, 4H, 2 CH_2), 7.27 (d, $J = 8.00$ Hz, 4H, Ar-H), 7.43 (d, $J = 8.00$ Hz, 4 H, Ar-H), 7.69 (s, 2H, 2 $CH=C$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3): 14.6 (2 CH_3), 22.5, 28.1 (2 CH_2), 125.1, 130.4 (4 CH-Ar), 132.1 (2 Ar-C), 135.3 (2 CH=C), 135.4 (2 C=C), 139.6 (2 Ar-C), 189.0 (C=O).

2,5-(*EE*)-bis-(2,4-diméthylbenzylidène)-cyclohexanone (8f)



En utilisant la procédure II, 10.37 g du composé (8f) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 3.9 mL de cyclohexanone (0.037 mol) avec 10.3 mL de 2,4-diméthylbenzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}$

Poids moléculaire = 330 g/mol

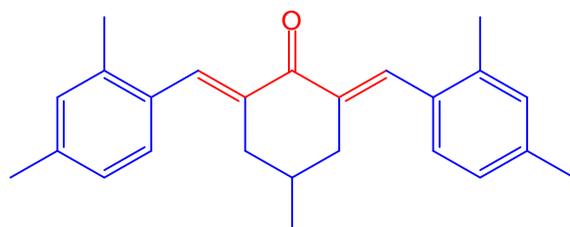
Rdt = 85 %

Pf = 120-122°C

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3): 1.71 (m, 2H, CH_2), 2.32 (s, 12H, 4 CH_3), 2.78 (m, 4H, 2 CH_2), 7.01-7.26 (m, 6H, Ar-H), 7.90 (s, 2H, 2 CH=C).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3): 20.0, 21.3 (2 CH_3), 23.6, 28.6 (2 CH_2), 126.0, 129.07, 131.06 (6 CH-Ar), 132.20, 135.83 (4 Ar-C), 136.27 (2 CH=C), 138.06 (2 Ar-C), 138.44 (2 C=C), 190.49 (C=O).

2,6-(*EE*)-dis-(2,4-diméthylbenzylidène)-4-méthylcyclohexanone (8g)



En utilisant la **procédure II**, 11.55 g du composé (**8g**) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 4.4 mL de 4-méthylcyclohexanone (0.037 mol) avec 10.3 mL de 2,4-diméthylbenzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $C_{25}H_{28}O$

Poids moléculaire = 344 g/mol

Rf = 0.54 éluant : éther de pétrole/acétone (5/1)

Rdt = 91%

Pf: 178-179 °C.

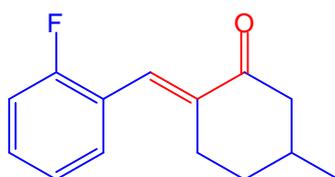
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2949 (C-H), 1662 (C=O), 1599 (C=C).

RMN- 1H (δ en ppm, $CDCl_3$) : 0.98 (d, 3H, $J = 4.0$ Hz, CH_3), 1.80-1.82 (m, 1H, CH), 2.33 (s, 6H, 2 CH_3), 2.37 (s, 6H, 2 CH_3), 2.37-2.41 (m, 2H, CH), 2.87-2.92 (m, 2H, CH), 7.02-7.07 (m, 4H, Ar-H), 7.16-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 2H, 2 $CH=C$).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, $CDCl_3$): 20.0, 21.3, 21.4 (CH_3), 29.9 (CH), 36.6 (2 CH_2), 126.1, 129.1, 131.0 (6 $CH-Ar$), 132.2, 135.4, 136.1 (6 Ar-C), 138.1 (2 $CH=C$), 138.4 (2 $C=C$), 190.2 ($C=O$).

Synthèse de benzylidèncycloalcanone

(E)-2-(2-fluorobenzylidène)-5-méthylcyclohexanone (**8 i**)



En utilisant la **procédure II**, 7.6 g du composé (**8i**) est obtenu sous forme de cristaux jaunes après la purification par recristallisation dans l'éthanol, en faisant réagir 4.4 ml de 3-méthyle cyclohexanone (0.037 mol) avec 8 mL du 2-fluorobenzaldéhyde (0.074 mol).

Formule brute : $C_{14}H_{15}OF$

Poids moléculaire = 237 g/mol

Rf = 0.44 éluant : éther de pétrole/acétone (5/1)

Rdt = 86 %

Pf: 77-78 °C.

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2935 (C-H), 1678 (C=O), 1610 (C=C).

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 1.05 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz, CH_3), 1.33-2.92 (m, 7H, C-H), 7.05-7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

Références bibliographiques du chapitre II

- 1- Lawrence, N. J.; Grown. A. T. *Planta Medica*. **1995**, *61*, 4, 372-373.1
- 2- Ducki, S.; Hadfield. J. A.; Lawrence, N. J.; Liu, C.Y.; McGown, A. T. ; Zhang. X. H. *Planta Medica*. **1996**, *62*, 185-186.
- 3- Rongshi, L. ; George, L. ; Fred E. C. T. ; Jose N. ; Xiaowu, C. ; Baoqing, G.T. ; Jose N. Dominguez. *J. Med.Chem*. **1995**, *38*, 26, 5031-5037.
- 4- Yarishkin, O.V. ; Ryu, H.W. ; Park, J.Y. ; Yang, M.S. ; Hong, S.G. ; Park, K.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2008**, *18*, 137-140.
- 5- Ahmed, K. *ChemMedChem*. **2010**, *5*, 1937-1947.
- 6- Neha, N. ; Deepali, J.; Yogesh, A.; Mitul, P.; Vilasrao, K. *IA J P R*. **2013**, *3*, 9, 7493-7505.
- 7- Eggleston, M. ; Park, S.Y. *Infection control*. **1987**, *8*, 119-125.
- 8- Merlin, J. C. ; Dangles, O. *Phytochemistry*. **1992**, *14*, 875-884.
- 9- Tamotsu, S. ; Shoji, S. ; Ushio, S. ; Tsutomu, F. ; Shin-ichi, A. *Tetrahedron Lett*. **1975**, *16*, 4463-4466.
- 10- Kim, Y. W. *Chemico-Biological Interactions*. **2006**, *161*, 125-138.
- 11- Li, J. ; Lim, S. S. ; Lee, J. Y. ; Kim, J. K. ; Kang, S. W.; Kim, J. L. ; Kang, Y. H. *J Nutr Biochem*. **2012**, *23*, 320-31.
- 12- Kirkwood, J.S. ; Legette, L.L. ; Miranda, C.L. ; Jiang, Y. ; Stevens, J.F. *J. Biol. Chem*. **2013**, *288*, 26, 19000-13.
- 13- Fukushima, M. ; Takeudi ,Y. ; KisHimoto, S. ; Yamashita, S. ; Uetsuki, K. ; Shirakawa, S. ; Suzuki, M. ; Furuta, K. ; Noyori, R. ; Sasaki, H. ; Kikuchi, Y. ; Kita, T. ; Yamori, T. ; Sawada, I. ; Kojima, M. ; Hazato, A. ; Kurozumi, S. ; Fukushima, M. *Anticancer, Druges*. **2001**, *12*, 221.
- 14- Fukushima, S. ; Kishimoto, S. ; Takeuchi ,Y. ; Fukushima, M. *Adv Drug Deliv Rev*. **2000**, *45*, 65-75.
- 15- Elke, D. ; Patrick, B.; Wouter, H.; Benjamin, v. *Phys. Chem. Chem. Phys*. **2008**, *10*, 3498-3508.
- 16- Vollhardt, P. ; Neil. ; S. Organic Chemistry, 5th ed. New York: Freeman. **2007**. 173.
- 17- Ducki, S.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; Zhang, X.; Gowen. A. T. MG. *Planta Medica*. **1995**, *45*, 143-151.
- 18- Shahriar, K. ; Robin J. M. *Molecules* . **2012**, *17*, 191-206.
- 19- Carte, B. K. ; Carr, S. ; Debrosse, C. ; Hemling, M. E. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 1815-22.

- 20- Dorvault, F. L'officine, 21^{ème} Edition. **1982**, 87-92.
- 21- Du, Z. ; Liu, R. ; Shao, W. ; Mao, X. ; Ma, L. ; Gu, L. ; Huang, Z. ; Chan, A.S.C. *Europ. J. Med.Chem.* **2006**, 41, 213.
- 22- Weber, W.M. ; Hunsaker, L.A. ; Roybal, C.N. ; Bobrovnikova-Marjon, E.V. ; Abcouwer, S.F. ; Royer, R.E. ; Deck, L.M. ; Jagt, D.L.V. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2450.
- 23- Itokawa, H. ; Shi, Q. ; Akiyama, T. ; Morris-Natschke, S.L. ; Lee, K.H. *Chinese Medicine.* **2008**, 3,11.
- 24- Anand, P. ; Thomas, S.G. ; Kunnumakkara, A.B. ; Sundaram, C. ; Harikumar, K. *Biochemical pharmacology.* **2008**, 76, 1590-1611.
- 25- Claisen, L.; Claparède, A. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1880**, 14, 2460–2468.
- 26- Schmidt, J. G. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1881**, 14, 1459–1461.
- 27- Tiwari, B.; Pratapwar , A.S.; Tapas, A.R.; Butle, S.R.; Vatkar, B.S. *Int.J. ChemTech Res.* **2010**, 2, 499-503.
- 28- Nimisha, S. ; Jyoti, P. ; Amit, Y. ; Vinita, C. ; Shalini, B. ; Anil, N. G. ; Sudhir, K. S. ; Awaneet, K. ; Shukla. P. K. ; Rama, P. T. *Eur J Med Chem.* **2009**. 44, 1705-1709.
- 29- Varun, A.; Pragi, A.; Lamba, H. S. *Der Pharmacia Lettre.* **2012**, 4, 554-557.
- 30- Bellec, C. PCM. Dentaire Pharmacie. DEUG. Chimie Organique. Vuibert. **2002**.
- 31- Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2.
- 32- Goettmann, F. ; Le Floch, P. ; Sanchez, C. *Chem. Comm.* **2006**, pp. 180-182.
- 33-
- 34- Tumer, S.U. ; Herndon, J. W. ; McMullen, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8394.
- 35- G. Wittig The Nobel Prize in Chemistry **1979**.
- 36- March, J. *Reactions, Mechanisms and Structures.* 4th Edit, John Willey et Sons, New York. **1992**.
- 37- Engman, L.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5251-54.
- 38- Lown, J. W.; Matsumoto, K. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 1165.
- 39- Xia, M. ; Chen, Z. C. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1315.
- 40- Ameta, K. L. ; Nitu, S.R. ; Biresch, K. *Analele Universitatii din Bucuresti.* **2011**, 20, 15-24.
- 41- Kappe, C.O. ; Pieber, B. ; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088-1094.

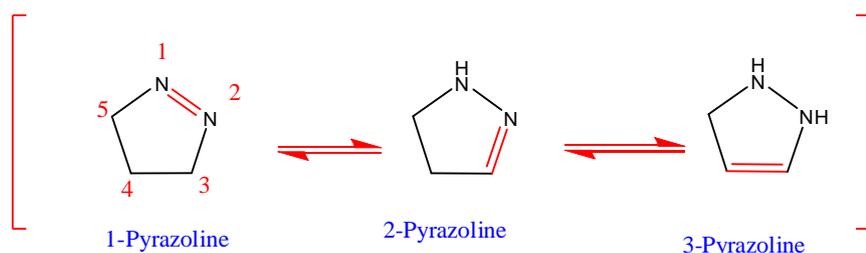
Chapitre III

Synthèse des 2-pyrazolines

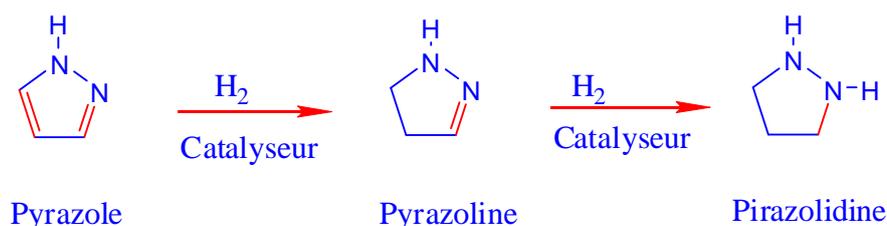
III.1. Rappel bibliographique sur les pyrazolines

III.1.1. Introduction

Les pyrazolines constituent une classe importante des composés hétérocycliques. Leur structure est constituée de deux atomes d'azote adjacents et trois atomes de carbone formant un motif hétérocyclique à cinq chaînons. Il n'a qu'une seule double liaison endocyclique à un caractère basique¹.



Le pyrazole est une base faible présente un caractère aromatique². Il est très résistant à l'oxydation et à la réduction, mais peut être hydrogéné catalytiquement, d'abord à pyrazoline, puis à pyrazolidine. Les deux composés sont des bases plus fortes que le pyrazole. Les pyrazolidines possèdent des propriétés réductrices fortes et donnent facilement l'hydrogène pour former les pyrazolines.



2-pyrazoline¹ est la forme tautomère de pyrazoline la plus stable. Ces composés sont les plus fréquemment étudiés de type pyrazoline. À partir de l'analyse aux rayons X, la structure de 2-pyrazoline a une conformation d'enveloppe.

¹Fernando, B. ; David, G. L. ; Luis, M. A. ; Ibon, A. ; José, E. *StructChem.* **2013**, 24, 421-432.

²Jean-Louis, B. ; Ahmed, A. ; D. ; David, M. ; Fatiha, A. *Chimie analytique en solution: Principes et applications.* 2^e édition. **2011**.

Les 2-pyrazolines sont insolubles dans l'eau en raison de leur caractère lipophile à cause de leur faible basicité, mais solubles dans le propylène glycol et dans les acides concentrés, formant des sels instables qui se dissocient lors de l'addition de l'eau.

III.1.2. Intérêts de 2-pyrazolines

L'importance des 2-pyrazolines^{3,4} ressort de différentes applications dans beaucoup de domaines importants. Ces applications ont suscité un grand intérêt de la part des chimistes par la recherche de nouvelles substances actives, efficaces et présentant une moindre toxicité pour la santé humaine et l'environnement.

Les 2-pyrazolines sont utilisées comme syntones précieux en synthèse organique dans le but de préparer de nouveaux composés biologiquement actifs ou utilisés en industrie. La chimie des pyrazolines a été enrichie par les travaux de Jarboe⁵ en 1967, qui a largement étudié leurs comportements biodynamiques, et leurs applications industrielles. De plus, les 2-pyrazolines ont trouvé des applications comme activateurs de polymérisation, colorants pour la laine, le nylon, comme électro conducteurs photographiques et comme leviers de longueur d'onde à scintillation liquide et polymère. Ces composés ayant également la propriété de blanchissement ou d'agir comme luminescent et des agents fluorescents. Les 2-pyrazolines sont aussi produits agrochimiques biodégradables.

Les 2-Pyrazolines sont très répandues dans la nature sous la forme d'alcaloïdes, vitamines, pigments et comme constituants de la cellule végétale et animale³.

Les 2-pyrazolines sont des analogues hétérocycliques de la curcumine, elles peuvent être utilisées comme agents anti-inflammatoires, antidiabétiques, anesthésiques, analgésiques, et insecticides...La signification de ce fragment a augmenté en raison de sa biocompatibilité et sa moindre toxicité.

Beaucoup de nouveaux dérivés de pyrazoline ont été synthétisés et brevetés, mais il ya encore de nouveaux aspects à explorer.

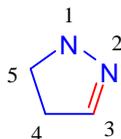
³ Shaaban, M. R. ; Mayhoub, A. S. ; Farag, A. M. *Exprt Opin. Ther. Patents.* **2012**, 22, 3.

⁴ Abdel-Aziz, M. ; Gamal-Eldeen, A. M. *Pharm. Biol.* **2009**, 47, 854–863.

⁵ Jarboe, C. H. ; Fusco, R. ; Behr, L. C. *Interscience Publishers.* **1967**. New York - London -

III.1.2.1. Propriétés optiques des 2-pyrazolines

Les dérivés de 2-pyrazoline sont des colorants fluorescents qui sont largement utilisés dans les teintures et comme blanchissements optiques des fibres de textile, de plastique et de papier. Les 2-pyrazolines absorbent la lumière de 300-400 nm et émettent une fluorescence bleue, en raison de la formation du système conjugué intramoléculaire (-N₁-N₂-C₃-) du cycle pyrazolinique⁶.



Les 2-pyrazolines ont également des applications importantes dans les domaines d'électrophotographie et d'électroluminescence. Par exemple, les diodes émettrices organiques de lumière, en raison de leur émission de lumière bleue à haut rendement quantique de fluorescence, ce sont des sources de lumière performantes susceptibles de jouer un rôle important face à la crise énergétique mondiale, tout en offrant des possibilités de désignation pour des nouvelles applications dans le domaine d'éclairage.

En plus les 2-pyrazolines sont utilisées comme senseurs chimiques fluorescents de reconnaissance des ions des métaux de transition^{7,8}. L'exposition aux métaux lourds tels que le plomb, le cuivre et le zinc constitue un grand enjeu en termes de santé humaine.

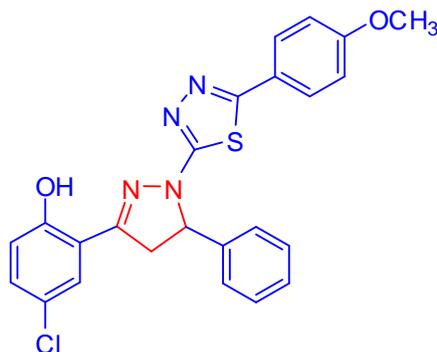
Une étude récente réalisée par Sheng-Qing Wang⁹ a montré que le composé possédant la structure présentée ci-dessous peut être utilisé comme senseur fluorescent de reconnaissance des ions de Cu²⁺ avec une haute sélectivité dans une solution de DMF: H₂O = 1 :1(v/v).

⁶ Poteau, X.; Brown, A.I.; Brown, R.G.; Holmes, C.; Matthew, D. *Dye.Pigment.* **2000**, *47*, 91-105.

⁷ Pengfei, W.; Nobuko, O.; Yuichiro, H.; Hideki, S.; Hironori, A.; Kazuyuki, K. *Tetrahedron Letters.* **2001**, *42*, 9199-9201.

⁸ Meng-Meng, L.; Wen-Bo, Z.; Ting-Ting, Z.; Wei-Liu, F.; Yu, X.; Xiao, Y.; Jun-Ying, M.; Bao-Xiang, Z. *Journal of Fluorescence.* **2013**, *23*, 1263-1269.

⁹ Sheng-Qing, W.; Ying, G.; Hao-Yan, W.; Xiao-Xin, Z.; Shi-Li, S.; Yan-Ru, Z.; Bao-Xiang, Z. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* **2013**, *106*, 110-117.

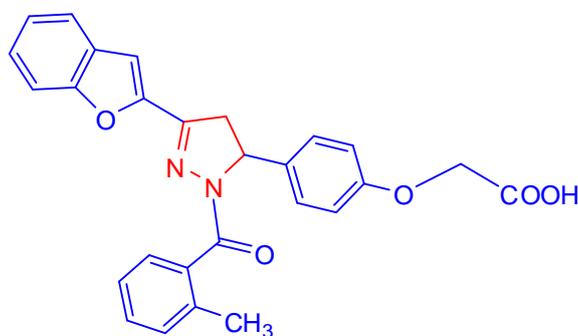


La perméabilité de 2-pyrazolines dans la membrane cellulaire, sa faible toxicité et le rendement quantique élevé, rendent le fluorophore attrayant pour des applications biologiques. Des tentatives ont été faites pour synthétiser les dérivés de 2-pyrazoline et élucider les effets des substituants sur les propriétés d'absorption et de fluorescence de cette classe de composés. Les substituants aryle dans les positions 1, 3 et 5 de la structure de 2-pyrazoline influent sur les propriétés photophysiques des fluorophores. Des substituants volumineux en positions 4 et 5 améliorent à la fois le rendement de fluorescence et la stabilité de la lumière de la molécule¹⁰.

III.1.2.2. Activités biologiques des 2-pyrazolines

III.1.2.2.1. Activité antioxydante

Babu et ses collaborateurs¹¹ ont synthétisé et évalué l'activité antioxydante d'une série des dérivés de 2-pyrazoline à des concentrations 1000, 500, 250, 100, 1, 50, 25 et 10 mg.ml⁻¹ par comparaison avec l'acide ascorbique (vitamine C) comme médicament de référence. Parmi 30 composés testés, sept ont montré une excellente activité antioxydante. [Exemple : le composé présenté par la structure suivante].



¹⁰ Breton, M. ; Prével, G. ; Audibert, J.-F. ; Pansu, R. ; Tauc, R. ; Le Pioufle, B. ; Français, O. ; Fresnais, J. ; Berret, J.-F. ; Ishow. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13268.

¹¹ Babu, V. H. ; Sridevi, C. ; Joseph, A. ; Srinivasan, K. *Indian J Pharm Sci.* **2007**, *69*, 470-473.

III.1.2.2.2. Activité antidépressive

Une étude, réalisée par Prasad et ses collaborateurs¹² a montré le potentiel antidépressif d'une série des composés dérivés de 3, 5-diphényl-2-pyrazoline possédant la structure générale suivante.

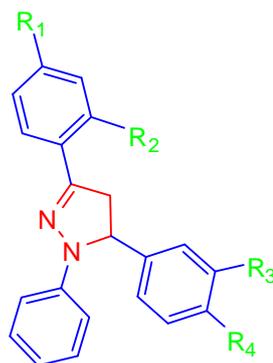


Schéma III-1: Structure des dérivés de 3, 5-diphényl-2-pyrazoline.

Cette étude a montré que les composés suivants possèdent une activité antidépressive.

- 1-Phényl-3-(2''-hydroxyphényl)-5-(4'-diméthylaminophényl)-2-pyrazoline,
- 1-Phényl-3-(2''-hydroxynaphthalèn-1''-yl)-5-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-2-pyrazoline,
- 1-Phényl-3-(4''-méthylphényl)-5-(4'-diméthylaminophényl)-2-pyrazoline

En outre, Il a été démontré que les composés possédant des groupements donneurs d'électrons tels que: diméthyl-amino, méthoxy et hydroxyle sur les deux noyaux aromatiques en positions 3 et 5 de pyrazolines, améliorent considérablement l'activité antidépressive par rapport aux pyrazolines qui ne contenant pas des substituants sur les noyaux phényles.

III.1.2.2.3. Activité anti-inflammatoire

Le pouvoir antiinflammatoire de 2-pyrazolines (Schéma III-2) a été mis en exergue dans de nombreux travaux¹³. On peut citer :

- Les dérivés de la bis-(3-aryl-4 ,5-dihydro-1-H-pyrazole-1-carboxamide), comme les composés **28** et **29** possédant des activités anti-inflammatoires remarquables par

¹² Prasad, Y. R. ; Rao, A. L. Prasoona, L. *Bioorg Med Chem Lett.* **2005**, *15*, 5030-4.

rapport à l'indométacine, comme référence standard, avec une baisse valeur d'indice d'ulcère.

- Le composé **32** qui porte un groupe nitro (substituant attracteur d'électrons) dans le cycle aryle, a montré une bonne activité anti-inflammatoire comparable avec celle des médicaments classiques pentazocine et diclofinac sodique.

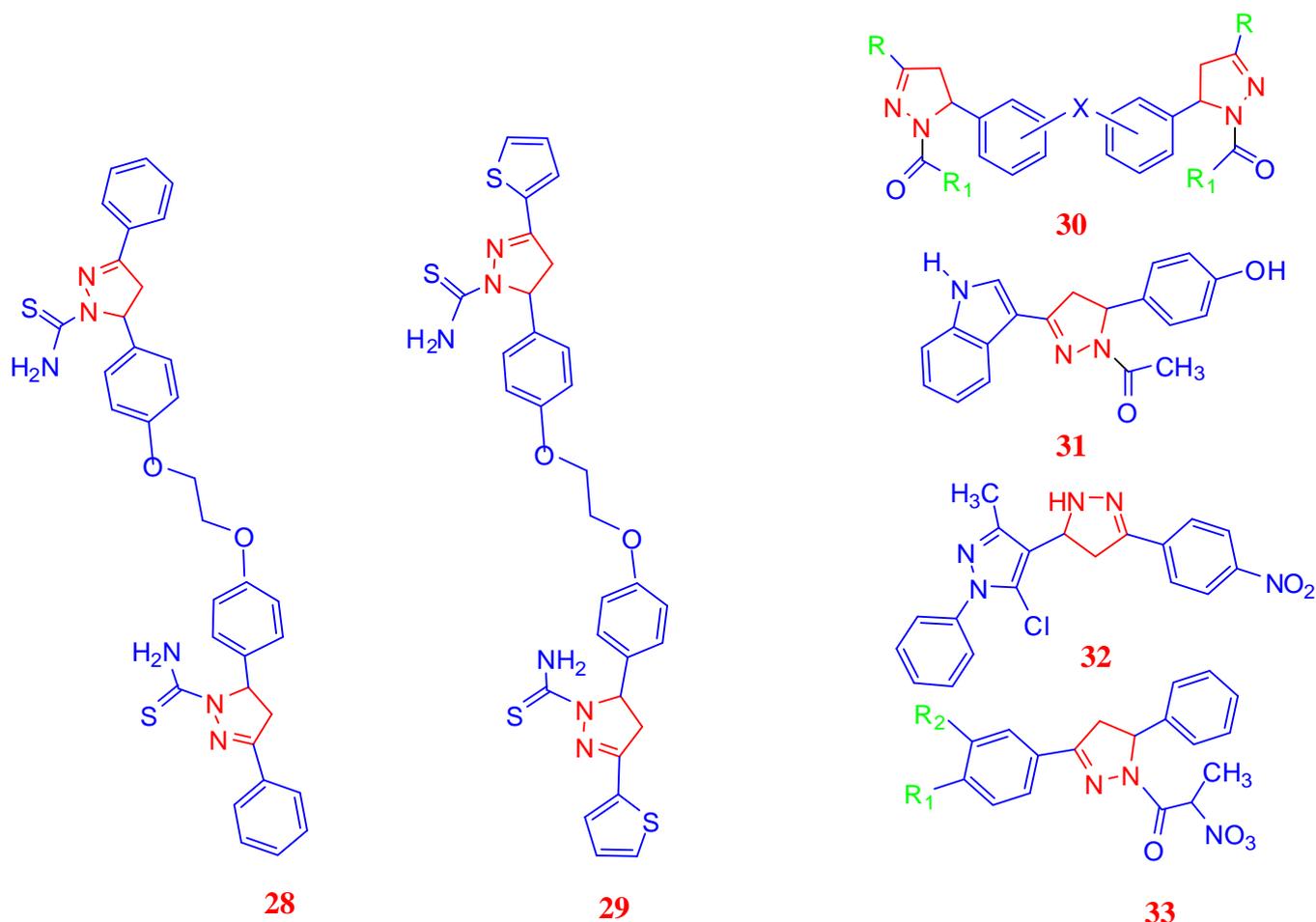


Schéma III-2: Les pyrazolines possédant l'activité anti-inflammatoire.

III.1.2.2.4. Activité anticancer

Un travail récent rapporté par Yenes-Minguez et Torrens-Jover¹⁴ a montré que les pyrazolines possédantes les structures **34**, **35** et **36** pourraient être employées avec succès dans le traitement ou la prophylaxie de nombreux types de cancers du cerveau, d'os, de la bouche,

¹³ Barsoum, F. F. ; Adel S. Girgis, A, S. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 2172-2177.

¹⁴ Yenes-Minguez, S. ; Torrens-Jover, A. *Span ES2341522A120100621*: **2010**.

de l'oesophage, de l'estomac, du foie, de la vessie, du pancréas, col de l'utérus, du poumon, du sein, du côlon, du rectum ou de cancers de la prostate.

Plusieurs nouveaux composés à base de thiazolone contenant 5-aryl-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-yl (Schéma III-3) ont été synthétisés par Havrylyuk et al¹⁵ et évalués *in vitro* pour leur activité cytotoxique. La plupart des composés testés ont montré des activités anticancéreuses contre divers types de cancer. Le composé **37** s'est avéré avoir la plus forte activité anticancéreuse.

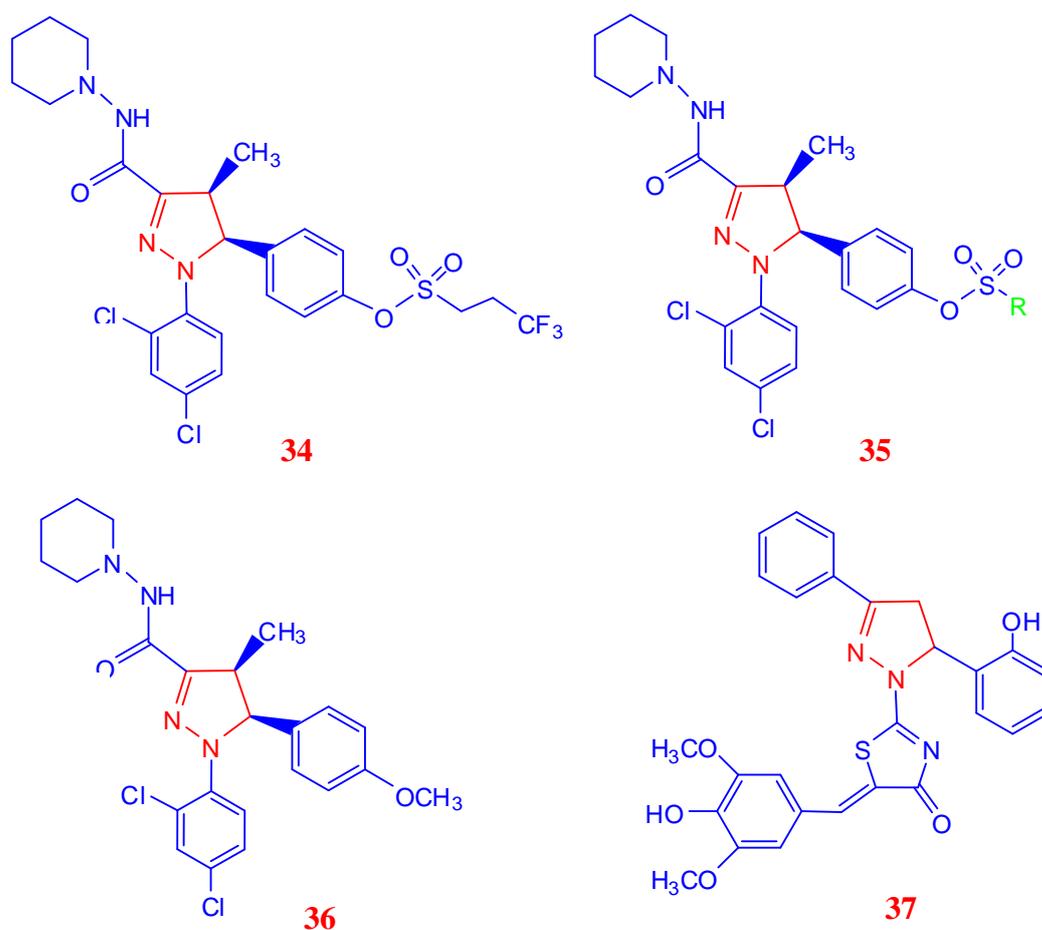


Schéma III-3: Les pyrazolines possédant les activités anticancéreuses.

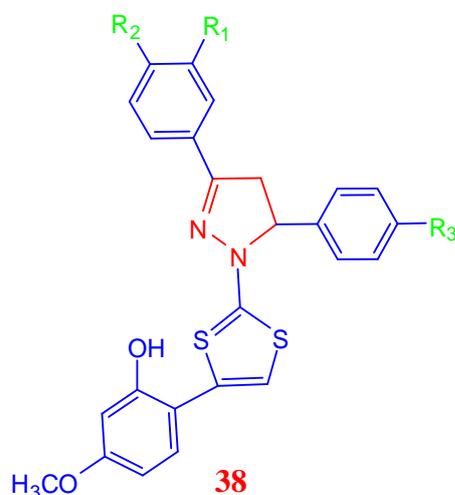
III.1.2.2.5. Activité hypotensive

Une série de 1 - (4- arylthiazol -2-yl) -3,5- diaryl-2-pyrazolines possédant la structure ci-dessous **38**, a été synthétisé par Turan-Zitouni et ses collaborateurs¹⁶ et étudié leur activité

¹⁵ Havrylyuk, D. ; Zimenkovsky, B. ; Vasylenko, O. *Eur J Med Chem.* **2009**, *44*, 1396-404.

¹⁶ Turan-Zitouni, G. ;Chevaller, P. ; Kilic, F. S. ; Erol, K. Erol, K. *Eur J Med Chem.* **2000**, *35*, 635-41.

hypotensive. Cette étude révèle que toutes les pyrazolines synthétisées ont montré une activité appréciable comparable à la clonidine comme médicament de référence.



III.1.2.2.6. Activité inhibitrice du cholestérol

Les dérivés de 2-pyrazoline de formules générales **39** et **40** diminuent les taux élevés de cholestérol³. Cet effet est confirmé par l'étude réalisée par Yenes-Minguez et Torrens - Jover¹⁷.

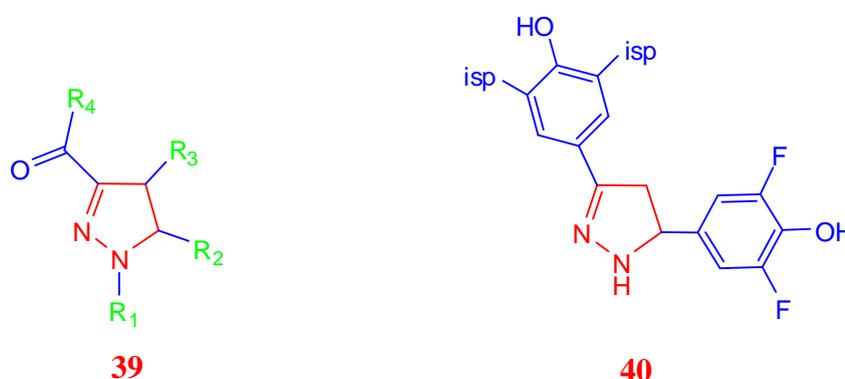


Schéma III-4: Les pyrazolines inhibitrices du cholestérol.

III.1.2.2.7. Inhibitrices de l'oxyde nitrique synthase

Dans le but de synthétiser de nouveaux composés ayant des activités neuroprotecteurs, plusieurs séries des dérivés de pyrazoline ont été synthétisées

¹⁷Yenes-Minguez, S. ; Torrens-Jover, A. *Eur Par Appl*.EP1947087A120080723. **2008**.

(Schéma III-5). Parmi les composés étudiés, les pyrazolines **41**, **42**, ont montré les plus hautes activités avec des pourcentages d'inhibition de 70 et 62%, respectivement¹⁸.

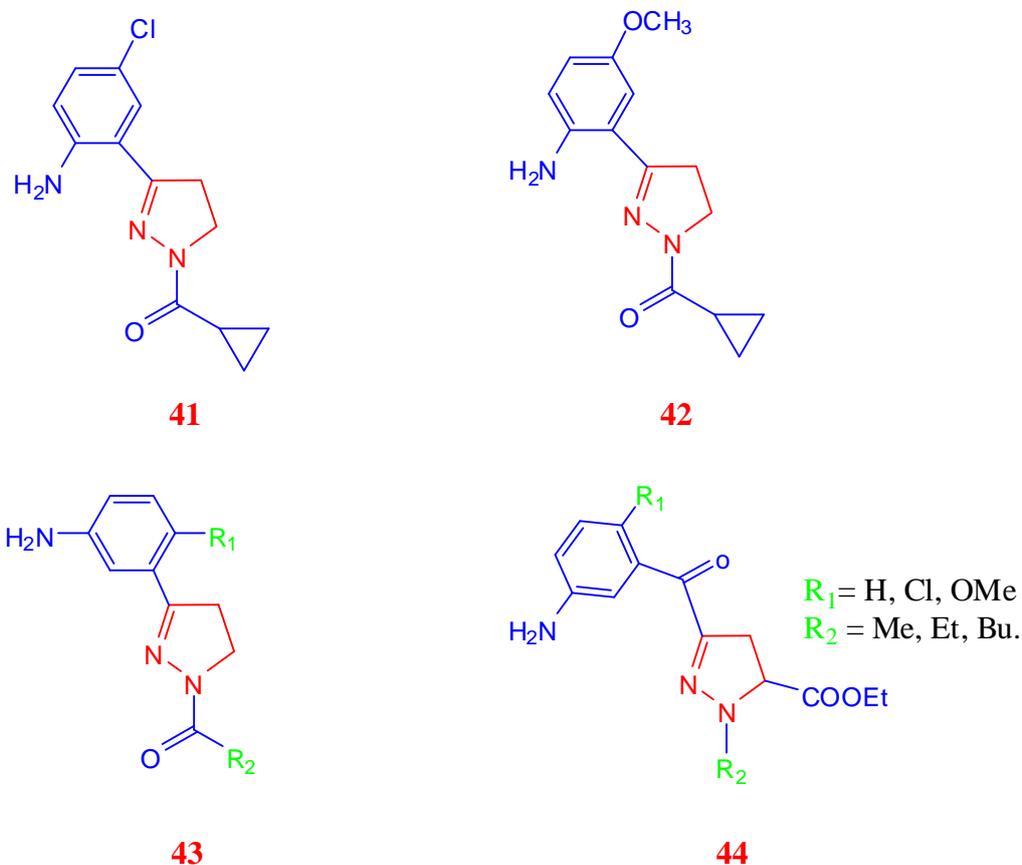


Schéma III-5: Les pyrazolines inhibitrices de l'oxyde nitrique synthase.

III.1.2.2.8. Activité antidiabétique

Fisas-Escasany et ses collaborateurs¹⁹ ont préparé une série de 2-pyrazolines possédants la structure générale **45**, afin de les utiliser en association avec d'autres agents antidiabétiques.

¹⁸ Camacho, M. E. ; Leon, J. ; Entrena, A. *J Med Chem.* **2004**, *47*, 5641-50.

¹⁹ Fisas-Escasany, M. A. ; Buschmann, H. H. *Span. ES2328653A120091116.* **2009**.

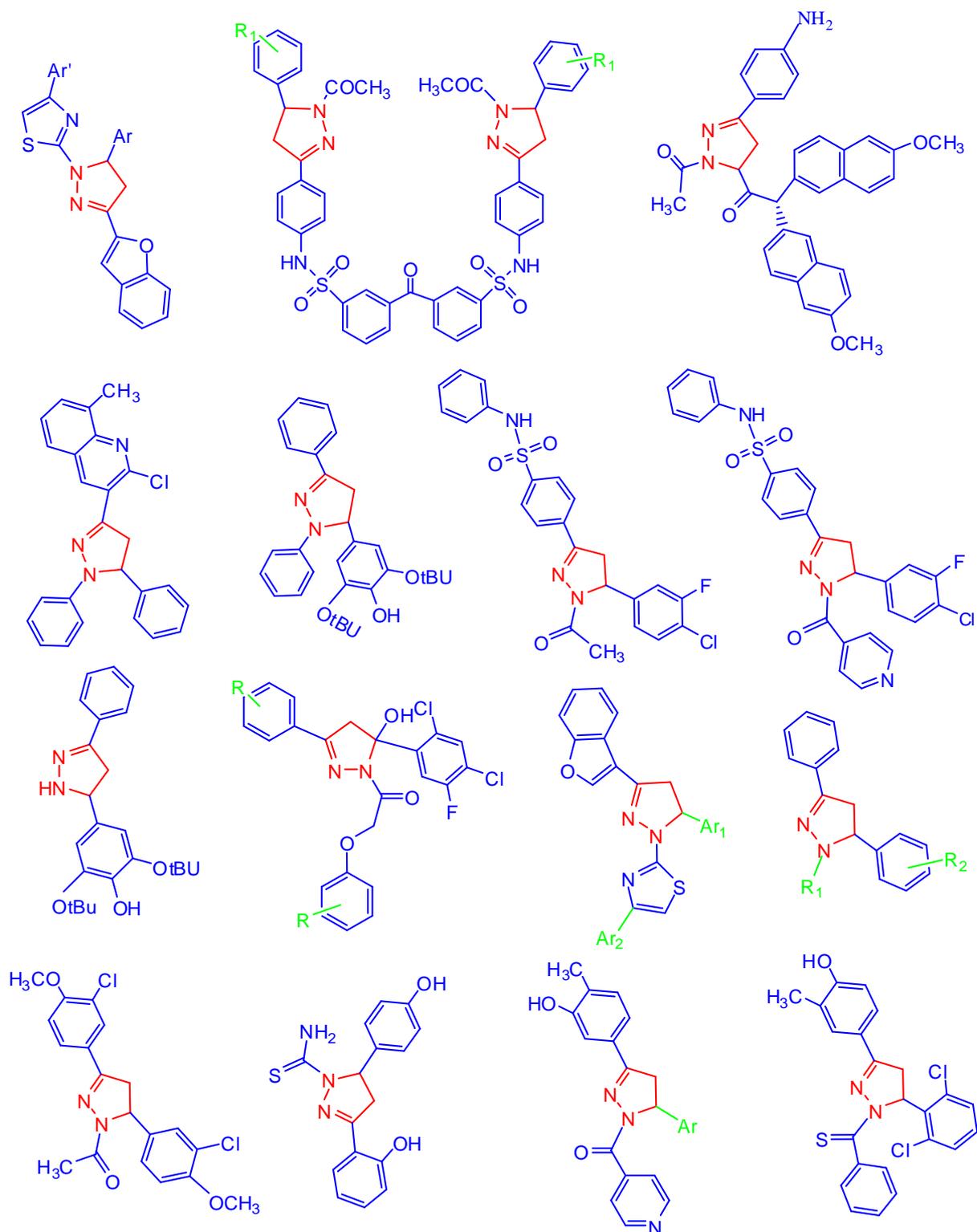


Schéma III-7: Pyrazolines possédant les activités antimicrobiennes.

III.1.3. Méthodes de synthèse des 2-pyrazolines

De nombreuses méthodes de synthèse de 2-pyrazolines ont été décrites dans la littérature²¹. Une recherche bibliographique exhaustive effectuée dans ce cadre, permet de relever les stratégies majeures de synthèse suivantes :

III.1.3.1. Réaction 1,3 dipolaire des diazoalcanes

La cycloaddition 1,3-dipolaire²², aussi connue sous le nom de cycloaddition de Huisgen est une réaction en chimie organique appartenant à la grande famille des cycloadditions, pour former un cycle à cinq chaînons comme les pyrazolines. Les cycloadditions 1,3-dipolaire sont des réactions de type cycloaddition [4 +2].

Elles sont influencées par plusieurs facteurs comme l'effet des substituants, la polarité du solvant, la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis ou les catalyseurs enzymatiques.

III.1.3.1.1. Réaction de diazométhane avec les esters α , β -insaturés.

Parmi les méthodes de synthèse des 2-pyrazolines, celle décrite par Pechmann²³ en 1894 (Schéma III-8), elle consiste en une cycloaddition 1,3-dipolaire d'esters α,β -insaturé avec diazométhane. Le premier produit formé de cette réaction est : 1-pyrazoline, qui s'est ensuite isomérisé spontanément en 2-pyrazoline, l'isomère le plus stable thermodynamiquement.

²¹ Mohamad, Y. ; Payal, Jain. *Arabian Journal of Chemistry*. **2011**, 09, 13.

²² Huisgen, R. *Angewandte Chemie International Edition*. **1963**, 2, 11, 633–645.

²³ Pechmann, H.V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**. 27. 1890.

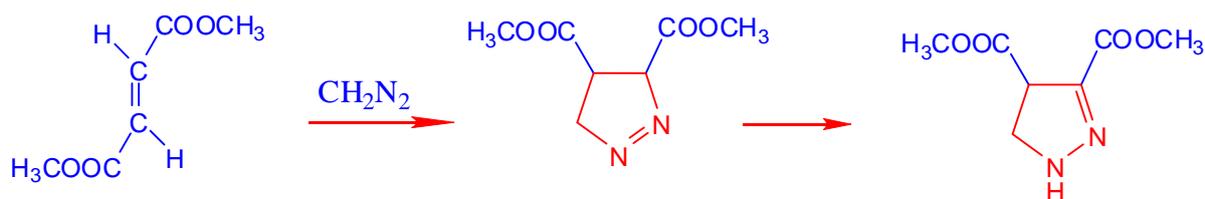


Schéma III-8: Synthèse de 2-pyrazolines par Pechmann.

III.1.3.1.2. Réaction de diazométhane avec les cétones α,β -insaturées.

D'autres travaux reportés par Azzarello²⁴ en 1906 ont montré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de benzalacétone avec diazométhane dans l'éther anhydre a conduit à la synthèse de 3-acétyl-4-phényl-2-pyrazoline (Schéma III-9) Cette réaction a été répétée plus tard par Smith et Howard²⁵ et par Raju et Rao²⁶ qui ont confirmé l'hypothèse de Azzarello.

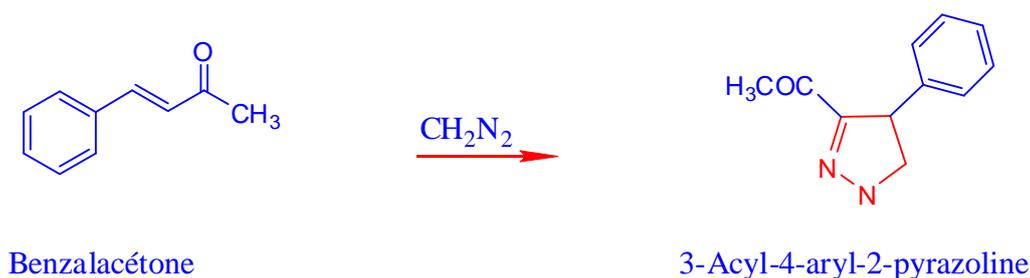


Schéma III-9: Synthèse de 2-pyrazoline par Azzarello.

Smith et Pings²⁷ ont synthétisé en premier lieu 3-benzoyl-4-phényl-1-pyrazoline par la réaction de chalcone avec diazométhane. Cette molécule a été convertie en 3-benzoyl-4-phényl-2-pyrazoline par chauffage doux. La déazotation thermique du composé a donné la méthylchalcone (Schéma III-10).

²⁴Azzarello, J. *Gazz Chim Ital.* **1906**. 36. 50.

²⁵Smith, L. I. ; Howard, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**. 65. 165.

²⁶Raju, G. V. S. ; Rao, K. S. *Curr. Sci.* **1989**. 58. 1030.

²⁷Smith, L. I. ; Pings, W. B. *J. Org. Chem.* **1937**. 2. 23.

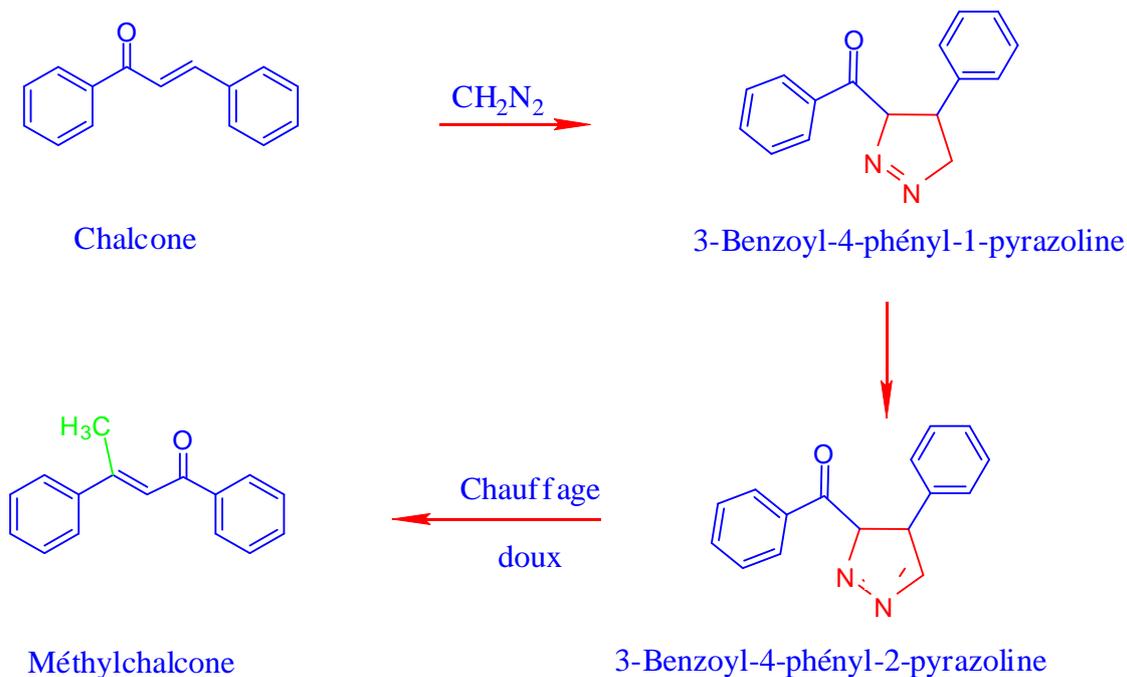


Schéma III-10: Synthèse de 2-pyrazoline par Smith et Pings.

La littérature reporte d'autres travaux concernant l'obtention des 2-pyrazolines accolées à des furyles. En effet, Aleksandrova et ses collaborateurs²⁸ ont rapporté la synthèse de 4-aryl-3-(2'-furyl-1'-carbonyl)-2-pyrazolines (Schéma III-11) à partir de diazométhane et des furyles, analogues de chalcone.

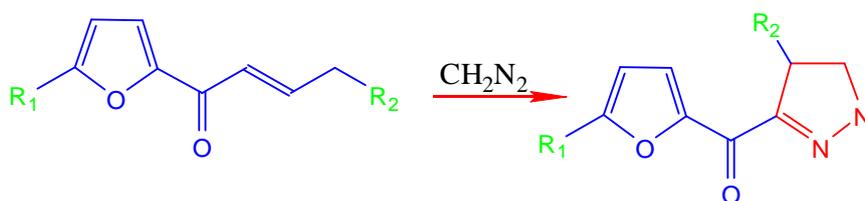


Schéma III-11: Synthèse de 2-pyrazolines par Aleksandrova.

²⁸Aleksandrova, L. A. ; Dorofeeva, N. A. ; Chernova, A. V. ; Khairullin, V. K. *Org. Chem.* **1978**, *14*, 1974.

III.1.3.1.3. Réaction de diazométhane avec les cétones exocycliques α, β -insaturées.

La réaction reportée par Mustafa et Hilmy²⁹ (Schéma III-12) est considérée comme le premier exemple de formation de 2-pyrazoline par réaction de cycloaddition de diazométhane avec des cétones exocycliques α, β -insaturées. Cette réaction consiste à faire réagir le diazométhane en présence de 2-arylidène-3-phényl-1-indanone comme substrat de départ.

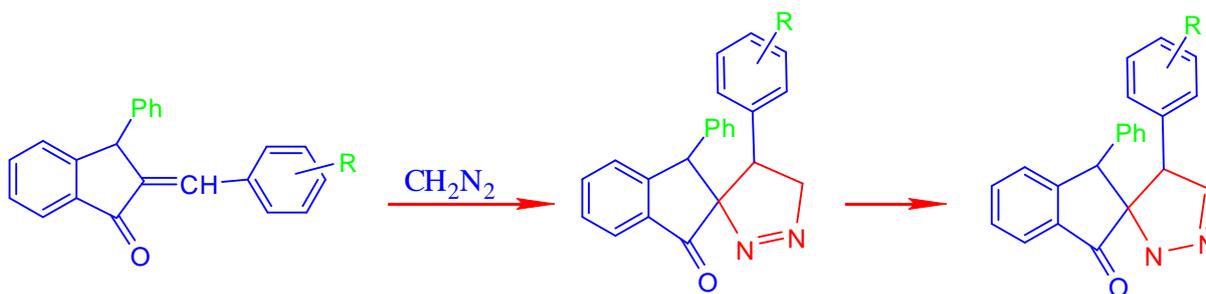


Schéma III-12: Synthèse de 2-pyrazolines par Mustafa et Hilmy.

On peut résumer que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'énone α, β -insaturée avec le diazométhane conduit à la formation de 1-pyrazoline, ce composé s'isomérise ensuite spontanément en 2-pyrazoline (l'isomère le plus stable thermodynamiquement).

III.1.3.2. Synthèse des 2-pyrazolines par les hydrazines.

En 1887, Fischer et Knövenagel³⁰ ont synthétisé pour la première fois une pyrazoline par la réaction de phénylhydrazine et l'acroléine. Cette découverte rend possible la préparation des pyrazolines à partir de la réaction de cycloaddition d'un composé carbonylé α, β -insaturé avec un dérivé d'hydrazine. En 1908, Von Auwers³¹ a appliqué cette méthode pour la synthèse de la 1-phényl-2-pyrazoline.

²⁹ Mustafa, A. ; Hilmy, M. K. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3254.

³⁰ Fisher, E. ; Knövenagel, O. *Ann.* **1887**. 239. 194.

³¹ Von Auwers, K.; Muller, K. *Chem Ber.B.* **1908**. 41. 4230.

III.1.3.2.1. Réaction des hydrazines avec des aldéhydes α,β -insaturés.

La synthèse des 2-pyrazolines à partir des hydrazines et des composés carbonylés α,β -insaturés a été réalisée à la fin du XIX^{ème} et début du XX^{ème} siècle³⁰. La (Schéma III-13) présente un exemple de synthèse des 2-pyrazolines substituées en position 1 et 5.

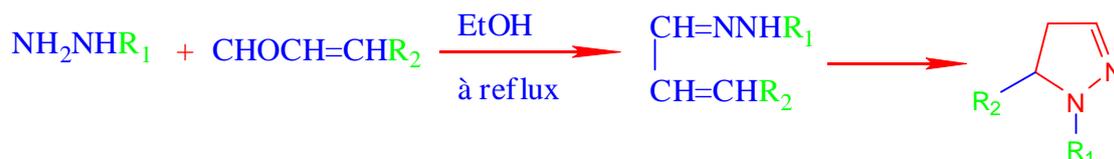


Schéma III-13: Synthèse de 2-pyrazolines substitués en position 1 et 5.

III.1.3.2.2. Réaction des hydrazines avec des cétones α,β -insaturées.

La synthèse la plus répandue de 2-pyrazolines est basée sur la réaction des cétones α,β -insaturées avec des hydrazines, sous diverses conditions opératoires avec des rendements élevés. Egalement, les hydrazines et les cétones α,β -insaturées ont été mises à réagir dans une solution chaude d'alcool, ou dans un mélange du benzène avec de l'éthanol. 2-pyrazolines peuvent aussi être préparées à partir de la réaction des cétones α,β -insaturées avec la phénylhydrazine à reflux en milieu de pyridine³².

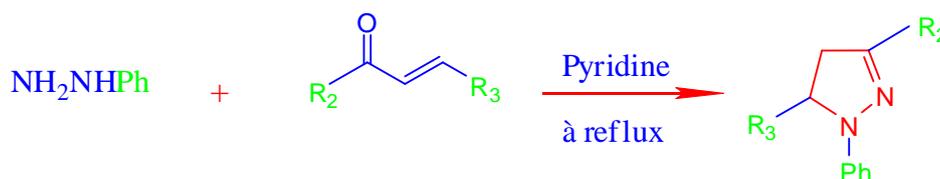


Schéma III-14: Synthèse des 2-pyrazolines par la réaction des cétones α,β -insaturées avec des hydrazines.

³²Anjaneyulu, A.S.R. ; Sudha, R. G. ; Gowri, A. K. ; Mallavafani, U. V. ; Murthy, Y.L.N. *Indian J Chem Tech.* **1995**, 34, 933.

Baylis-Hillman et ses collaborateurs³³, ont réalisé la synthèse des pyrazolines tri substituées (Schéma III-15) avec une régiosélectivité élevée (89%), en faisant réagir la phényle hydrazine avec les cétones α,β -insaturées dans du dichloroéthane.

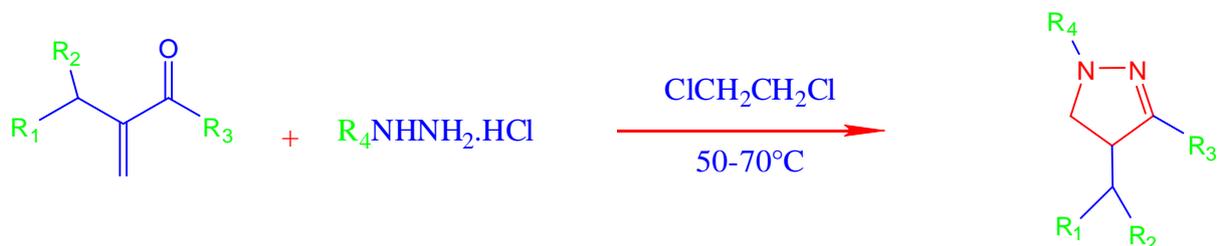


Schéma III-15: Synthèse de pyrazolines par la réaction de Baylis-Hillman.

III.1.3.2.3. Réaction des hydrazines avec des dibenzylidène-acétones.

Les 2-pyrazolines peuvent être également préparées par la réaction des hydrazines avec des cétones possédant plus d'une double liaison conjuguée avec le groupe carbonyle. Cette réaction induit une cyclisation donnant des 2-pyrazolines trisubstituées³⁴ (Schéma III-16).

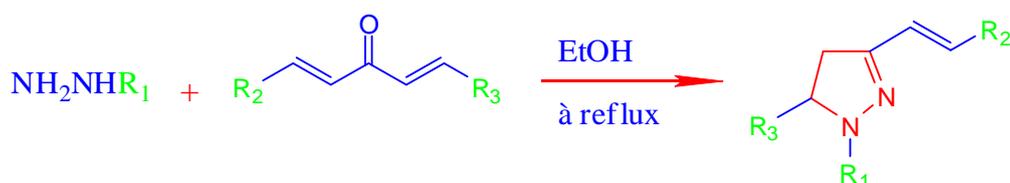


Schéma III-16: Synthèse de pyrazolines par la réaction des hydrazines avec des dibenzylidèneacétones.

III.1.3.2.4. Réaction des hydrazines avec des chalcones.

Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature concernant la cycloaddition des hydrazines avec les dérivés de chalcone qui conduit aux 2-pyrazolines, en milieu acide

³³ Lee, K.Y. ; Kim, J.M. ; Kim, J.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 44, 6737-6740.

³⁴ AL-Farkh, Y. A. ; Al- Hajjar. F.H. ; AL-Shamali, F. S. ; Hammoud, S. H. *Chem. Pharm. Bult.* **1979**. 27. 257.

acétique et l'éthanol. Ces solvants organiques sont volatils et responsables de pollution pour l'environnement. Dans une étude récente, réalisée par Vasant. B et ces collaborateurs³⁵, la réaction de cycloaddition des chalcones possédant la structure générale **47** avec l'hydrazine en utilisant le glycérol comme solvant alternatif « vert », conduit à une série de 2-pyrazolines présentées par la structure générale **48** (Schéma III-17).

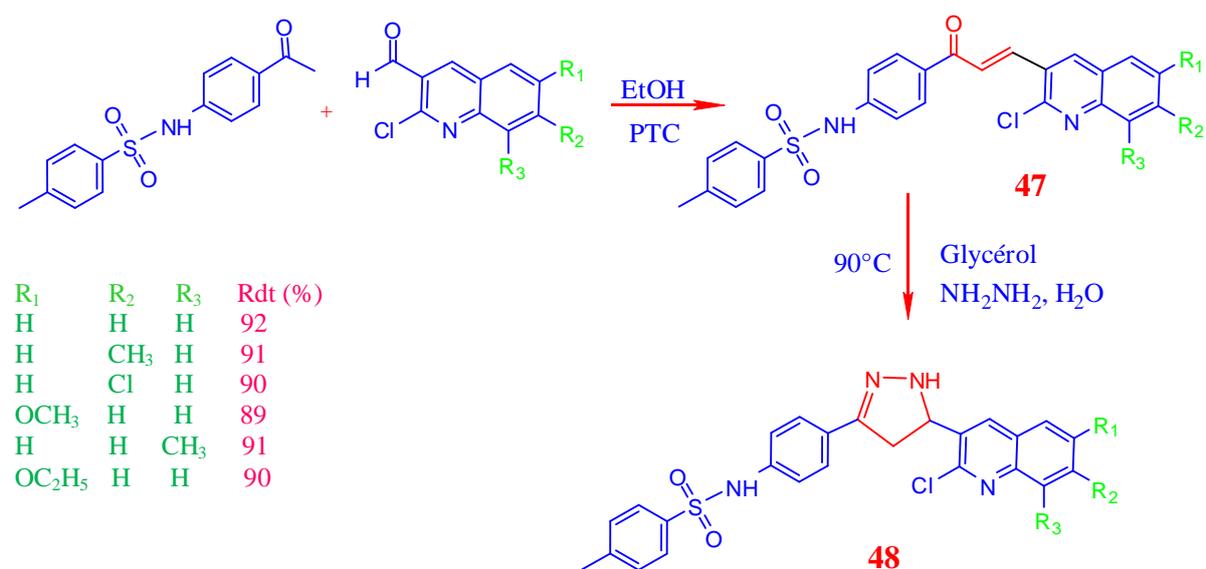


Schéma III-17: Synthèse des pyrazolines par Vasant.

Une série des chalcones **49** a été obtenue par Davood et ses collaborateurs³⁶, en condensant les dérivés de 1-acétylnaphthalène avec les dérivés de 1-naphthalaldéhyde en présence d'une base forte NaOH dans l'éthanol. Les chalcones synthétisées ont été exploitées pour préparer les 2-pyrazolines **50** différemment substituées, en les faisant réagir avec l'hydrazine hydrochloride, phényle hydrazine et semicarbazidehydrochloride à reflux en présence d'acide acétique comme solvant (Schéma III-18).

³⁵ Vasant, B. J. ; Dinesh, L. L. ; Prashant, D. N. ; Wamanrao, N. J. *Der PharmaChemica*. **2013**, 5, 1, 8-11.

³⁶ Davood, A. ;Maseud, S. *Molecules*.**2002**, 7, 885-895.

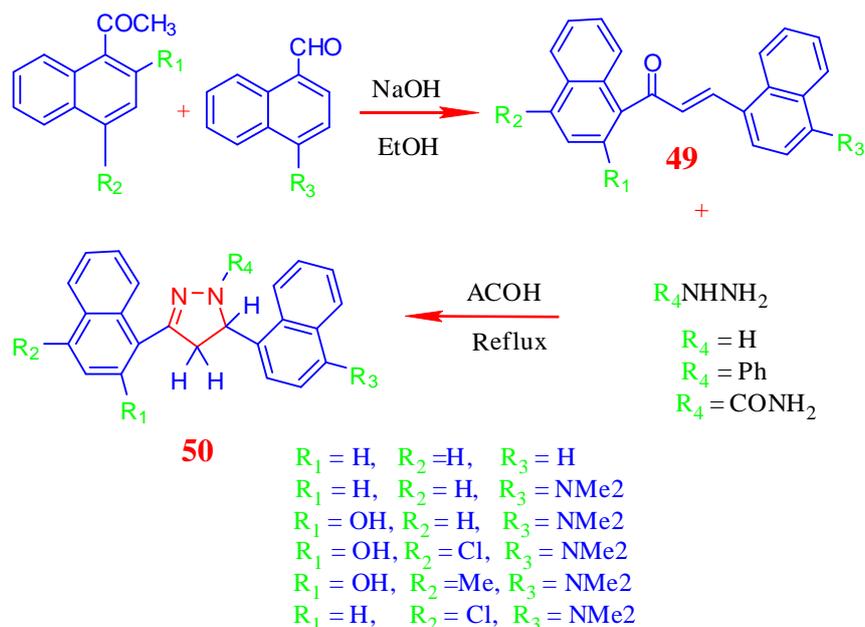


Schéma III-18: Synthèse des pyrazolines par Davood.

Karthikeyan³⁷ et al ont rapporté une méthode de synthèse basée sur l'utilisation des acides de Lewis tel que triflate d'argent Ag (I) comme catalyseurs. L'activation du carbone de carbonyle des chalcones utilisées comme substrats par ces catalyseurs, permet la cyclisation avec les dérivés de l'hydrazine pour donner les 2-pyrazolines désirées (Schéma III-19) avec un bon rendement.

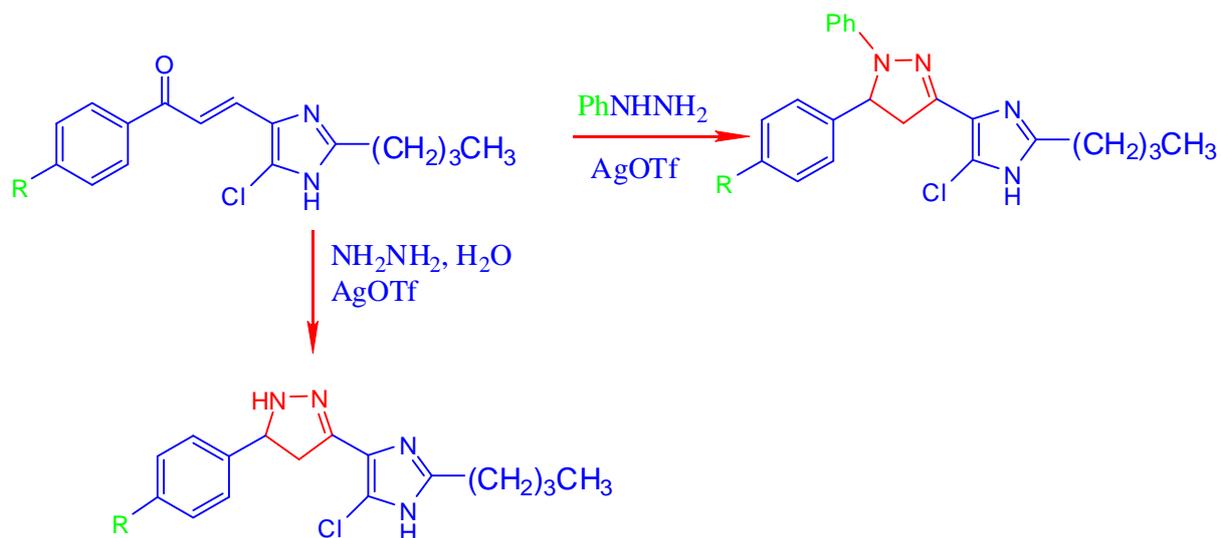


Schéma III-19: Synthèse de pyrazolines par Karthikeyan.

³⁷ Karthikeyan, V. ; Karunakaran, R. J. *Int J Chem Tech Res.* **2012**, 4, 1490-1496.

D'autres composés de type 2-pyrazolines ont été également synthétisés³⁸ par la cyclisation de l'hydrazine avec les cétones α , β -insaturées en présence de triéthanolamine comme solvant dans 15-20 min (Schéma III-20).

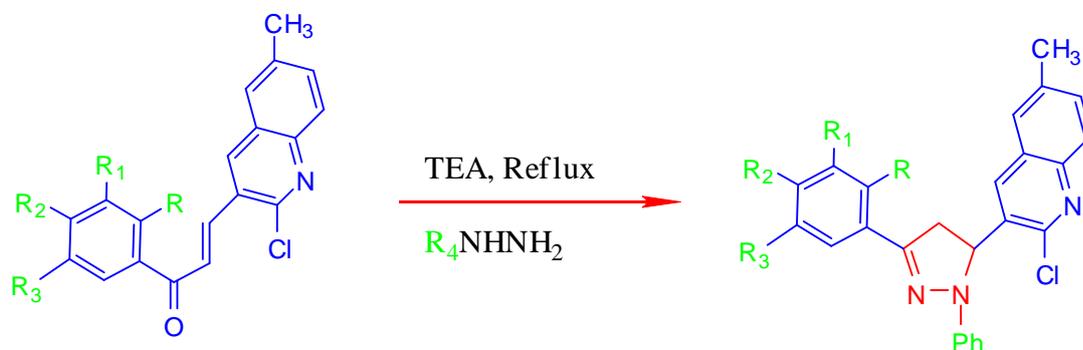


Schéma III-20: Synthèse des pyrazolines par Shyam.

La réaction de cyclisation de 4-phénylbut-3-en-2-one avec la phénylhydrazine hydrochloride pendant une heure, conduit au 4,5-dihydropyrazoles dans une seule étape³⁹ (Schéma III-21).

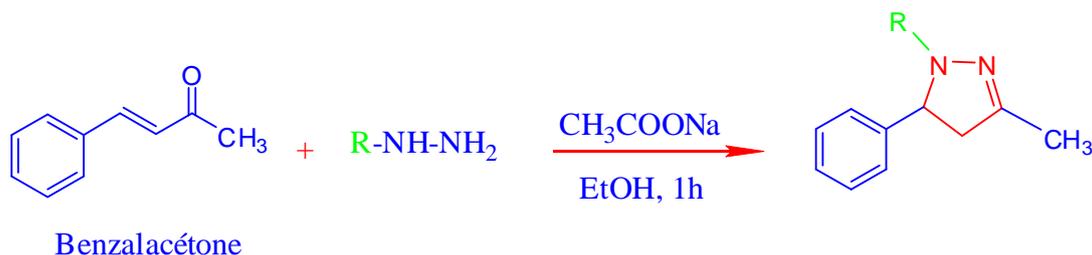


Schéma III-21: Synthèse de pyrazolines par Jayaroopa.

III.1.3.2.5. Réaction des hydrazines avec des cétones exocycliques α , β -insaturées.

Les pyrazolines tricycliques ont été synthétisées par la réaction du 2-arylidène (benzocycloalkanones) avec les hydrazines sous diverses conditions⁴⁰ (Schéma III-22).

³⁸ Shyam, S.M. ; Archana, Y.V. ; Sandeep, V. ; Kansole, S. B. Z. ; Vibhute, Y.B. *Res J Pharm, Biol Chem Sci.* 1(3); 631-634.

³⁹ Jayaroopa, P. ; Ajay Kumar, K. *Int J of Pharm and Pharm Sci.* 2013, 5, 4, 431-433.

⁴⁰ Rovnyak, G. C. ; Shu, V. *J. Org. Chem.* 1979. 44. 2518.

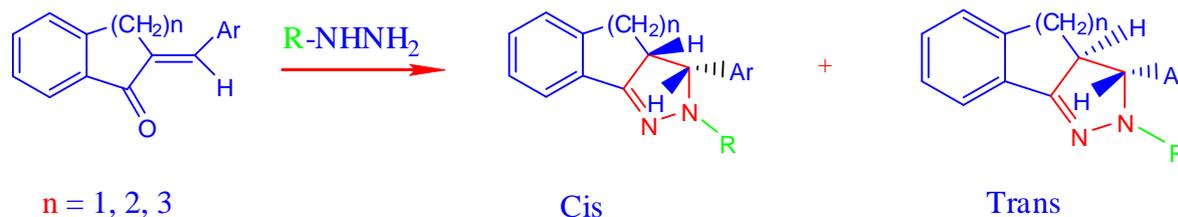


Schéma III-22: Synthèse des pyrazolines tricycliques.

Dans de nombreux cas, les solutions de méthanol ou l'éthanol de α,β -énones appropriées et l'hydrazine ont été portés à reflux pendant plusieurs heures, et les pyrazolines tricycliques correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements⁸¹. Dans certains cas, les deux produits de départ peuvent réagir dans un milieu acide donnant généralement le mélange *cis / tran* de ces pyrazolines. Ces diastéréoisomères peuvent être facilement séparés⁴¹. Toutefois, lorsque 2-benzylidène-1-tétralone ($n=2$) et les hydrazines sont mises à réagir en milieu pyridine à ébullition, les isomères *trans* des pyrazolines appropriées ont été obtenus avec de bons rendements.

III.1.3.2.6. Réaction des hydrazines avec 2-alcyn-1-ones.

Une autre étude menée par Waldo et ses collaborateurs⁴², sur la cyclisation de 2-alcyn-1-ones avec acylhydrazine conduit aux 1-acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles avec de bons rendements.

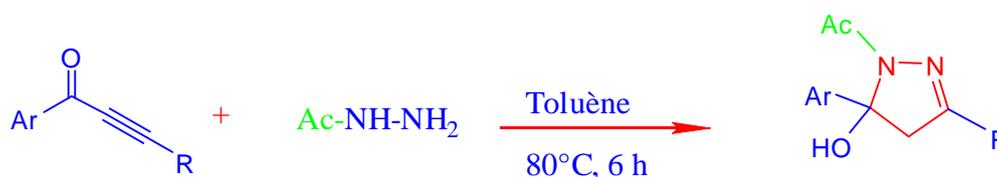


Schéma III-23: Synthèse des pyrazolines par Waldo.

III.1.3.2.7. Réaction des hydrazines avec 2-alcyn-1-ones.

D'autre part, Saman⁴³ a développé une voie d'accès aux pyrazoline à quatre cycles consiste à faire réagir un mélange de trois composés : aldéhydes aromatiques,

⁴¹ Faidallah, H. M.; Makki, M. S. I. *J. Chem. Chinoise. Soc.* **1994**, 41, 585.

⁴² Waldo, J. P. ; Mehta, S. ; Larock, R.C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6666-6670.

⁴³ Saman, D. *ChemSci Trans.* **2012**, 1, 41-44.

3-méthyl-1H pyrazol-5(4H)-one et α ou β -naphthol au moyen d'une activation catalytique. La réaction conduit aux produits cibles dans une seule étape avec un rendement quantitatif (Schéma III-24).

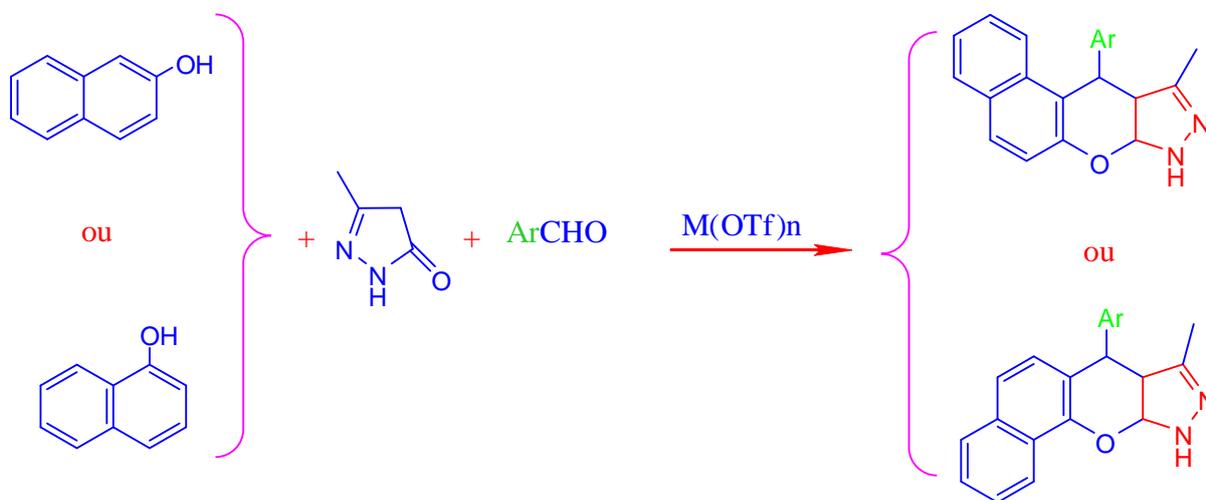


Schéma III-24: Synthèse des pyrazolines à quatre cycles.

III.1.3.3. Synthèse des 2-pyrazolines par micro-ondes.

En se basant sur la recherche bibliographique effectuée sur les méthodes de synthèse des 2-pyrazolines, peu de réactions effectuées par micro-ondes comparativement aux méthodes conventionnelles.

Parmi les méthodes de synthèse des 2-pyrazolines sous irradiation par micro-ondes, celle de Rajora⁴⁴. Elle consiste à synthétiser des pyrazolines substituées en position N1 (Schéma III-25) en utilisant la phénylhydrazine, l'hydrate et la thiosemicarbazide comme agents de cyclisation.

⁴⁴ Rajora, J. ; Yadav, J. ; Kumar, R. ; Srivastava, Y. K. *Ind. J. Chem.* **2010**, 49, 989.

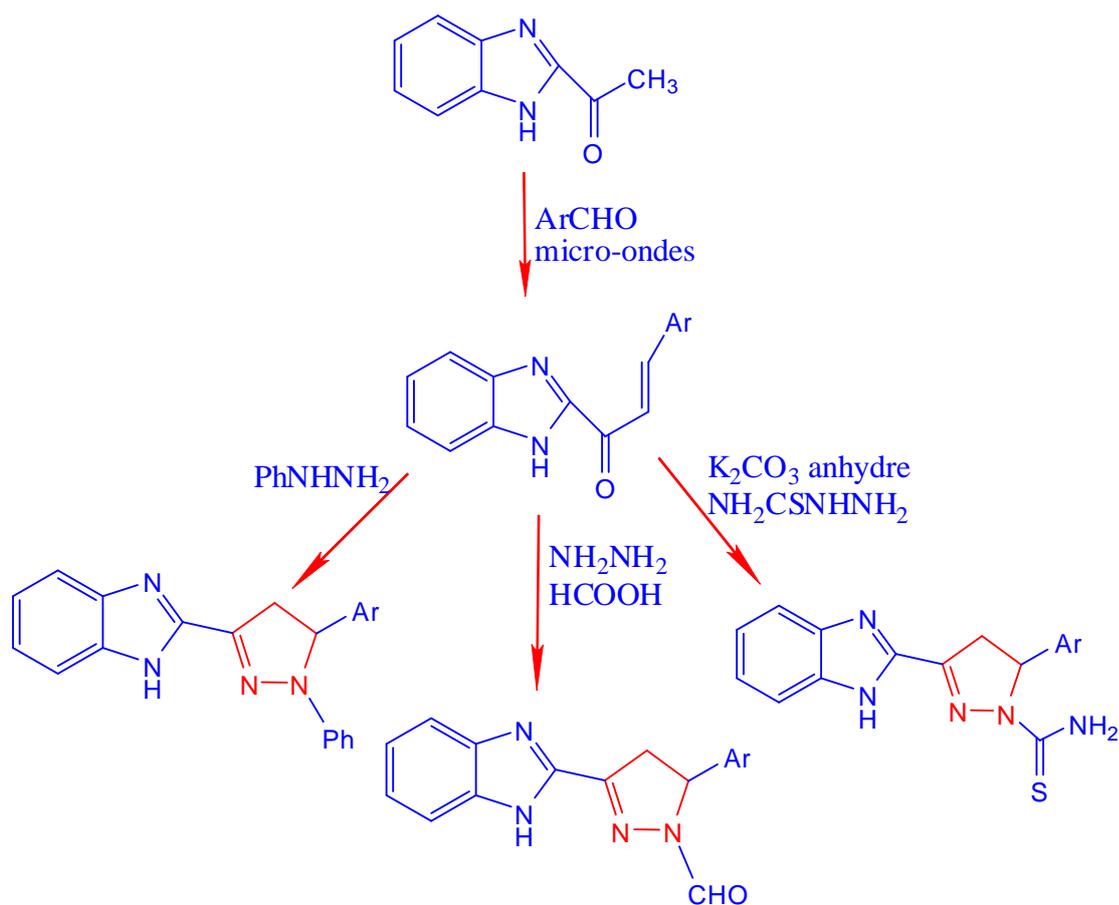


Schéma III-25: Synthèse des pyrazolines par Rajora.

Ben-Alloum et ses collaborateurs⁴⁵ ont rapporté la synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par addition dipolaire-1,3 de la diphenylnitrilimine sur alumine en milieu sec sous irradiation micro-ondes avec les 5-arylidènerhodanines (Schéma III-26).

Par chauffage classique à température finale et pendant le même temps d'exposition que sous irradiation par micro-ondes, la réaction est remarquablement plus lente. En effet, des traces de ces composés sont obtenues.

⁴⁵ Ben-Alloum, A. ; Bakkas, S. ; Bougrin, K. ; Soufiaoui, M. *New J. Chem.* **1998**, 22, 809-812.

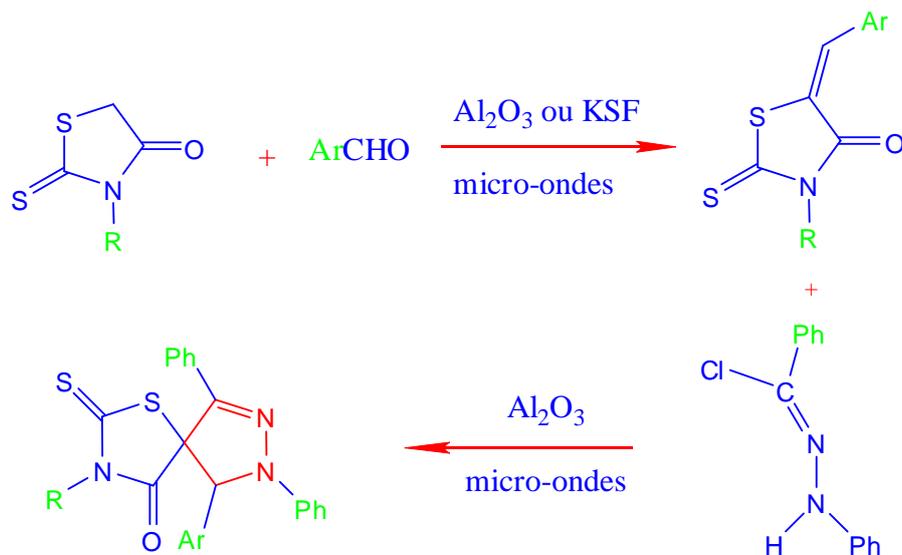


Schéma III-26: Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par micro-ondes.

Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le [tableau III-1](#).

Tableau III-1: Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par irradiation micro-ondes.

R	Ph	T _f /°C ^a	Rendement/% ^b	Rendement/% ^c
H	C ₆ H ₄	117	80	Traces
H	p-MeOC ₆ H ₄	125	75	Traces
H	p-NO ₂ C ₆ H ₄	130	86	Traces
H	p-ClC ₆ H ₄	126	84	Traces
CH ₃	C ₆ H ₄	120	87	Traces
CH ₃	p-MeOC ₆ H ₄	126	82	Traces
CH ₃	p-NO ₂ C ₆ H ₄	128	94	Traces
CH ₃	p-ClC ₆ H ₄	125	90	Traces

^aTempérature finale évaluée par une sonde thermométrique.

^bRendements obtenus à températures T_f par irradiation micro-ondes

^cRendements obtenus à températures T_f par chauffage classique pendant le même temps (10 min)

Récemment, les travaux de Navin Patel et ses collaborateurs⁴⁶, sur la synthèse d'une série de dérivés de 2-pyrazolines par cyclisation des chalcones sous irradiation micro-ondes et par chauffage conventionnel (Schéma III-27) ont montré que le chauffage par micro-ondes permettait une diminution considérable du temps de réaction, une procédure expérimentale simple, des rendements élevés de la réaction ont été obtenus pour des temps de réaction très courts de quelques minutes par comparaison faite avec les résultats obtenus par chauffage conventionnel.

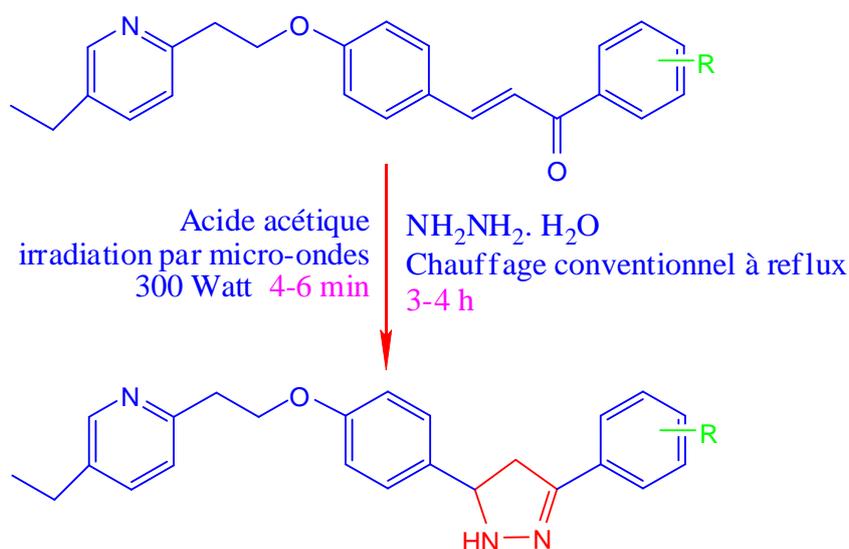


Schéma III-27: Synthèse de 2-pyrazolines par chauffage conventionnel et irradiation micro-ondes

Le tableau III-2, rassemble les résultats de ces travaux.

⁴⁶Navin, B. P. ; Faiyazalam, M. S. ; Hemant, R. P. ; Dhanji, R. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2013.

Tableau III-2: Comparaison entre les rendements du chauffage conventionnel et sous irradiation par micro-ondes.

R	Chauffage par micro-ondes		Chauffage conventionnel	
	Temps (min)	Rendement%	Temps (heur)	Rendement %
-H	4.2	87	4.4	76
4-OCH ₃	4.8	84	3.8	78
-4F	6.5	89	5.1	75
2,4-di-Cl	6.2	86	5.8	72
4-OH	3.8	85	5.2	79
3,4-di-Cl	4.5	84	4.6	73
3-OCH ₃	5.6	83	4.9	74
3-F	4.0	82	4.2	76
4-Cl	5.2	89	5.1	73
2,4-di-F	5.7	85	5.5	76

III.2. Synthèse des pyrazolines

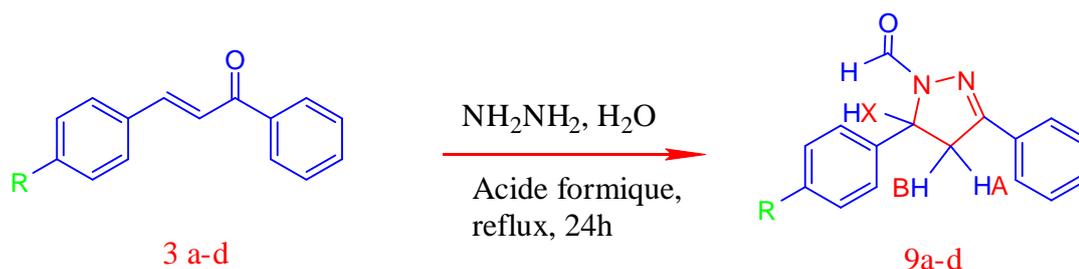
III.2.1. Introduction

Les 2-pyrazolines sont des composés azotés à cinq chaînons, avec un carbone asymétrique en position 5. Ce sont des analogues hétérocycliques de la curcumine. Nous avons pu synthétiser plusieurs séries de nouvelles 2-pyrazolines par la cyclisation des cétones α,β -insaturées préalablement synthétisées (Chapitre II), avec les dérivés de l'hydrazine.

Les 2-pyrazolines présentent d'intéressantes propriétés biologiques, telles que : l'activité antibactérienne et antifongique qui seront évaluées dans le quatrième chapitre, afin d'étudier la relation structure-activité

III.2.2. Synthèse des pyrazolines (9a-d) : Synthèse de 1-formyl-3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines.

La réaction à reflux des chalcones obtenues (3a-d), (10.0 mmol) avec l'hydrate d'hydrazine dans l'acide formique comme solvant, a conduit après 24 heures d'agitation à la formation de 1-formyl-3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines (9a-d). Ces pyrazolines sont obtenues sous forme de cristaux jaunes après recristallisation dans le mélange éthanol: toluène (1:1). La synthèse de ces pyrazolines est présentée dans le schéma III-28.



Produit	R	Rdt %
a	isp	76
b	CH ₃	80
c	Cl	87
d	F	76

Schéma III-28: Synthèse de pyrazolines (9a-d).

Les structures des composés (9a-d) ont été identifiées grâce aux données spectrales de l'IR, RMN ¹H et RMN ¹³C.

a) Données spectroscopiques (IR)

Sur les spectres infrarouges des composés (9a-d), on note la disparition de la fréquence de vibration caractéristique de la fonction vinyle et l'apparition de deux bandes vers (1630-1636 cm⁻¹) et (1135-1225 cm⁻¹) attribuables aux vibrations d'élongation C=N et C-N respectivement, ce qui atteste la formation du cycle 2-pyrazolines.

b) Données spectroscopiques RMN ¹H

L'observation des spectres RMN ¹H des composés (9a-d) enregistrés dans CDCl₃ montrent, en particulier, la disparition des signaux correspondant aux protons vinyliques (éthyléniques) caractérisant les cétones α,β-insaturées, et l'apparition des signaux dus aux protons HA, HB et HX du système ABX. Ce qui atteste l'engagement de la double liaison des chalcones dans la réaction.

Les protons **HA** et **HB** résonnant à (3.20-3.22 ppm) et (3.75-3.82 ppm) respectivement, avec des constantes de couplage variées entre ($J=17.7, 11.7$ Hz) et ($J=18.4, 11.9$ Hz). En revanche, le proton **HX** résonne vers (5.50-5.53 ppm) sous forme de (doublet de doublet de doublet) (ddd), couplant avec **HA**, **HB** et aussi avec **HCO** du groupe formyle avec des constantes de couplages variées entre ($J=11.7, 4.8, 1.0$ Hz) et ($J=11.9, 4.8, 1.0$ Hz).

Le signal du proton du groupement N-formule **HCO** sort vers (8.93-8.96 ppm) sous forme de doublet avec une constante de couplage ($J=1.0$ Hz).

Concernant les protons aromatiques, ils sortent vers (8.93-8.96 ppm) sous forme de multiplet.

c) Données spectroscopiques RMN ^{13}C

Les spectres RMN ^{13}C montrent l'apparition des signaux vers (57.7-58.8 ppm) et (41.9-42.6 ppm) dus respectivement aux carbones aliphatiques **CH** et **CH₂**, ce qui confirme bien la formation du noyau 2-pyrazoline.

Le tableau III-3, englobe quelques données spectroscopiques IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C de ces composés.

Tableau III-3: Quelques données spectroscopiques IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C de pyrazolines (9a-d).

Composé	IR (ν en cm^{-1} , KBr)	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm.)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm.)
9a	1662 (C=O) 1636 (C=N) 1224 (CN)	7.78-7.14 (m, 9 H, Ar-H), 8.96 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, CHO) 5.52 (ddd, 1H, $J=11.7, 4.8, 1.0$ Hz, HX) 3.78 (dd, 1H, $J=17.7, 11.7$, HB) 3.22 (dd, 1Ha, $J=17.7, 4.8$, HA) 2.87 (septet, 1H, $J=6.9$ Hz, CH(CH ₃) ₂), 1.21 (d, 6H, $J=6.9$ Hz, 2 (CH ₃)).	160.1 (COH), 155.8 (C=N), 148.6, 137.9, 131.0 (3 Ar-C), 130.6, 128.8, 127.1, 126.7, 125.6 (9 CH-Ar), 58.8, 33.8 (2 CH), 42.6 (CH ₂), 23.9, 23.9 (2 CH ₃).
9b	1658 (C=O) 1630 (C=N) 1225 (CN)	8.95 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, CHO), 7.77-7.68-7.12 (m, 9 H, Ar-H), 5.50 (ddd, 1H, $J=11.7, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 3.75 (dd, 1H, $J=17.7, 11.7$ Hz, CHB), 3.20 (dd, 1H, $J=17.7, 4.8$ Hz, CHA), 1.20 (s, 3H, CH ₃).	160.3 (COH), 155.5 (C=N), 148.3, 137.3, 130.8 (3 Ar-C), 130.6, 128.7, 126.9, 126.7, 125.6 (9 CH-Ar), 58.8 (CHX), 42.6 (CH ₂), 23.9 (CH ₃).
9c	1660 (C=O) 1632 (C=N) 1135 (CN) 754 (C-Cl)	8.94 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, CHO), 7.45-7.20 (m, 9 H, Ar-H), 5.53 (ddd, 1H, $J=11.8, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 3.82 (dd, 1H, $J=18.3, 11.8$ Hz, CHB), 3.21 (dd, 1H, $J=18.3, 4.8$ Hz, CHA).	160.1 (COH), 155.8 (C=N), 148.5, 137.9 (2 Ar-C), 130.9 (C-Ar-Cl), 130.6, 128.8, 127.0, 126.6, 125.6 (9 CH-Ar), 57.7 (CHX), 42.4 (CH ₂).
9d	1659 (C=O) 1635 (C=N) 1136 (CN)	8.93 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, CHO) 5.51 (ddd, 1H, $J=11.9, 4.8, 1.0$ Hz, HX) 3.81 (dd, 1H, $J=18.4, 11.9$, HB) 3.22 (dd, 1H, $J=18.4, 4.8$, HA)	159.3 (COH), 154.7 (C-Ar-F), 147.7 (C=N), 138.9, 131.0 (2 Ar-C), 130.6, 128.8, 127.0, 126.6, 125.6 (9 CH-Ar), 58.8 (CHX), 41.9 (CH ₂).

III.2.3. Synthèse des pyrazolines 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) propan-1-one (13a-e)

a) Synthèse des chalcones (12 a-e)

La réaction des dérivés de l'acétophénone (10a-e) avec les benzaldéhydes (11a-e) en quantité équimolaire dans l'éthanol et en présence de l'hydroxyde de sodium comme catalyseur, a conduit après 4 heures à la formation des chalcones (12a-e) sous forme de

poudres jaunes. Le précipité formé est lavé par HCl dilué et la purification de ces composés est réalisée par recristallisation dans l'acétate d'éthyle (Schéma III-29).

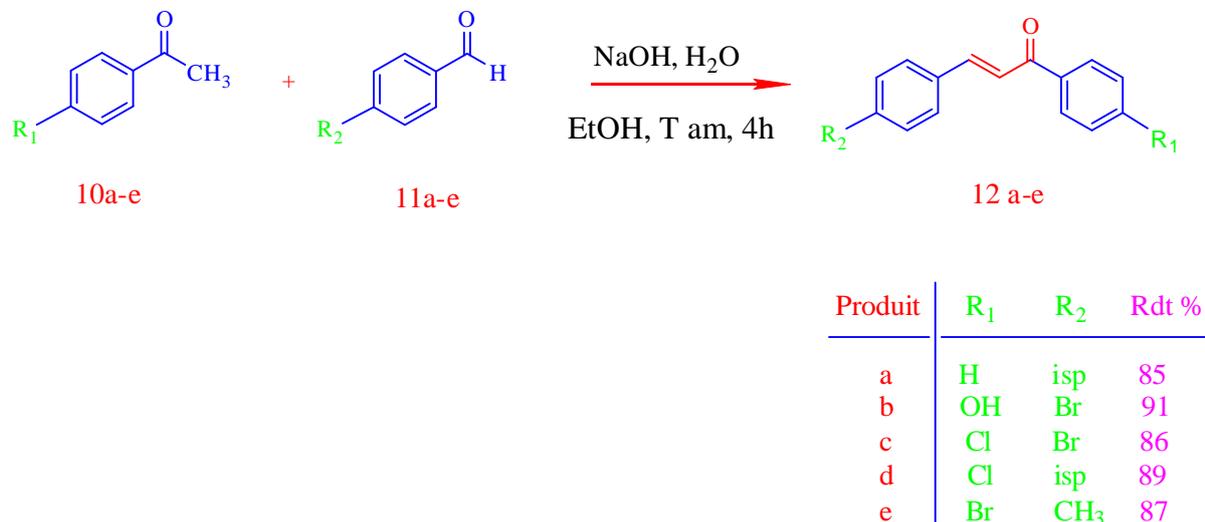
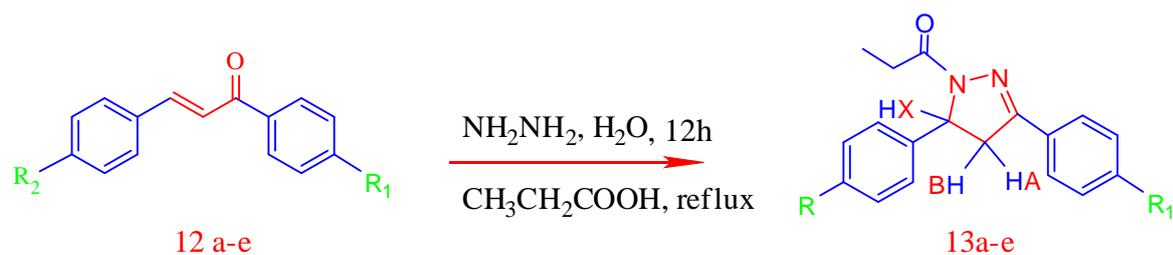


Schéma III-29: Synthèse des chalcones (12 a-e).

b. Synthèse des pyrazolines (13 a-e)

Les pyrazolines 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-1-one (13a-e), sont préparées selon la réaction de cycloaddition à reflux des dérivés de chalcones (12a-e) avec l'hydrate d'hydrazine d'un rapport molaire 1:5, en présence d'acide propanoïque comme solvant pendant 12 heures. Les résidus obtenus sont ensuite purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour donner des cristaux jaunes pâles avec des rendements variés de 70 à 78 %. La synthèse de ces composés est présentée dans le schéma III-30.



Produit	R ₁	R ₂	Rdt %
a	H	isp	70
b	OH	Br	80
c	Cl	Br	87
d	Cl	isp	76
e	Br	CH ₃	78

Schéma III-30: Synthèse des pyrazolines (13a-e).

Les structures de ces composés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN ¹H et RMN ¹³C). Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C prisent dans le CDCl₃, montrent en particulier l'apparition des signaux dus aux groupements alkyles (**CH₂-CH**) du cycle pyrazolinique et les signaux relatifs au groupe (**N-COCH₂CH₃**), ce qui atteste l'engagement des chalcones, de l'hydrazine ainsi que l'acide propanoïque dans la réaction.

Le [tableau III-4](#), englobe les déplacements RMN ¹H et RMN ¹³C de ces composés.

Tableau III-4: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des 2-pyrazolines (13a-e).

Composé	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)
13a	1.12 (t, 3H, CH_3), 1.23 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 CH_3), 2.54 (q, 2H, CH_2), 2.90 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 3.32 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HA), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.8, 17.7$ Hz, HB), 5.52 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HX), 7.14-7.78 (m, 9H, H-Ar).	15.1, 23.9, 23.9 (3 CH_3), 33.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 40.5, 42.6 (2 CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.7, 127.1, 128.8 (9 CH-Ar), 130.6, 131.0, 137.9 (3 C-Ar), 148.6 (C=C), 160.1 (C=O).
13b	1.16 (t, 3H, CH_3), 2.52 (q, 2H, CH_2), 3.28 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.85 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 5.54 (dd, 1H, $J = 11.9, 4.8$ Hz, HX), 7.44-7.14 (m, 8H, H-Ar), 10.08 (s, 1H, OH).	15.1 (CH_3), 40.5, 42.0 (2 CH_2), 59.0 (CHX), 125.7, 126.7, 127.2, 128.9 (8 CH-Ar), 131.4, 131.7, 139.1, 148.1 (4 C-Ar), 155.2 (C=N), 160.1 (C=O).
13c	1.14 (t, 3H, CH_3), 2.53 (q, 2H, CH_2), 3.27 (dd, 1H, $J = 18.3, 4.8$ Hz, HA), 3.82 (dd, 1H, $J = 18.3, 11.8$ Hz, HB), 5.53 (dd, 1H, $J = 11.8, 4.8$ Hz, HX), 7.45-7.20 (m, 8H, H-Ar).	15.2 (CH_3), 40.6, 42.4 (2 CH_2), 57.7 (CHX), 125.6, 126.6, 127.0, 128.8 (8 CH-Ar), 130.6, 130.9, 137.9, 148.5 (4 C-Ar), 155.8 (C=N), 160.1 (C=O).
13d	1.18 (t, 3H, CH_3), 1.25 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 CH_3), 2.92 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 2.58 (q, 2H, CH_2), 3.29 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 5.51 (dd, 1H, $J = 11.9, 4.8$ Hz, HX), 7.44-7.14 (m, 8H, H-Ar).	15.1, 23.9, 23.9 (3 CH_3), 33.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 40.6, 41.9 (2 CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.6, 127.0, 128.8 (8 CH-Ar), 130.6, 131.0, 138.9, 147.7 (4 C-Ar), 154.7 (C=N), 159.3 (C=O).
13e	1.15 (t, 3H, CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3), 2.55 (q, 2H, CH_2), 3.27 (dd, 1H, $J = 17.7, 4.8$ Hz, HA), 3.75 (dd, 1H, $J = 17.7, 11.7$ Hz, HB), 5.50 (dd, 1H, $J = 11.7, 4.8$ Hz, HX), 7.77-7.35 (m, 8H, H-Ar).	15.1, 23.9 (2 CH_3), 40.5, 42.6 (2 CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.7, 126.9, 128.7 (8 CH-Ar), 130.6, 130.8, 137.3, 148.3 (4 C-Ar), 155.5 (C=C), 160.3 (C=O).

III.2.4. Synthèse de pyrazolines (14-17)

La pyrazoline (14) est préparée en faisant réagir le composé (8a) avec 4-nitrophénylhydrazine à reflux pendant 12 heures. Ce composé est obtenu sous forme de poudre jaune avec un rendement de seulement (34%) dans l'acide acétique comme solvant. En changeant le solvant, la réaction a donné le composé (14) avec un rendement quantitatif

dans l'éthanol (92%). Le précipité formé est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner des cristaux jaunes.

Les pyrazolines (15) et (16) sont préparées par la réaction de cycloaddition des composés (8e) et (8b) respectivement avec l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol, en utilisant le même procédé donné pour la synthèse de la pyrazoline (14). Les composés (15) et (16) sont obtenus avec un bon rendement (Schéma III-31) sous forme de poudre jaune et blanche respectivement. En revanche, aucun produit de cyclisation n'a pu être détecté par la réaction du composé (8e) avec l'hydrate d'hydrazine dans les mêmes conditions précédentes en présence de l'acide acétique comme solvant.

La pyrazoline (17) est obtenue sous forme d'une poudre blanche à partir du composé (8b), et l'hydrate d'hydrazine, en présence de l'acide acétique comme solvant, en suivant le même procédé donné pour la préparation de la pyrazoline (14). La synthèse des pyrazolines (14-17) est présentée dans la figure ci-dessous.

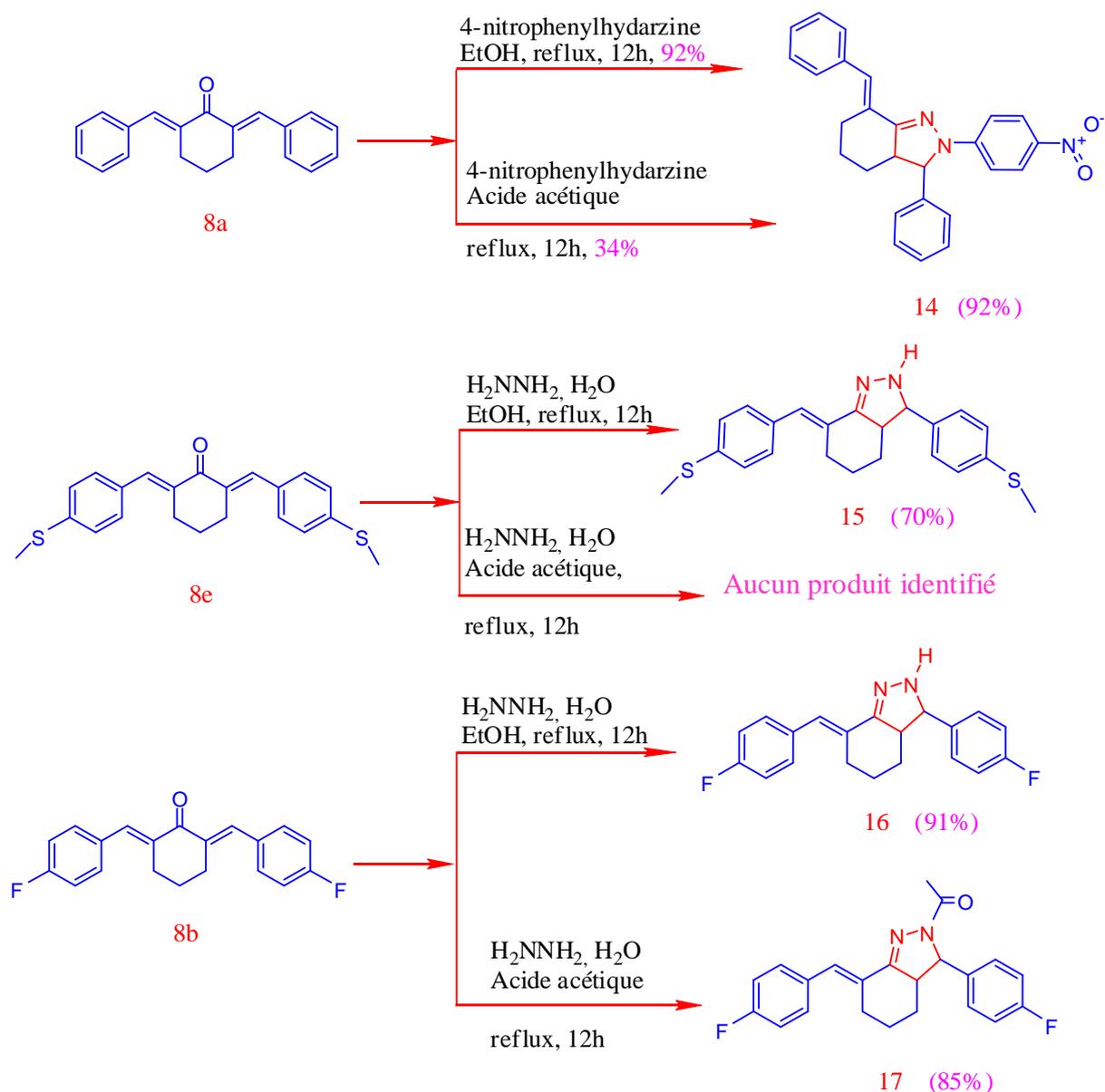


Schéma III-31: Synthèse de pyrazolines (14-17).

Les structures de ces composés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN ¹H et RMN ¹³C). Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C sont dans le CDCl₃. Ces données spectrales sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III-5: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés (14-17).

Composé	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)
14	1.45-3.10 (m, 7 H, CH), 4.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, N-CH) 7.01 (d, $J = 9.25$ Hz, 2H, Ar-H) 7.30-7.41 (m, 11H, Ar-H + =CH) 8.02 (d, $J = 9.25$ Hz, 2H, Ar-H).	24.2, 28.9, 29.6 (3 CH_2), 57.9, 72.2 (2 CH), 113.1, 125.4, 125.6, 127.4, 127.9, 128.3, 129.5, 129.6 (14 CH-Ar), 128.0 (CH=C), 130.1, 139.5, 140.8, 150.3 (4 Ar-C), 136.2 (C=C), 156.6 (C=N).
15	1.47-3.02 (m, 7 H, CH), 2.52 (s, 6H, 2 S- CH_3), 4.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, N-CH), 5.95 (s, 1H, CH=C), 7.18 (s, 1H, NH), 7.24 -7.44 (m, 8H, ArH).	15.6, 15.9 (2 S- CH_3), 24.4, 28.4, 28.6 (3 CH_2), 53.7, 72.8 (2 CH), 126.0, 126.8, 127.6, 127.7 (8 CH-Ar), 130.1(CH=C), 130.6, 137.2, 137.5, 137.8 (4 Ar-C), 133.5 (C=C), 156.7 (C=N).
16	1.36-2.98 (m, 7H, CH), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, N-CH), 7.01-7.47 (m, 10 H, 8 Ar-H + CH=C + N-H).
17	1.48-3.04 (m, 7 H, CH), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH), 7.03-7.36 (m, 9H, 8 Ar-H + CH=C).

III.2.5. Synthèse de 3-(naphtalèn-1-yl)-5-aryl-2-Pyrazolines (21a-d) et 3-(naphtalèn-2-yl)-5-aryl-2-Pyrazolines (22a-d)

Les pyrazolines (21a-d) et (22a-d) sont préparées selon la réaction de cycloaddition à reflux des chalcones (19a-d) et (20a-d) respectivement avec l'hydrate d'hydrazine, en présence de l'éthanol comme solvant pendant 12 heures. Ces composés, sont obtenus sous forme de précipités et leur purification par recristallisation dans l'éthanol adonné des cristaux blancs avec des rendements variant de 70 à 87 %. La synthèse de ces composés est présentée dans le schéma III-32.

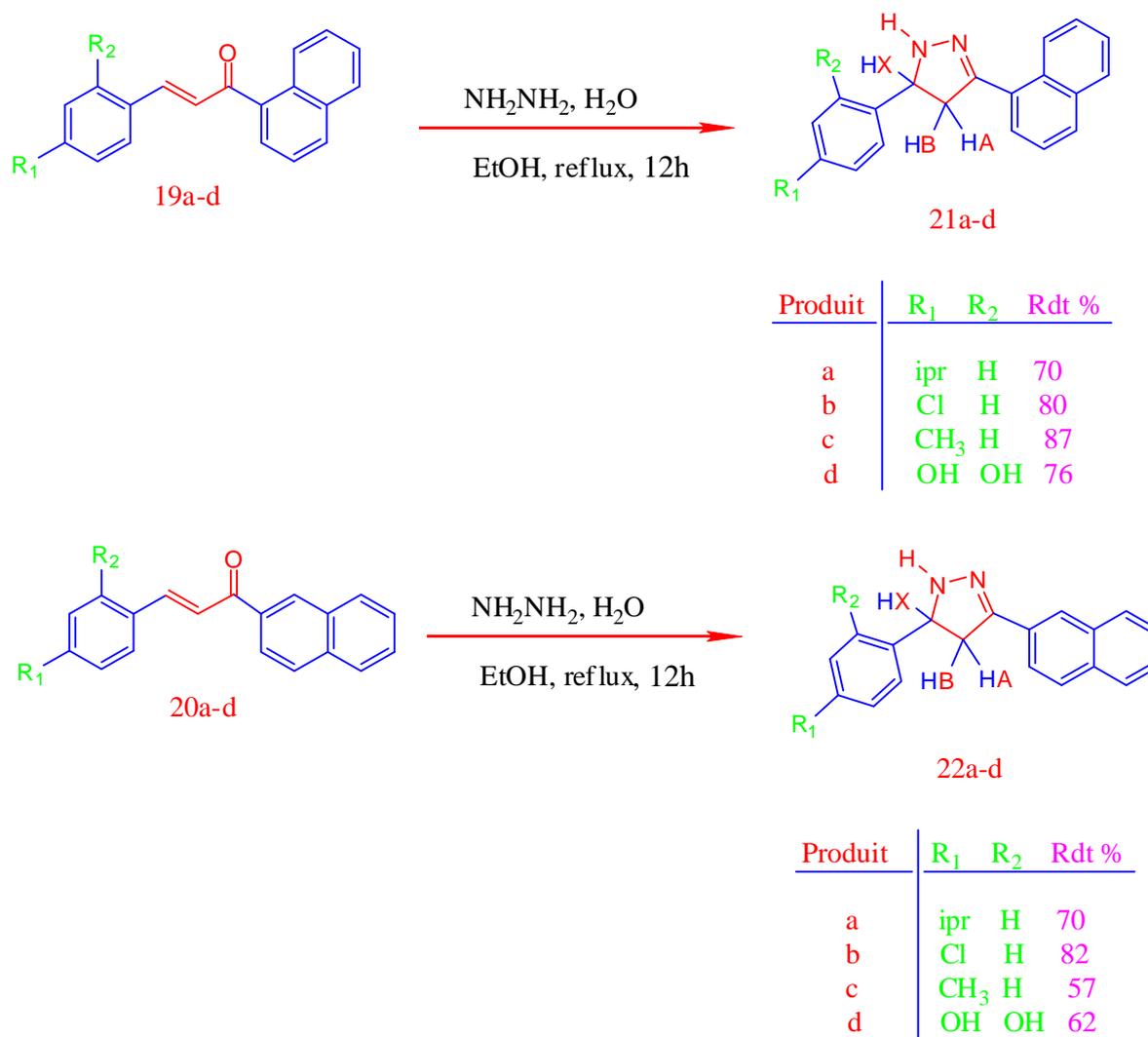


Schéma III-32: Synthèse des pyrazolines (21a-d) et (22a-d).

Les structures de ces composés ont été établies sur la base des données d'analyse spectroscopiques (RMN ^1H et RMN ^{13}C). Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C présentés dans le CDCl_3 , montrent en particulier, les signaux caractéristiques des protons et des carbones du noyau 2-pyrazoline. Ces données spectrales sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III-6: Les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C du noyau pyrazolinique des composés (21a-e) et (22a-e).

Composé	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm,)
21a	3.32 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HA), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.8, 17.7$ Hz, HB), 5.52 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HX)	42.6(CH ₂), 58.8(CHX) 155.5(C=N)
21b	3.23 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.70 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 4.96 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, HX)	41.7(CH ₂), 59.0(CHX) 155.2(C=N)
21c	3.27 (dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, HA), 3.82 (dd, $J = 18.3, 11.8$ Hz, HB), 5.53 (ddd, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, HX)	42.4(CH ₂), 57.7(CHX), 155.8(C=N)
21d	3.29 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 5.51 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, HX),	42.5 (CH ₂), 58.8(CHX), 154.7(C=N)
22a	3.32 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, CHA), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.8, 17.7$ Hz, CHB), 5.52 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HX)	42.6(CH ₂), 58.8(CHX), 155.5(C=N).
22b	3.23 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1HA), 3.70 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, CHB), 4.96 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, CHX)	42.0(CH ₂), 58.9(CHX), 155.2(C=N)
22c	3.27 (dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, HA), 3.82 (dd, $J = 18.3, 11.8$ Hz, HB), 5.53 (ddd, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, HX),	42.4(CH ₂), 57.7(CHX), 155.8(C=N)
22d	3.29 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 5.51 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, HX),	41.9(CH ₂), 58.8(CHX), 154.7(C=N)

Mécanisme

Le mécanisme réactionnel de la formation du noyau 2-pyrazoline passe par plusieurs étapes. Cela dépend de type de l'hydrazine utilisée (substituée ou non) ainsi que la nature des solvants employés (alcool ou acide). On peut distinguer deux cas différents.

Premier cas : En milieu alcoolique et en présence de l'hydrate d'hydrazine on obtient une pyrazoline avec un hydrogène labile sur l'atome d'azote. Le mécanisme passe par deux étapes : la première consiste en une formation de l'imine et la deuxième conduit à la réaction de cyclisation pour former un cycle à cinq chaînons (noyau 2-pyrazoline). D'autre part, si l'hydrazine utilisée est monosubstituée, la pyrazoline formée sera alkylée, quel que soit le solvant employé-alcool ou acide- et le mécanisme passe par les mêmes étapes citées précédemment. Le schéma III-33, présente les deux étapes.

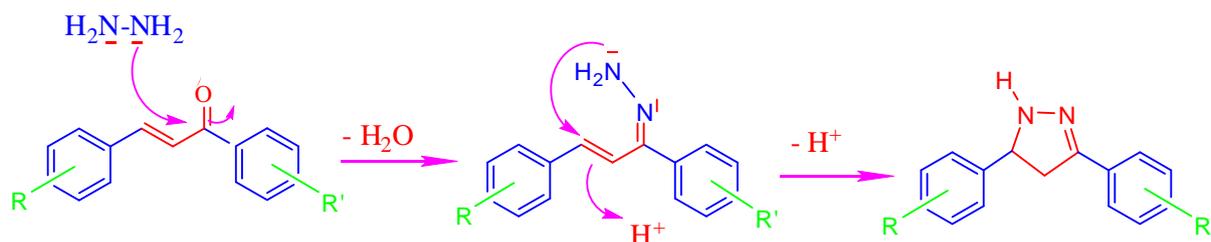


Schéma III-33: Le mécanisme réactionnel de la formation du noyau 2-pyrazoline

Deuxième cas : En revanche, l'utilisation des acides comme solvants en présence de l'hydrazine monohydratée conduit aux pyrazolines N-alkylées. Le mécanisme dans ce cas passe par trois étapes : formation de l'imine puis la cyclisation qui conduit au noyau 2-pyrazoline (comme les deux étapes précédentes) suivie par l'alkylation de l'atome d'azote portant un hydrogène labile (caractère acide). Le schéma III-34, montre le mécanisme général de l'étape d'alkylation des pyrazolines.

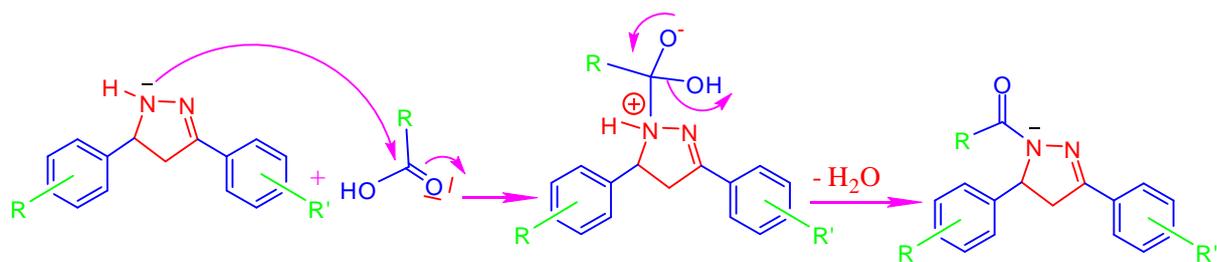


Schéma III-34: Mécanisme générale d'alkylation des pyrazolines

III.2.6. Conclusion

En conclusion, nous retiendrons que nous sommes parvenus à synthétiser **21 nouveaux composés** de type **2-pyrazolines** (analogues hétérocycliques de **la curcumine**) à partir des cétones α,β -insaturées préalablement synthétisées (**chapitre II**), dans des différents milieux : éthanol, acide acétique, acide formique et acide propanoïque. Les rendements sont satisfaisants et varient selon les substrats utilisés. Ces molécules inédites ont une potentialité biologique qu'il reste à mettre en exergue. Le **chapitre V** présentera l'étude préliminaire des tests bactériostatique et fongicide qui suit nos travaux de synthèse.

Partie expérimentale

IV.7. Synthèse des pyrazolines

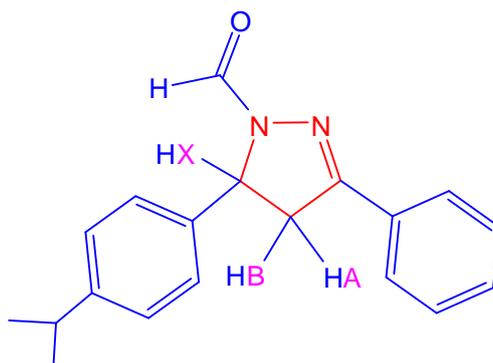
IV.7.1. Synthèse de 1-formyl-3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines

(9 a-d)

Procédure III

La réaction à reflux des chalcones (3a-d), (10.0 mmol) (chapitre II, page 86) avec l'hydrate d'hydrazine (50.0 mmol) dans l'acide formique (40 mL) comme solvant, a conduit après 24 heures d'agitation à la formation de 1-formyl-3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines (9a-d). Ensuite 100 mL d'eau distillée froide est ajoutée au mélange réactionnel. Le précipité formé est filtré puis lavé par l'eau distillée froide et séché. Les pyrazolines sont obtenues sous forme de cristaux jaunes après recristallisation dans le mélange éthanol:toluène (1:1).

1-Formyl-3-phényl-5-(4-isopropylphényl)-2-pyrazoline (9a)



Selon la procédure III, 4-Isopropylbenzylidèneacétophénone (3a) (2.5 g; 10 mmol) conduit à 1-Formyl-3-phényl-5-(4-isopropylphényl)-2-pyrazoline (9a) (2.21 g; 7.75 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans le mélange éthanol:toluène (1:1)

Formule brute : C₁₉H₂₀N₂O

Poids moléculaire = 292 g/mol

Rdt = 76 %

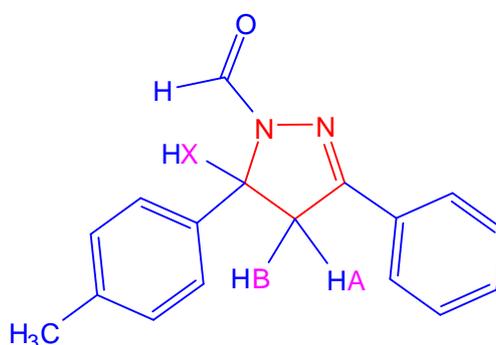
Pf : 144-145 °C.

IR (ν en cm⁻¹, KBr) : 1662 (C=O), 1636 (C=N), 1224 (CN).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm.) : 8.96 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.78-7.14 (m, 9 H, Ar-H), 5.52 (ddd, 1H, $J = 11.7, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 3.78 (dd, 1H, $J = 17.7, 11.7$ Hz, CHB), 3.22 (dd, 1H, $J = 17.7, 4.8$ Hz, CHA), 2.87 (septet, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.21 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 (CH₃)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm.): 160.1 (COH), 155.8 (C=N), 148.6, 137.9, 131.0 (3Ar-C), 130.6, 128.8, 127.1, 126.7, 125.6 (9 CH-Ar), 58.8, 33.8 (2 CH), 42.6 (CH₂), 23.9, 23.9 (2 CH₃).

1-Formyl-3-phényl-5-(4-méthylphényl)-2-pyrazoline (9b)



Selon la procédure III, 4-méthylbenzylidèneacétophénone (3b) (2.22 g; 10 mmol) conduit à 1-Formyl-3-phényl-5-(4-méthylphényl)-2-pyrazoline (9b) (2.11g; 7.99 mmol) sous forme de cristaux jaunes, après recristallisation dans le mélange éthanol:toluène (1:1)

Formule brute : C₁₇H₁₆N₂O

Poids moléculaire = 264 g/mol

Rdt = 80%

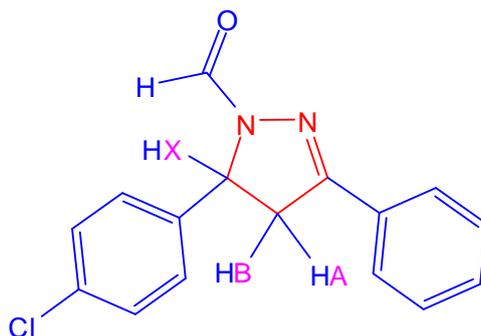
Pf : 148-149 °C.

IR (ν en cm⁻¹, KBr) : 1658 (C=O), 1630 (C=N), 1225 (C-N).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm.): 8.95 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.77-7.68-7.12 (m, 9 H, Ar-H), 5.50 (ddd, 1H, $J = 11.7, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 3.75 (dd, 1H, $J = 17.7, 11.7$ Hz, CHB), 3.20 (dd, 1H, $J = 17.7, 4.8$ Hz, CHA), 1.20 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm.) 160.3 (COH), 155.5 (C=N), 148.3, 137.3, 130.8 (3 Ar-C), 130.6, 128.7, 126.9, 126.7, 125.6 (9 CH-Ar), 58.8 (CHX), 42.6 (CH₂), 23.9 (CH₃).

1-Formyl-3-phényl-5-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline (9c)



Selon la [procédure III](#), 4-Chlorobenzylidèneacétophénone ([3c](#)) (2.42 g; 10 mmol) conduit à 1-Formyl-3-phényl-5-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline ([9c](#)) (2.47 g; 8.68 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans le mélange éthanol:toluène (1:1).

Formule brute : $C_{16}H_{13}N_2OCl$

Poids moléculaire = 284.5 g/mol

Rdt = 87%

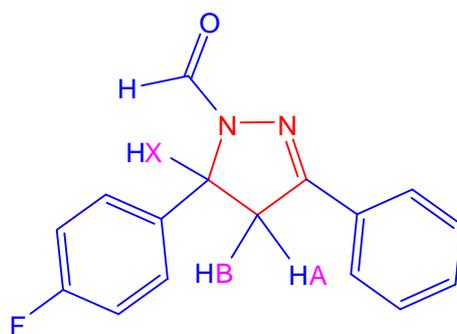
Pf: 140-141°C.

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 1660 (C=O), 1632 (C=N), 1135 (CN), 754 (C-Cl)

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm,) : 8.94 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.45-7.20 (m, 9 H, Ar-H), 5.53 (ddd, 1H, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 3.82 (dd, 1H, $J = 18.3, 11.8$ Hz, CHB), 3.21 (dd, 1H, $J = 18.3, 4.8$ Hz, CHA).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm,): 160.1 (COH), 155.8 (C=N), 148.5, 137.9 (2 Ar-C), 130.9 (C-Ar-Cl), 130.6, 128.8, 127.0, 126.6, 125.6 (9 CH-Ar), 57.7 (CH), 42.4 (CH₂).

1-formyl-3-phényl-5-(fluorophényl)-2-pyrazoline (9d)



Selon la **procédure III**, 4-Fluorobenzylidèneacétophénone (**3d**) (2.26 g; 10 mmol) conduit à 1-Formyl-3-phényl-5-(fluorophényl)-2-pyrazoline (**9d**) (2.33 g; 8.69 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans le mélange éthanol:toluène (1:1)

Formule brute : $C_{16}H_{13}N_2OF$

Poids moléculaire = 268 g/mol

Rdt = 87%

Pf : 142-143 °C.

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 1659 (C=O), 1635 (C=N), 1136 (C-N).

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.) : 8.93 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.44- 7.14 (m, 9 H, Ar-H), 5.51 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, CHB), 3.22 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, CHA).

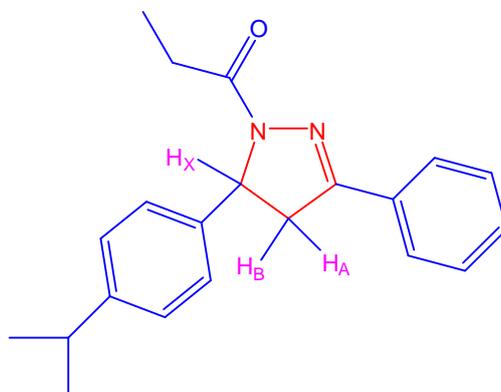
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.): 159.3 (COH), 154.7 (C-Ar-F), 147.7 (C=N), 138.9, 131.0 (2 Ar-C), 130.6, 128.8, 127.0, 126.6, 125.6 (9 CH-Ar), 58.8 (CHX), 41.9 (CH_2).

IV.7.2. Synthèse de 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (13a-e)

Procédure IV

A une solution des chalcones (**12a-e**) (10 mmol) et l'hydrate d'hydrazine (50.0 mmol), est ajouté l'acide propanoïque (40 mL). Le mélange est agité à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ramené à la température ambiante. Le précipité formé est isolé par filtration, séché et recristallisé dans l'éthanol pour donner 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (**13a-e**) sous forme de cristaux jaunes pâles.

1-(5-(4-Isopropylphényl)-3-(4-phényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13a)



Selon la procédure IV, 4-Isopropylbenzylidèneacétophénone (12a) (2.5 g; 10 mmol) conduit à 1-(5-(4-Isopropylphényl)-3-(4-phényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13a) (1.48 g; 6.9 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{21}H_{24}N_2O$

Poids moléculaire = 212 g/mol

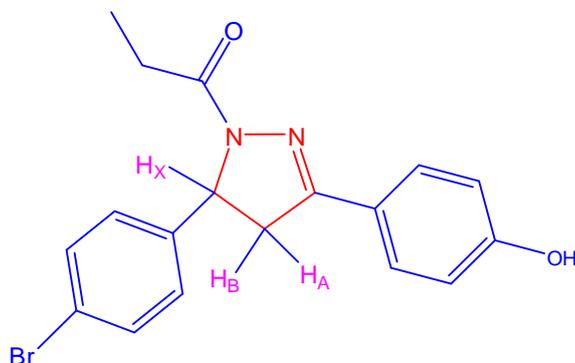
Rdt = 70%.

Pf : 140-141 °C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.) : 1.12 (t, 3H, CH_3), 1.23 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 CH_3), 2.54 (q, 2H, CH_2), 2.90 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 3.32 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HA), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.8, 17.7$ Hz, HB), 5.52 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HX), 7.14-7.78 (m, 9H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.) 15.1, 23.9, 23.9 (3 CH_3), 33.8 ($CH(CH_3)_2$), 40.5, 42.6 (2 CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.7, 127.1, 128.8 (9 $CH-Ar$), 130.6, 131.0, 137.9 (3 $C-Ar$), 148.6 ($C=C$), 160.1 ($C=O$).

1-(5-(4-Bromophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13b)



Selon la procédure IV, (E)-3-(4-bromophényl)-1-(4-hydroxyphényl)prop-2-en-1-one (12b) (3.0 g; 10 mmol) conduit à 1-(5-(4-Bromophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13b) (2.98 g; 7.99 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$

Poids moléculaire = 373 g/mol

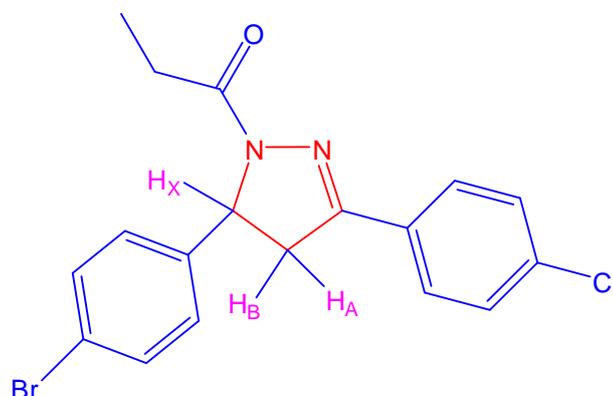
Rdt = 80%.

Pf : 148-149 °C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 1.16 (t, 3H, CH_3), 2.52 (q, 2H, CH_2), 3.28 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.85 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 5.54 (dd, 1H, $J = 11.9, 4.8$ Hz, HX), 7.44-7.14 (m, 8H, H-Ar), 10.08 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 15.1 (CH_3), 40.5, 42.0 (2 CH_2), 59.0 (CHX); 125.7, 126.7, 127.2, 128.9 (8 CH-Ar), 131.4, 131.7, 139.1, 148.1 (4 C-Ar), 155.2 (C=N), 160.1 (C=O).

1-(5-(4-Bromophényl)-3-(4-chlorophényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13c)



Selon la procédure IV, (E)-3-(4-bromophényl)-1-(4-chlorophényl)prop-2-en-1-one (12c) (3.2 g; 10mmol) conduit à 1-(5-(4-Bromophényl)-3-(4-chlorophényl)-4,5- dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13c) (3.40 g; 8.7 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{18}H_{16}BrClN_2O$

Poids moléculaire = 391 g/mol

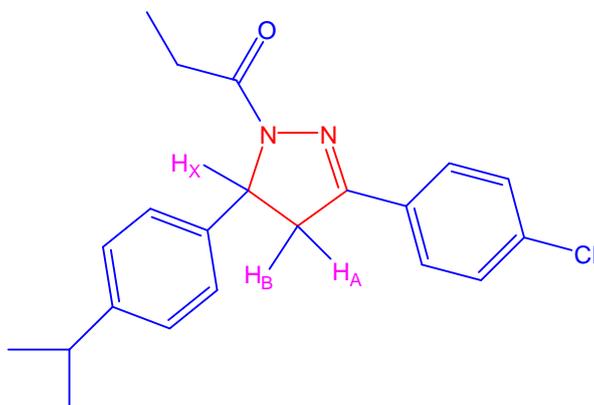
Rdt = 87%.

Pf : 144-145 °C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) 1.14 (t, 3H, CH_3), 2.53 (q, 2H, CH_2), 3.27 (dd, 1H, $J = 18.3, 4.8$ Hz, HA), 3.82 (dd, 1H, $J = 18.3, 11.8$ Hz, HB), 5.53 (dd, 1H, $J = 11.8, 4.8$ Hz, HX), 7.45-7.20 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.2 (CH_3), 40.6, 42.4 (2 CH_2), 57.7 (CHX), 125.6, 126.6, 127.0, 128.8 (8 CH-Ar), 130.6, 130.9, 137.9, 148.5 (4 C-Ar), 155.8 (C=N), 160.1 (C=O)

1-(5-(4-Isopropylphényl)-3-(4-chlorophényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13d)



Selon la [procédure IV](#), (E)-1-(4-chlorophényl)-3-(4-isopropylphényl)prop-2-en-1-one (12d) (2.84 g; 10 mmol) conduit à 1-(5-(4-Isopropylphényl)-3-(4-chlorophényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13d) (2.69 g; 7.59 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{21}H_{23}ClN_2O$

Poids moléculaire = 354.5 g/mol

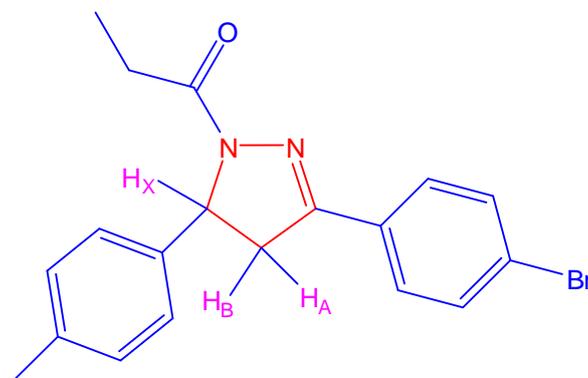
Rdt = 76%.

Pf : 142-143 °C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 1.18 (t, 3H, CH_3), 1.25 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 CH_3), 2.92 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 2.58 (q, 2H, CH_2), 3.29 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, H_A), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, H_B), 5.51 (dd, 1H, $J = 11.9, 4.8$ Hz, H_X), 7.44-7.14 (m, 8H, H- Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 15.1, 23.9, 23.9 (3 CH_3), 33.8 ($CH(CH_3)_2$), 40.6, 41.9 (2 CH_2), 58.8 (CH_X), 125.6, 126.6, 127.0, 128.8 (8 CH-Ar), 130.6, 131.0, 138.9, 147.7 (4 C-Ar), 154.7 (C=N), 159.3 (C=O).

1-(5-(4-Méthylphényl)-3-(4-bromophényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13e)



Selon la procédure IV, (E)-1-(4-bromophényl)-3-p-tolylprop-2-en-1-one (12e) (3.0 g; 10 mmol) conduit à 1-(5-(4-méthylphényl)-3-(4-bromophényl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one (13e) (2.89 g; 7.79 mmol) sous forme de cristaux jaunes pâles, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{19}H_{19}BrN_2O$

Poids moléculaire = 371 g/mol

Rdt = 78%.

Pf : 145-144 °C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) 1.15 (t, 3H, CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3), 2.55 (q, 2H, CH_2), 3.27 (dd, 1H, $J = 17.7, 4.8$ Hz, H_A), 3.75 (dd, 1H, $J = 17.7, 11.7$ Hz, H_B), 5.50 (dd, 1H, $J = 11.7, 4.8$ Hz, H_X), 7.77-7.35 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 15.1, 23.9 (2 CH_3), 40.5, 42.6 (2 CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.7, 126.9, 128.7 (8 CH-Ar), 130.6, 130.8, 137.3, 148.3 (4C-Ar), 155.5 (C=C), 160.3 (C=O).

IV.7.3. Synthèse des pyrazolines (14-17)

Procédure V

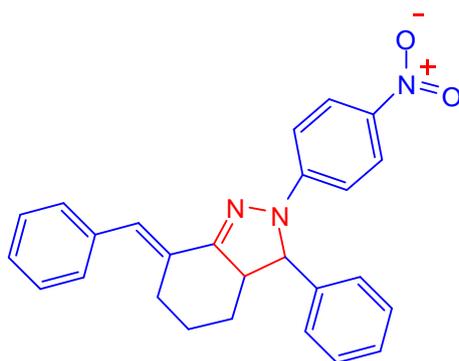
Le composé (8a), 3 mmol) est traité par 4-nitrophénylhydrazine (3 mmol) dans l'éthanol (15 mL). Le mélange est agité à reflux pendant 12 heures. Le composé (14) est

obtenu sous forme des cristaux jaunes après filtration et séchage puis recristallisation dans l'éthanol.

Les composés (15) et (16) sous forme des cristaux blancs et jaunes respectivement, ont été préparés par la réaction des composés (8e) et (8b) (1.5 mmol), respectivement avec l'hydrazine monohydratée (1.5 mmol) dans l'éthanol (12 mL) en utilisant la même procédure donnée pour la préparation du composé (14).

La pyrazoline 17 sous forme d'une poudre blanche a été préparée selon la même procédure donnée pour la synthèse du composé (14) à partir du produit (8b) (3 mmol) et l'hydrazine monohydratée (3 mmol), avec l'acide acétique comme solvant.

7-Benzylidène-2-(4-nitrophényl)-3-phényl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (14).



La pyrazoline 7-Benzylidène-2-(4-nitrophényl)-3-phényl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro- 2H-indazole (14) est synthétisée selon la procédure V, à partir de 2,6-(EE)-dibenzylidène cyclohexanone (8a) (0.82 g, 3 mmol). Le composé est obtenu sous forme de cristaux blancs (1.13 g, 2.7 mmol) après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{26}H_{23}N_3O_2$

Poids moléculaire = 409 g/mol

Rdt = 92%.

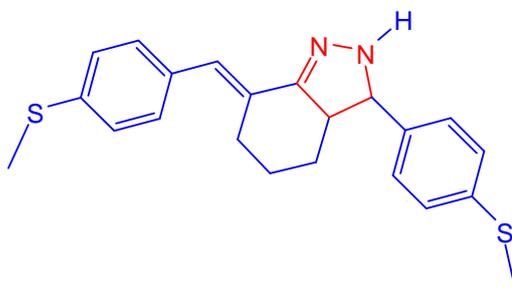
Pf : 182 °C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 2949 (C-H), 1595 (C=N), 1500 (C=C), 1560 (N-O), 1382 (N-O), 1045 (C-N).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.45-3.10 (m, 7 H, CH), 4.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, N-CH), 7.01 (d, *J* = 9.25 Hz, 2H, Ar-H), 7.30-7.41 (m, 11H, Ar + =CH). 8.02 (d, *J* = 9.25 Hz, 2H, Ar-H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 24.2, 28.9, 29.6 (3 CH₂), 57.9, 72.2 (2 CH), 113.1, 125.4, 125.6, 127.4, 127.9, 128.3, 129.5, 129.6 (14 CH-Ar), 128.0 (CH=C), 130.1, 139.5, 140.8, 150.3 (4 Ar-C), 136.2 (C=C), 156.6 (C=N).

7-(4-(Méthylthio)benzylidène)-3-(4-(méthylthio)phényl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (15)



La pyrazoline 7-(4-(méthylthio)benzylidène)-3-(4-(méthylthio)phényl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro- 2H-indazole (15) est synthétisée à partir de 2,6-(EE)-bis-(4-(méthylthio)benzylidène)-cyclohexanone (8e) (0.55 g, 1.5 mmol) selon la procédure V. Le composé est obtenu sous forme de cristaux blancs (0.49 g, 1.26 mmol) après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : C₂₂H₂₄N₂S₂

Poids moléculaire = 380 g/mol

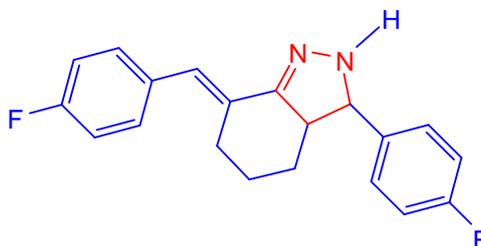
Rdt = 86%.

Pf : 150 °C.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.47-3.02 (m, 7 H, CH), 2.52 (s, 6H, 2 S-CH₃), 4.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, N-CH), 5.95 (s, 1H, CH=C), 7.18 (s, 1H, NH), 7.24 -7.44 (m, 8H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 15.6, 15.9 (2 S-CH₃), 24.4, 28.4, 28.6 (3 CH₂), 53.7, 72.8 (2 CH), 126.0, 126.8, 127.6, 127.7 (8 CH-Ar), 130.1(CH=C), 130.6, 137.2, 137.5, 137.8 (4 Ar-C), 133.5 (C=C), 156.7 (C=N).

7-(4-Fluorobenzylidène)-3-(4-fluorophényl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (16)



La pyrazoline 7-(4-Fluorobenzylidène)-3-(4-fluorophényl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (16) est synthétisée selon la procédure V à partir de 2,6-(EE)-bis-(4-Fluorobenzylidène)-cyclohexanone (8b) (0.46 g, 1.5 mmol). Le composé est obtenu sous forme de cristaux jaunes (0.34 g, 1 mmol) après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{20}H_{18}N_2F_2$

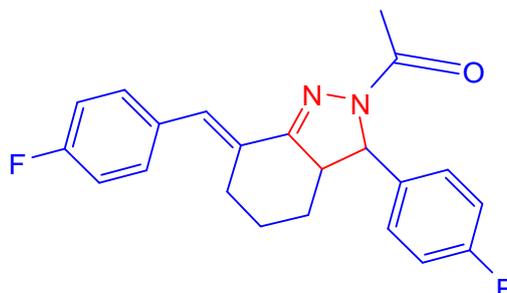
Poids moléculaire = 324 g/mol

Rdt = 70%.

Pf = 179-181°C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.): 1.36-2.98 (m, 7H, CH), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, N-CH), 7.01-7.47 (m, 10 H, 8 Ar-H + CH=C + N-H).

1-(7-(4-fluorobenzylidène)-3-(4-fluorophényl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazol-2-yl) éthanone (17)



La pyrazoline 1-(7-(4-fluorobenzylidène)-3-(4-fluorophényl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazol-2-yl) (17) est synthétisée à partir de 2,6-(EE)-bis-(4-Fluorobenzylidène)-cyclohexanone (8b) (0.93 g, 3 mmol) selon la procédure V, mais avec l'acide acétique comme solvant. Le composé est obtenu sous forme de cristaux blancs (0.99 g, 2.7 mmol) après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{22}H_{20}N_2F_2O$

Poids moléculaire = 366 g/mol

Rdt = 91%.

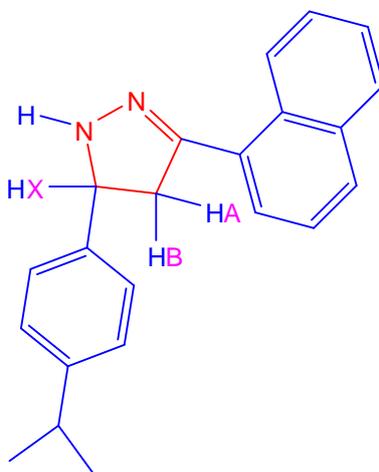
RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.48-3.04 (m, 7 H, CH), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH), 7.03-7.36 (m, 9H, 8 Ar-H + CH=C).

IV.7.4. Synthèse des pyrazolines : 3-(naphtalèn-1-yl) -5-aryl-2-pyrazolines (21a-e) et 3-(naphtalèn-2-yl) -5-aryl-2-pyrazolines (22a-e)

Procédure VI

Les chalcones (19a-e) et (20a-e) (1.0 mmol) sont dissoutes dans 20 mL d'éthanol et l'hydrate d'hydrazine (8 mL) est ajoutée au mélange goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 12 heures puis versé dans l'eau glacée. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé par l'eau froide, séché et recristallisé dans l'éthanol.

3-(Naphtalèn-1-yl)-5-(4-isopropylphényl)-2-pyrazoline (21a)



Selon la procédure VI, la chalcone (E)-3-(4-isopropylphényl)-1-(naphthalèn-1-yl)prop-2-en-1-one (19a) et (0.3g; 1mmol) conduit à 3-(naphthalèn-1-yl) -5- (4-isopropylphényl)-2-pyrazoline (21a) (0.31g; 0.9 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{22}H_{22}N_2$

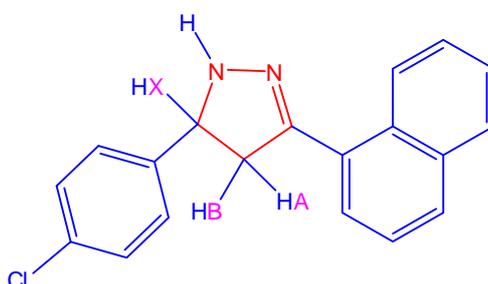
Poids moléculaire = 314 g/mol

Rdt = 70%

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.): 1.23 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 CH_3), 2.90 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.32 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HA), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.8, 17.7$ Hz, HB), 5.52 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HX), 7.32-7.88 (m, 11H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 23.9, 23.9 (2 CH_3), 33.8 ($CH(CH_3)_2$), 42.6 (CH_2), 58.8 (CH), 125.6, 126.7, 127.1, 128.8 (11 CH-Ar), 130.6, 131.0, 137.9, 148.6 (5 C-Ar), 155.5 (C=N).

3-(Naphthalèn-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline (21b)



Selon la procédure VI, la chalcone (E)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-1-yl)prop-2-en-1-one (19b) (0.29 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalèn-1-yl) -5- (4-chlorophényl)-2-pyrazoline (21b) (0.3 g; 0.98 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{19}H_{15}ClN_2$

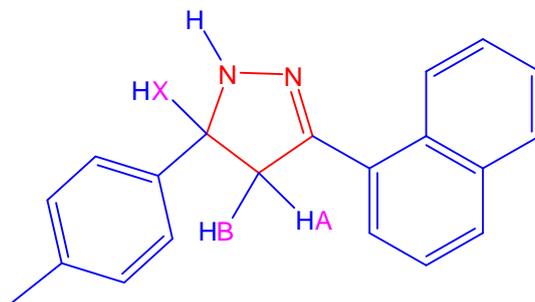
Poids moléculaire = 306.5 g/mol

Rdt : 80%

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm.) : 3.23 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.70 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 4.96 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, HX), 7.33-7.87 (m, 11H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 41.7 (CH_2), 59.0 (CHX), 125.7, 126.7, 127.2, 128.9 (11CH-Ar), 131.4, 131.7, 139.1, 148.1 (5 C-Ar), 155.2 (C=N).

3-(Naphthalèn-1-yl)-5-(4-méthylphényl)-2-pyrazoline (21c)



Selon la [procédure VI](#), la chalcone (E)-1-(naphthalen-1-yl)-3-p-tolylprop-2-en-1-one (**19c**) (0.27 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalèn-1-yl) -5- (4-méthylphényl)-2-pyrazoline (**21c**) (0.25 g; 0.87 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{20}H_{18}N_2$

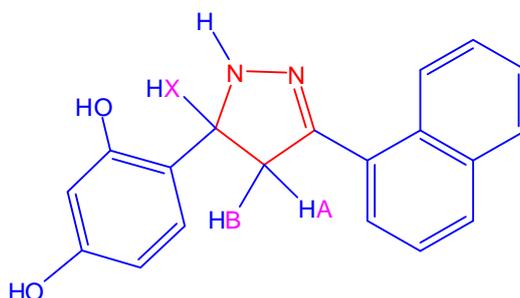
Poids moléculaire = 286 g/mol

Rdt = 87%

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 1.20 (s, 3H, CH_3), 3.27 (dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, HA), 3.82 (dd, $J = 18.3, 11.8$ Hz, HB), 5.53 (ddd, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, HX), 7.30-7.72 (m, 11H, H- Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 23.9 (CH_3), 42.4 (CH_2), 57.7 (CHX), 125.6, 126.6, 127.0, 128.8 (CH-Ar), 130.6, 130.9, 137.9, 148.5 (C-Ar), 155.8 (C=N).

3-(Naphthalèn-1-yl)-5-(2,4-dihydroxyphényl)-2-pyrazoline (21d)



Selon la [procédure VI](#), la chalcone (E)-3-(2,4-dihydroxyphényl)-1-(naphthalèn-1-yl)prop-2-en-1-one (**19d**) (0.29 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalèn-1-yl) -5- (2,4-dihydroxyphényl)-2-pyrazoline (**21d**) (0.28 g; 0.92 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{19}H_{16}N_2O_2$

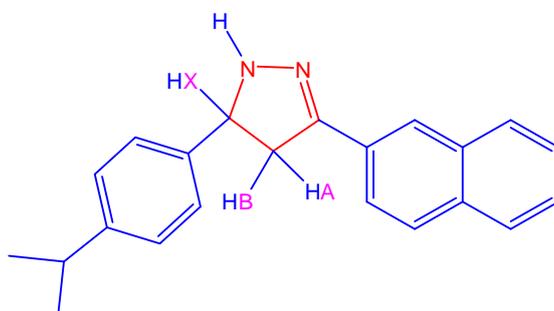
Poids moléculaire = 304 g/mol

Rdt = 76%

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 3.29 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, HA), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, HB), 5.51 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, HX), 7.27-7.62 (m, 10 H, H-Ar), 10.08 (s, 2H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 42.5 (CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.6, 127.05, 128.8 (10 CH-Ar), 130.6, 131.0, 138.9, 147.7 (6 C-Ar), 154.7 (C=N).

3-(Naphthalèn-2-yl)-5-(4-isopropylphényl)-2-pyrazoline (22a)



Selon la procédure VI, la chalcone (E)-3-(4-isopropylphényl)-1-(naphthalèn-2-yl)prop-2-en-1-one (20a) (0.3 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalèn-2-yl) -5- (4-isopropylphényl)-2-pyrazoline (22a) (0.31g; 0.9 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{22}H_{22}N_2$

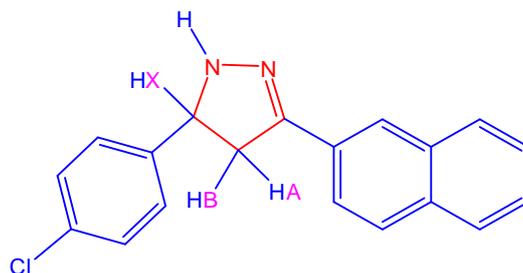
Poids moléculaire = 314 g/mol

Rdt = 70%

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 1.23 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $2CH_3$), 2.90 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.32 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.7$ Hz, CHA), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.8, 17.7$ Hz, CHB), 5.52 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, HX), 7.32-7.88 (m, 11H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 23.9, 23.9 (2 CH_3), 33.8 ($CH(CH_3)_2$), 42.6 (CH_2), 58.8 (CHX), 125.6, 126.7, 127.1, 128.8 (11CH-Ar), 130.6, 131.0, 137.9, 148.6 (5 C-Ar), 155.5 (C=N).

3-(Naphthalèn-2-yl)-5-(4-chlorophényl)-2-pyrazoline (22b)



Selon la [procédure VI](#), la chalcone (E)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-2-yl)prop-2-en-1-one (**20**) (0.29 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalèn-2-yl) -5- (4-chlorophényl)-2-pyrazoline (**22b**) (0.3 g; 0.98 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{19}H_{15}ClN_2$

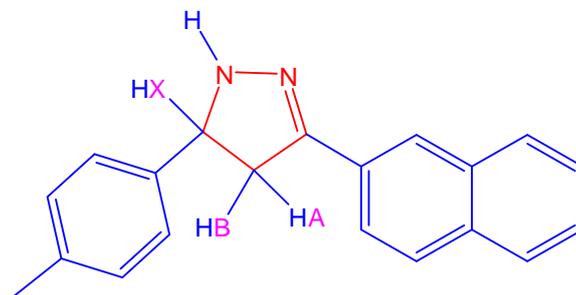
Poids moléculaire = 306.5 g/mol

Rdt = 82%

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 3.23 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1HA), 3.70 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, CHB), 4.96 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, CHX), 7.33-7.87 (m, 11H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm) : 42.0 (CH_2), 58.9 (CHX), 125.7, 126.7, 127.2, 128.9 (11CH-Ar), 131.4, 131.7, 139.1, 148.1 (5 C-Ar), 155.2 (C=N).

3-(Naphthalèn-2-yl)-5-(4-méthylphényl)-2-pyrazoline (22c)



Selon la [procédure VI](#), la chalcone (E)-1-(naphthalèn-2-yl)-3-p-tolylprop-2-en-1-one (**20c**) (0.27 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalèn-2-yl) -5- (4-méthylphényl)-2-pyrazoline (**22c**) (0.25 g; 0.87 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute : $C_{20}H_{18}N_2$

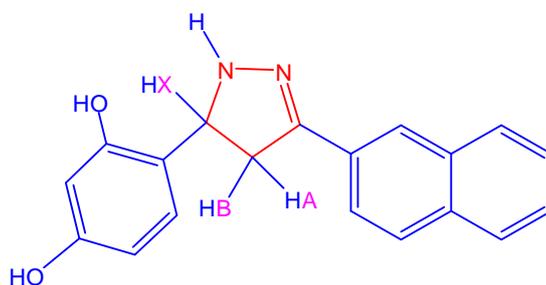
Poids moléculaire = 286 g/mol

Rdt = 57%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 1.20 (s, 3H, CH₃), 3.27 (dd, *J* = 18.3, 4.8 Hz, HA), 3.82 (dd, *J* = 18.3, 11.8 Hz, HB), 5.53 (ddd, *J* = 11.8, 4.8, 1.0 Hz, HX), 7.30-7.72 (m, 11H, H-Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 23.8 (CH₃), 42.4 (CH₂), 57.7 (CHX), 125.6, 126.6, 127.0, 128.8 (11CH-Ar), 130.6, 130.9, 137.9, 148.5 (5 C-Ar), 155.8 (C=N).

3-(Naphthalèn-2-yl)-5-(2,4-dihydroxyphényl)-2-pyrazoline (22d)



Selon la procédure VI, la chalcone (E)-3-(2,4-dihydroxyphényl)-1-(naphthalèn-2-yl)prop-2-en-1-one (20d) (0.29 g; 1 mmol) conduit à 3-(naphthalen-2-yl) -5- (2,4-dihydroxyphényl)-2-pyrazoline (22d) (0.28 g; 0.92 mmol) sous forme de cristaux blancs, après recristallisation dans l'éthanol.

Formule brute: C₁₉H₁₆N₂O₂

Poids moléculaire = 304 g/mol

Rdt = 62%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 3.29 (dd, 1H, *J* = 18.4, 4.8 Hz, HA), 3.81 (dd, 1H, *J* = 18.4, 11.9 Hz, HB), 5.51 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 4.8, 1.0 Hz, HX), 7.27-7.62 (m, 10 H, H-Ar), 10.08 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 41.9 (CH₂), 58.8 (CHX), 125.6, 126.6, 127.05, 128.8 (10 CH-Ar), 130.6, 131.0, 138.9, 147.7 (6 C-Ar), 154.7 (C=N).

Références bibliographiques du chapitre III

- 1- Fernando, B. ; David, G. L. ; Luis, M. A. ; Ibon, A. ; José, E. *StructChem.* **2013**, 24, 421-432.
- 2- Jean-Louis, B. ; Ahmed, A. ; D. ; David, M. ; Fatiha, A. Chimie analytique en solution: Principes et applications. 2^e édition. **2011**.
- 3- Shaaban, M. R. ; Mayhoub, A. S. ; Farag, A. M. *Exprt Opin. Ther. Patents.* **2012**, 22, 3.
- 4- Abdel-Aziz, M. ; Gamal-Eldeen, A. M. *Pharm. Biol.* **2009**, 47, 854-863.
- 5- Jarboe, C. H. ; Fusco, R. ; Behr, L. C. *Interscience Publishers.* **1967**. New York – London.
- 6- Poteau, X. ; Brown, A.I. ; Brown, R.G. ; Holmes, C. ; Matthew, D. *Dye.Pigment.* **2000**, 47, 91-105.
- 7- Nobuko, O.K. ; Yuichiro, H. ; Hideki, S. ; Hironori, A. ; Kazuyuki, K. *Tetrahedron Letters.* **2001**, 42, 9199-9201.
- 8- Meng-Meng, L. ; Wen-Bo, Z. ; Ting-Ting, Z. ; Wei-Liu, F. ; Yu, X. ; Xiao, Y. ; Jun-Ying, M. ; Bao-Xiang, Z. *Journal of Fluorescence.* **2013**, 23, 1263-1269.
- 9- Sheng-Qing, W. ; Ying, G. ; Hao-Yan, W. ; Xiao-Xin, Z. ; Shi-Li, S. ; Yan-Ru, Z. ; Bao-Xiang, Z. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* **2013**, 106, 110-117.
- 10- Breton, M. ; Prével, G. ; Audibert, J.-F. ; Pansu, R. ; Tauc, R. ; Le Pioufle, B. ; Français, O. ; Fresnais, J. ; Berret, J.-F. ; Ishow. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 13268.
- 11- Babu, V.H. ; Sridevi, C. ; Joseph, A. ; Srinivasan, K. *Indian J Pharm Sci.* **2007**, 69, 470-473.
- 12- Prasad, Y. R. ; Rao, A. L. Prasoona, L. *Bioorg Med Chem Lett.* **2005**, 15, 5030-4.
- 13- Barsoum, F. F. ; Adel S. Girgis, A, S. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 2172-2177.
- 14- Yenes-Minguez, S. ; Torrens-Jover, A. *Span ES2341522A120100621:* **2010**.
- 15- Havrylyuk, D. ; Zimenkovsky, B. ; Vasylenko, O. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 1396-404.
- 16- Turan-Zitouni, G. ;Chevaller, P. ; Kilic, F. S. ; Erol, K. Erol, K. *Eur J Med Chem.* **2000**, 35, 635-41.

- 17- Yenes-Minguez, S. ; Torrens-Jover, A. *Eur Par Appl*.EP1947087A120080723. **2008**.
- 18- Camacho, M. E. ; Leon, J. ; Entrena, A. *J Med Chem*. **2004**, 47, 5641-50.
- 19- Fisas-Escasany, M. A. ; Buschmann, H. H. *Span. ES2328653A120091116*. **2009**.
- 20- Seebacher, W. ; Belaj, F. ; Saf, R. *Monatsh Chem*. **2003**, 134, 1623-8.
- 21- Mohamad, Y. ; Payal, Jain. *Arabian Journal of Chemistry*. **2011**, 09, 13.
- 22- Huisgen, R. *Angewandte Chemie International Edition*. **1963**, 2, 11, 633–645.
- 23- Pechmann, H.V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**. 27. 1890.
- 24- Azzarello, J. *Gazz Chim Ital*. **1906**. 36. 50.
- 25- Smith, L. I. ; Howard, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**. 65. 165.
- 26- Raju, G. V. S. ; Rao, K. S. *Curr. Sci*. **1989**. 58. 1030
- 27- Smith, L. I. ; Pings, W. B. *J. Org. Chem.* **1937**. 2. 23.
- 28- Aleksandrova, L. A. ; Dorofeeva, N. A. ; Chernova, A. V. ; Khairullin, V. K. *Org. Chem*. **1978**, 14, 1974.
- 29- Mustafa, A. ; Hilmy, M. K. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3254.
- 30- Fisher, E. ; Knövenagel, O. *Ann*. **1887**. 239. 194.
- 31- Von Auwers, K.; Muller, K. *Chem Ber.B.* **1908**. 41. 4230.
- 32- Anjaneyulu, A.S.R. ; Sudha, R. G. ; Gowri, A, K. ; Mallavadfani, U. V. ; Murthy, Y.L.N. *Indian J Chem Tech*. **1995**, 34, 933.
- 33- Lee, K.Y. ; Kim, J. M. ; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett*. **2000**, 44, 6737-6740.
- 34- AL-Farkh, Y. A. ; Al- Hajjar. F. H. ; AL-Shamali, F. S. ; Hammoud, S. H. *Chem. Pharm. Bult*. **1979**. 27. 257.
- 35- Vasant, B. J. ; Dinesh, L. L. ; Prashant, D. N. ; Wamanrao, N. J. *Der PharmaChemica*. **2013**, 5, 1, 8-11.
- 36- Davood, A. ; Maseud, S. *Molecules*. **2002**, 7, 885-895.
- 37- Karthikeyan, V. ; Karunakaran, R. J. *Int J Chem Tech Res*. **2012**, 4, 1490-1496.
- 38- Shyam, S. M. ; Archana, Y.V. ; Sandeep, V. ; Kansole, S. B. Z. ; Vibhute, Y.B. *Res J Pharm, Biol Chem Sci*. 1(3); 631-634.
- 39- Jayarooma, P. ; Ajay Kumar, K. *Int J of Pharm and Pharm Sci*. **2013**, 5, 4, 431-433.
- 40- Rovnyak. G. C. ; Shu, V. *J. Org. Chem*. **1979**. 44. 2518.
- 41- Faidallah, H. M. ; Makki, M. S. I. *J. Chem. Chinoise. Soc.* **1994**. 41. 585.
- 42- Waldo, J. P. ; Mehta. S. ; Larock, R.C. *J. Org. Chem*. **2008**, 73, 6666-6670.
- 43- Saman, D. *ChemSci Trans*. **2012**, 1, 41-44.
- 44- Rajora, J. ; Yadav, J. ; Kumar, R. ; Srivastava, Y. K. *Ind. J. Chem*. **2010**, 49, 989.

- 45- Ben-Alloum, A. ; Bakkas, S. ; Bougrin, K. ; Soufiaoui, M. *New J. Chem.* **1998**, 22, 809-812.
- 46- Navin , B. P. ; Faiyazalam, M. S .; Hemant, R. P . ; Dhanji, R. *Journal of Saudi Chemical Society.***2013**.

Chapitre IV

*Evaluation de l'activité
antimicrobienne des
2-pyrazolines*

IV.1. Introduction

Au cours de la dernière décennie, la progression importante des infections bactériennes et la recrudescence des résistances aux antibiotiques constituent de grands problèmes mondiaux. Ces résistances rendent le traitement plus difficile. La recherche de nouveaux antibiotiques est devenue une nécessité absolue et les efforts des chercheurs se concentrent sur la synthèse de nouveaux agents antimicrobiens.

La littérature a montré que le noyau structural de 2-pyrazoline¹ suscite un regain d'intérêt. Cette classe de composés est douée d'activités antimicrobiennes intéressantes, du à leurs diversités structurales. On notera que ces activités comprennent les activités antibactériennes, antifongiques, antivirales et antiamebiennes. Cependant, l'activité antituberculeuse pourrait être considérée comme une sous-classe de l'activité anti bactérienne.

Afin de valoriser les 2-pyrazolines synthétisées dans le troisième chapitre, nous avons évalué les propriétés antibactériennes et antifongiques de deux séries de pyrazolines. La première série comprend 3-(naphtalen-1 et 2-yl)-5-aryl-2-pyrazolines et la deuxième série concerne 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one.

IV.2. Rappel bibliographique sur les bactéries

IV.2.1. Définition d'une bactérie

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires procaryotes, caractérisés par une absence de noyau et d'organites. Elles sont environ 50 fois plus petites que les cellules animales, environ 1 µm. La plupart des bactéries possèdent une paroi glucidique, le peptidoglycane. Les bactéries peuvent être très utiles à l'humain lors des processus de traitement des eaux usées, dans l'agroalimentaire lors de la fabrication des yaourts ou du fromage et dans la production industrielle de nombreux composés chimiques, mais de nombreuses espèces pathogènes sont à l'origine de beaucoup de maladies infectieuses¹ comme le choléra, la syphilis, la tuberculose²...

Il existe différentes formes de bactéries :

- Les bactéries sphériques appelées *coques*, de 1 à 2 µm (micromètre) de diamètre ;
- Les bactéries en forme de bâtonnets surnommées *bacilles* de 1 à 10 µm de diamètre ;

¹ Mohamed, R, S.; Abdelrahman, S, M. ; Ahmed, M,F. *Expert Opin Ther Patents*. **2012**, 22, 3, 253-291.

² Schaechter, M.; Medoff, G.; Eisenstein, B, I. *Microbiologie et pathologie infectieuse*. **1999**, 2. Ed. de Boeck, Paris.

- Les bactéries incurvées nommées *vibrions* ;
- Les bactéries en forme de fuseau appelées aussi *fusiformes* ;
- Les bactéries spirilles.

Les bactéries peuvent être classées en fonction de la coloration de Gram positif ou négatif.

IV.2.2. Les bactéries à Gram positif et négatif

Les bactéries à Gram positif ou négatif sont mises en évidence par une technique de coloration appelée coloration de Gram³. Les bactéries à Gram positif apparaissent alors mauves au microscope, tandis que les bactéries à Gram négatif apparaissent roses. La technique de coloration repose sur les caractéristiques membranaires et de paroi de la bactérie. La coloration au Gram est un facteur déterminant dans la taxonomie (classification) bactérienne.

IV.2.2.1. Exemples de bactéries Gram positif

- **Staphylococcus** : est un genre appartenant au groupe des cocci à Gram-positif, et il pousse en amas⁴. C'est un germe aérobie-anaérobie facultatif⁵. Les *staphylocoques* peuvent provoquer des abcès locaux. Ils font partie des bactéries pathogènes les résistantes et sont difficiles à éliminer de l'environnement humain. Ils sont à l'origine de nombreuses infections nosocomiales.
- **Enterobactéries** : Ce sont des bacilles à Gram-négatif, dont la plupart sont mobiles. Ils se cultivent facilement sur les milieux usuels et sont aérobie-anaérobies facultatifs. Les espèces les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine, *E.coli*, *shigella*, *yersinia*, et *salmonella*. Les autres bactéries de cette famille se comportent comme des bactéries opportunistes souvent impliquées dans les infections nosocomiales. Parmi celles-ci on peut citer : *Proteus*, *Entérobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, dont la plupart sont résistantes à un certain nombre d'antibiotiques⁴.
- **Streptococcus** : Ces bactéries poussent en chaînettes de cocci analogues à des colliers de perles, elles sont anaérobies, leur culture nécessite des milieux riches (gélose au sang). Les principaux streptocoques pathogènes sont hémolytiques, le plus important

³ Cavallo, J.D.; Mérens, A. *Pathologie Biologie*. 2008,56, 300-4.

⁴ Nauciel, C. ; Vild, J.L. Bactériologie médicale. 2000, Masson .Ed.Paris.

⁵ Avril, J.L.; Dabernat, H.; Denis, F.; Monteil, H. Bactériologie clinique. 2000, 3.Ed. Ellipses, Paris.

chez l'homme, est le groupe A. Les *streptocoques* de ce groupe sont responsables d'angines, et d'autres infections sévères. Ces infections peuvent être à l'origine de complications importantes, telles que le rhumatisme articulaire aigu⁶.

- *Pseudomonas aeruginosa* : est un germe appartenant au groupe des bacilles à Gram négatif (mobiles, aérobies), il pousse facilement sur les milieux usuels, cette espèce se caractérise par la pigmentation bleu-vert de ces colonies. Ce germe est considéré comme germe-type des infections hospitalières ou nosocomiales⁴.

IV.2.2.2. Exemples de bactéries Gram négatif

- *Bordetella* : Le genre *Bordetella* s'est enrichi au cours des dernières années de nouvelles espèces. Cependant, l'espèce *B. bronchiseptica* est responsable d'infection respiratoire dans un grand nombre de mammifères tel le porc (rhinite atrophique, bronchopneumonie) ou le chien (toux des chenils) ou le chat ou l'homme surtout immunodéprimé. *B. avium* (coryza du dindon) et *B. hinzii* sont responsables d'infections respiratoires chez les oiseaux. *B. holmesii* est responsable de bactériémie chez l'homme. *B. petrii* est la seule espèce de l'environnement⁷.
- *Salmonella* : Les salmonelles forment un genre de protéobactéries appartenant à la famille des entérobactéries. Elles provoquent des maladies telles que la fièvre typhoïde, la fièvre paratyphoïde et la salmonellose une des principales causes de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) en France⁸.
- *Escherichia coli* : est une bactérie aérobie, elle est essentiellement non pathogène cette espèce bactérienne comprend divers types de souches pathogènes qui ont évolué par acquisition de séquences d'ADN codant pour des facteurs et propriétés de virulence sur des îlots de pathogénicité⁹.
- *Pseudomonas aeruginosa* : est un germe appartenant au groupe des bacilles à Gram négatif (mobiles, aérobies), il pousse facilement sur les milieux usuels, cette espèce se caractérise par la pigmentation bleu-vert de ces colonies. Ce germe est considéré comme germe-type des infections hospitalières ou nosocomiales⁵.

⁶ Moulinier, C. Parasitologie et mycologie médicales : élément de morphologie et de biologie. 2003, Ed.Emi.

⁷ Cavallo, J.D.; Mérens, A. *Pathologie Biologie*. 2008, 56, 300-4.

⁸ Brown, J.H. « Theobald Smith 1859-1934 », *J Bacteriol*. 1935, 30, 1-3.

⁹ Mainil, J., Ann *.Méd. Vét.* 2003, 147, 105-26.

IV.3. Généralités sur les souches fongiques

Les champignons-¹⁰, ou les mycètes, sont des organismes eucaryotes uni- ou pluricellulaires, incluant des espèces macroscopiques (macromycètes) et d'autres microscopiques (micromycètes) d'aspect filamenteux ou lévuriforme. Ces derniers peuvent devenir visibles lorsque leur développement est important. Ces champignons sont appelés couramment « moisissures ».

Les champignons se nourrissent des matières organiques de leur environnement en sécrétant des enzymes qui « digèrent » les divers composés organiques qui les entourent et les réduisent en petites molécules solubles. Celles-ci diffusent au travers des parois de leurs cellules. Comme les bactéries, beaucoup de champignons sont des organismes saprophytes : ils assurent la décomposition de la matière organique morte, animale et végétale, de déchets de toutes sortes, et participent ainsi activement à la formation de l'humus. Nombreux sont aussi les champignons qui, en s'attaquant à la matière vivante elle-même, sont responsables de maladies plus ou moins graves.

Les mycoses ¹¹ sont des maladies provoquées par les champignons microscopiques appelés micromycètes. Pour la dénomination de ces mycoses, le nom de l'infection fongique dérive habituellement du genre du champignon, en lui ajoutant le suffixe ose. Ainsi la pathologie à candida s'appelle candidose, à aspergillus aspergillose.

IV.3.1. Type de champignons

Les mycètes se subdivisent principalement en deux formes.

- ☛ La forme moisissure: filaments longs, fins et ramihyphe formant un mycélium, souvent visibles à l'œil nu.
- ☛ La forme levure: champignons microscopiques unicellulaires possédant un seul noyau et se reproduisant soit de façon asexuée par reproduction sexuée par formation de spores.

¹⁰ Montes-Belmont, R; Carvajal, M. *Journal of food Prot.* **1998**, *61*, 616-19.

¹¹ Chabasse, D.; Guiguen, C.I.; Contet-Audonneau, N. *Mycologie médicale.* **1999**, 3.Ed. Masson, Paris.

Aspergillus niger: l'aspergille noire, est un champignon filamenteux ascomycète de l'ordre des Eurotiales. C'est une des espèces les plus communes du genre *Aspergillus* qui apparaît sous forme d'une moisissure de couleur noire sur les fruits et légumes ^{11,12}.

Aspergillus flavus : est une espèce de champignon ascomycète. Cette moisissure est très cosmopolite (sol, matières organiques en décomposition, graines d'oléagineux, céréales). Elle est particulièrement abondante sur les arachides et ses dérivés, on la retrouve également dans les régions tropicales sur les niébés (haricots du Sénégal) et le riz ¹³.

Penicillium chrysogenum : également connu sous le nom de ***Penicillium notatum***, est une espèce de champignon microscopique du genre ***Penicillium***, célèbre pour être à l'origine de la découverte de la pénicilline par le docteur Alexander Fleming. ***Penicillium*** est connu pour être la moisissure bleu-vert que l'on retrouve sur le pain ou les fruits moisis ainsi que sur certains fromages ¹¹.

Fusarium moneliforme : ***Fusarium*** est un genre de champignons imparfaits (deutéromycètes). Les formes parfaites (téleomorphes) de quelques espèces de ***Fusarium*** sont connues, et appartiennent à la classe des **Ascomycètes**. Pour plusieurs espèces de ***Fusarium***, le stade parfait demeure inconnu. Dans ce genre, plusieurs espèces causent une maladie des plantes, dite « fusariose ». Certaines espèces sont impliquées dans des infections opportunistes chez l'homme ¹¹.

IV.4. Les antibiotiques

IV.4.1. Définition d'un antibiotique

Un antibiotique est une molécule naturelle ou synthétique détruit ou bloque la croissance des bactéries. Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes. Ainsi, ceux qui inhibent ou empêchent la croissance bactérienne sont qualifiés de «bactériostatiques» alors que ceux qui tuent les bactéries sont dits «bactéricides»

(Tableau IV-1).

¹² Raoult, D., Dictionnaire de maladies infectieuses. 1998, Ed. Elsevier, Paris.

¹³ John, W.S., Pratique clinique en bactériologie, mycologie et parasitologie. 2002, Ed. Flammarion Médecine-Sciences, collection Monographies.

Tableau IV-1: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides

Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	β -lactames
Sulfamidés	Fluoroquinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	Nitroimidazoles
Nitrofuranes	Glycopeptides (bactéricidie lente)
Phénicolés	Polymyxines
Ethambutol	Synergistines
Cyclosérine	Ansamycines
	Acide fusidique
	isoniazide
	pyrazinamide

Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée. Ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes. Plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre d'action est large.

Les antibiotiques sont majoritairement des molécules d'origine naturelle. Les sources naturelles principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries. Ils peuvent aussi être d'origine synthétique ou semi-synthétique¹⁴. Les antibiotiques synthétiques sont obtenus, soit à partir des dérivés totalement artificiels, soit en recréant des substances initialement extraites de microorganismes. Les antibiotiques semi-synthétiques sont issus de la modification, en laboratoire, de substances produites par des microorganismes. Pratiquement toutes les classes d'antibiotiques ont été découvertes à un « âge d'or », qui s'est étendu de 1936 à 1962.

La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, isolé des champignons du genre *Penicillium notatum*. Elle appartient à la classe des β -lactames. Sa découverte a ouvert la voie à l'identification de nombreuses autres classes d'antibiotiques d'origine naturelle, incluant les phénylpropanoïdes, les tétracyclines, les aminoglycosides, les macrolides, les glycopeptides, les streptogramines et les β -lactames de deuxième génération. Une troisième génération de β -lactames a été commercialisée à la fin des années 1970, les carbapénèmes^{15,16}

¹⁵ Singh, SB. ; Barrett JF. *Bio, Chem. Phar.* **2006**. 71. 1006-15.

IV.4.2. Mode d'action des antibiotiques

Un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (hôte). Il devra donc idéalement affecter une voie métabolique absente ou peu active chez les eucaryotes mais essentielle aux procaryotes, ou atteindre une cible spécifique aux procaryotes¹⁰.

Les cibles des antibiotiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métaboliques de la bactérie. Chaque famille d'antibiotiques regroupe un nombre de molécules très variable, ayant une structure de base identique.

Les antibiotiques mettent en jeu des mécanismes d'action d'une grande diversité en relation avec la variété de leur structure chimique et la pluralité des germes contre lesquels ils peuvent être appliqués^{17, 18}:

- **Action sur la paroi bactérienne** : L'antibiotique bloque la synthèse de la paroi et la bactérie explose sous l'effet de la pression osmotique interne (Exemples : bacitracine, pénicilline, céphalosporine)

- **Action sur la membrane cellulaire** : L'antibiotique agit sur les lipides membranaires et désorganise la bicouche phospholipidique membranaire, ce qui entraîne à l'extérieur les éléments hydrosolubles de la cellule (Exemple : polymyxine).

- **Action sur l'ADN** : En se fixant sur les brins de l'hélice de l'ADN, il empêche la réplication et bloque la progression de l'ADN polymérase (Exemple : quinolones et sulfamides).

- **Action sur le ribosome bactérien** : De nombreux antibiotiques utilisés en thérapeutique ont pour cible le ribosome bactérien (organite cellulaire responsable de la synthèse des protéines). Ils se fixent soit sur la petite sous-unité (30 Svedberg) soit sur la grosse sous unité des ribosomes (50 Svedberg) ou encore sur l'ARN-t (Exemple : Streptomycine, gentamycine, érythromycine).

IV.4.3. Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques apparaît comme un événement normal de l'évolution des microorganismes. Elle est toutefois favorisée par l'usage des antibiotiques qui exercent

¹⁶ Newman, D.J ; Cragg, G.M. ; Snader, K.M. *J. Nat. Prod.* **2003**, **7**, 66. 1022-37.

¹⁷ Metzner, J. ; Lippmann, E. ; Weber, F.G. ; Westphal, G. *Pharmazie.* **1981**, **36**, 368.

¹⁸ Seitz, L.E. ; Suling, W.J. ; Reynolds, R.C. *J. Med. Chem.* **2002**, **25**, 45, 5604-6.

une pression de sélection en privilégiant la croissance de souches résistantes ou en induisant l'expression de phénotypes inductibles¹¹.

IV.4. 4. Paramètres d'activité d'un antibiotique

L'activité d'un antibiotique sur le germe peut être définie par différentes méthodes connues :

- Le spectre d'activité
- La concentration minimale inhibitrice (CMI)
- La concentration minimale bactéricide (CMB)
- L'index thérapeutique sérique
- Le temps d'antibiotique utile.

La CMI: concentration minimale inhibitrice étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures d'incubation à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

La CMB: La plus faible concentration en agent capable d'entraîner la mort d'au moins 99,99% des bactéries d'un inoculum (< 0,01% de survivants).

IV.5. Méthodes d'évaluation d'activité antimicrobienne

L'étude de la sensibilité d'une souche microbienne aux antibiotiques consiste à mettre la souche en présence des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de la culture microbienne. Il existe différentes méthodes¹⁸ pour déterminer la sensibilité de la souche microbienne aux antibiotiques :

- La méthode de dilution en milieu liquide.
- La méthode de dilution en milieu solide (gélose).
- La méthode de la diffusion sur gélosé (antibiogramme).

IV.5. 1. La méthode de dilution en milieu liquide

Cette méthode consiste à la préparation d'une série de tubes à hémolyse dans lesquels on répartit une même quantité de bouillon nutritifensemencé du germe à étudier¹⁸. On distribue ensuite dans chaque tube, à l'exception du premier qui servira de témoin, une quantité croissante de la molécule à tester réalisant une gamme de concentration en progression géométrique de raison 2.

Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C. Après 24 heures d'incubation, ils sont observés macroscopiquement. Le premier tube dans lequel il n'y a pas de culture visible indique la concentration minimale inhibitrice (CMI).

IV.5. 2. La méthode de dilution en milieu solide

Cette méthode consiste à incorporer l'antibiotique à une concentration donnée dans la gélose maintenue liquide à 42°C. Une série de boîtes de Pétrie est préparée avec des concentrations d'antibiotiques variant selon une progression géométrique de base de 2. Puis sont préparées les suspensions des différentes bactéries à examiner qui sont distribuées dans des microcupules métalliques ou encore ensemencées par strie ou par spot à la surface de chaque boîte¹⁸.

IV.5. 3. La méthode de diffusion sur gélosé (antibiogramme)

L'antibiogramme est une méthode qui se réalise *in vitro*, basée sur une technique utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou méthode par diffusion en milieu gélosé ou encore méthode des disques. Elle consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester, puis à déposer des disques de papier buvard comprenant un antibiotique à une certaine concentration. Il s'établit dans la gélose un gradient de concentration d'antibiotique autour de chaque disque. Après 24 heures d'incubation à 37°C, les disques apparaissent entourés d'une zone d'inhibition dont le diamètre est mesuré en mm ; il sera possible de calculer la CMI de l'antibiotique pour la souche examinée en reportant ce diamètre sur la courbe de concordance préétablie avec des souches de sensibilités différentes¹⁸.

IV.6. Résultats des tests biologiques

La présente partie du travail est consacrée à l'évaluation *in vitro* du pouvoir antimicrobien de treize composés de type 2-pyrazoline. Cette classe de composés compte parmi les hétérocycles qui ont reçu le plus d'attention du fait de leurs applications multiples dans des domaines très variés entre autre la médecine. En effet, il a été montré que les dérivés de 2-pyrazolines ont des activités antibactériennes, antifongiques importantes.

IV.6.1. Résultats des tests bactériostatiques

Les tests de l'activité antibactérienne des composés (13a-e), (21a-d) et (22a-d), ont été réalisés au niveau du laboratoire de chimie appliquée de l'université d'Oum El Bouaghi. L'activité antibactérienne des composés étudiés a été évaluée par la méthode de diffusion en milieu solide.

IV.6.1.1. Souches bactérienne utilisées

L'activité antibactérienne a été évaluée sur les souches :

-*Escherichia Coli* ATCC 25922.

-*Salmonella typhi*.

-*Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

-*Bacillus subtilis*.

IV.6.1.2. Les pyrazolines testées

Les composés testés sont regroupés dans les tableaux : IV.2, IV.3 et IV.4.

Tableau IV-2 : Structures des composés (13a-e) testés.

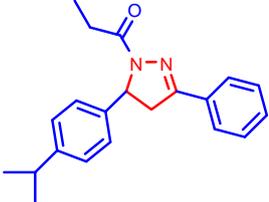
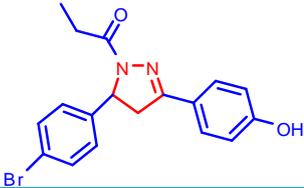
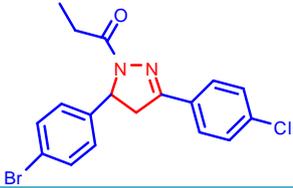
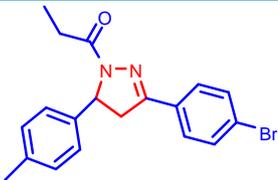
Composés	Désignations	Structures
13a	1-(5-(4-Isopropylphenyl)-3-(4-phenyl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one	
13b	1-(5-(4-Bromophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one	
13c	1-(5-(4-Bromophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one	
13d	1-(5-(4-Isopropylphenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one	
13e	1-(5-(4-Methylphenyl)-3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydro-1Hpyrazol-1-yl)propan-1-one	

Tableau IV-3: Structures des composés (21a-d) testés.

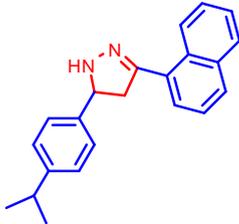
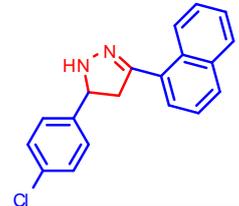
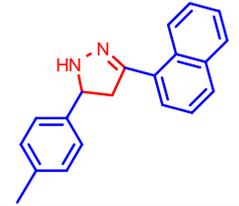
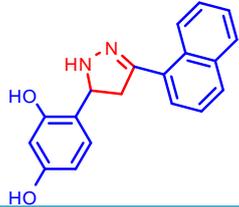
Composés	Désignations	Structures
21a	3-(Naphtalen-1-yl)-5-(4-isopropylphenyl)-2-pyrazoline	
21b	3-(Naphtalen-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline	
21c	3-(Naphtalen-1-yl)-5-(4-methylphenyl)-2-pyrazoline	
21d	3-(Naphtalen-1-yl)-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-pyrazoline	

Tableau IV-4: Structures des composés (22a-d) testés.

Composés	Désignations	Structures
22a	3-(Naphtalen-2-yl)-5-(4-isopropylphenyl)-2-pyrazoline	
22b	3-(Naphtalen-2-yl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline	
22c	3-(Naphtalen-2-yl)-5-(4-methylphenyl)-2-pyrazoline	
22d	3-(Naphtalen-2-yl)-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-pyrazoline	

Après 24 heures d'incubation à une température adéquate de 37°C, les résultats des diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes étudiées par les différents produits testés sont regroupés dans les tableaux : IV-5, IV-6 et IV-7.

Tableau IV-5: Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des produits (13a-e) sur les souches bactériennes testées.

Composé	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilus</i>
13a	09	11	14	12
13b	14	18	26	17
13c	15	20	28	19
13d	11	14	23	13
13e	10	11	19	25
Pénicilline	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

Tableau IV-6: Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des produits (21a-d) sur les souches bactériennes testées

Composé	<i>Escherchia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
21a	08	10	13	11
21b	13	17	25	16
21c	14	19	27	18
21d	10	13	22	12
Pénicilline	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

Tableau IV-7: Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des produits (22a-e) sur les souches bactériennes testées.

Composé	<i>Escherchia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
22a	10	10	18	24
22b	09	11	14	22
22c	14	18	26	17
22d	15	20	21	19
Pénicilline	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

Les résultats indiquées sont moyennes des duplicata de chaque test. Ces résultats nous révèlent que les produits (13a), (13d), (21a) et (21d), n'a manifesté qu'une faible activité antibactérienne sur les quatre sous couches bactériennes testées comparaisant a l'antibiotique utilisé comme témoin, cependant les produits (13b), (21b), (22c), ont montré une activité antibactérienne importante, sur la sous couche bactérienne « *Bacillus subtilis* ». Sur la même souche, l'effet des produits : (13c), (13e), (21c), (22a), (22b), (22d), est plus fort que celui du médicament testé « Pénicilline »

IV.6.2. Résultats des tests antifongiques

La dilution du produit à étudier a été effectuée de la même manière que précédemment et chaque concentration est mélangée avec 20 ml du milieu nutritif Czapeck Dox liquide avant solidification. Ensuite, le mélange est réparti dans des boites de pétrie stériles, chaque boite sera contaminée par un disque de champignon de 5 mm de diamètre.

Notre critère d'activité est la présence ou l'absence du développement du champignon par le calcul de son diamètre.

Les composés testés pour leurs activités fongicide sont les même étudiés précédemment. Après 48 heures d'incubation à 37°C, nous observons des diamètres d'inhibition des levures qui varient en fonction de la structure des 2-pyrazolines testées.

L'analyse des résultats illustrés dans le [tableau IV-8](#): comparativement au témoin du contrôle de croissance des levures, a montré que les composés (13 c) et (21c) ont présenté une activité fongicide sur les quatre champignons testés.

Les résultats de l'effet de treize nouveaux dérivés pyrazoliniques synthétisés sur les quatre champignons : *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *pencillium chrysogenum* et *Fuscirium meneliforme* sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau IV-8: Les résultats de l'effet des composés (13 a-e), (21a-d) et (22a-d) sur les souches fongiques testées

Composé	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusarium moneliforme</i>
13a	-	+	+	+
13b	-	-	+	+
13c	-	-	-	-
13d	+	+	-	+
13e	-	+	+	+
21a	-	+	+	+
21b	-	-	+	+
21c	-	-	-	-
21d	+	+	-	+
22a	-	+	+	+
22b	+	-	-	+
22c	-	+	+	-
22d	-	-	-	+
Griséofulvine	-	-	-	-
Control	+	+	+	+

IV.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à évaluer l'activité antibactérienne et antifongique de 13 nouveaux dérivés de 2-pyrazolines préparés dans notre laboratoire, pour essayer de mettre au point la relation analogique « Structure-Activité ». Plusieurs composés testés ont montré un effet efficace contre quatre bactéries étudiées et vis-à-vis des quatre champignons testés. Nous avons constaté que les modifications structurales apportées par substitution des noyaux aromatiques des 2-pyrazolines étudiées, ont un effet remarquable et que l'effet des composés: (13c), (13e), (21c), (22a), (22b), (22d), sur la sous couche bactérienne « *Bacillus subtilis* » est spécifique. Nous avons remarqué aussi que parmi les pyrazolines étudiées, les produits (13c) et (21c) ont présenté une activité antifongique sur les quatre champignons testés.

Partie expérimentale

IV.8.1. Produits et matériel

- **Müller Hinton** : Milieu nutritif pour les souches bactériennes.
- **CzapeckDox** : Milieu nutritif pour les champignons.
- **Quatre bactéries utilisées**: *Escherichia Coli* ATCC 25922. *Salmonella typhi*. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Bacillus subtilis*.
- **Pénicilline** : antibiotique comme référence pour l'activité antibactérienne.
- **Quatre champignons** : *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *penicillium chrysogenum*. et *Fusarium meneliforme*.
- **Griséofulvine** : antibiotique comme référence pour l'activité antifongique.
- **Ethanol** : solvant de dilution
- **DMSO** : solvant
- **Boîtes de pétries**.
- **Pipettes Pasteur, étuve, Bec benzène**.

IV.8.2. Les composés testés

Les composés testés dans cette évaluation antimicrobienne sont deux séries de 2-pyrazolines préparées dans le troisième chapitre. La première série est : 3-(naphtalen-1 et 2-yl)-5-aryl-2-pyrazolines et la deuxième série concerne 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol -1-yl)propan-1-one.

IV.8.3. Test d'évaluation des activités antimicrobienne (anti bactérienne et antifongique)

Après dilution du dérivé pyrazolinique dans l'éthanol suivant une progression géométrique de raison 2, on l'incorpore dans le milieu gélosé pour antibiogramme de Müller-Hinton fondu et refroidi à 45 °C de telle manière à obtenir des concentrations finales allant de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8,1024 µg/ml de milieu de culture.

Les souches de 18 heures d'incubation calibrées sont maintenues physiologiquement actives à l'étuve à 37 °C pendant deux heures en bouillon le milieu de culture. L'ensemencement est réalisé à partir de suspensions bactériennes de 10^5 - 10^6 cellules/mL par dépôt d'une goutte à l'aide de la pipette Pasteur stérile à la surface du milieu solide. L'incubation est faite pendant 24 heures à 37 °C. Une boîte témoin sans produit est ensemencée est incubée dans les mêmes conditions.

Notre critère d'activité est la présence ou l'absence de culture à la concentration déterminée en comparaison avec les colonies de la boîte témoin. Ainsi, on détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale inhibitrice modale (CMIm) de chaque substance.

Lecture :

La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'un pied de coulisse ou une règle en (mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition.

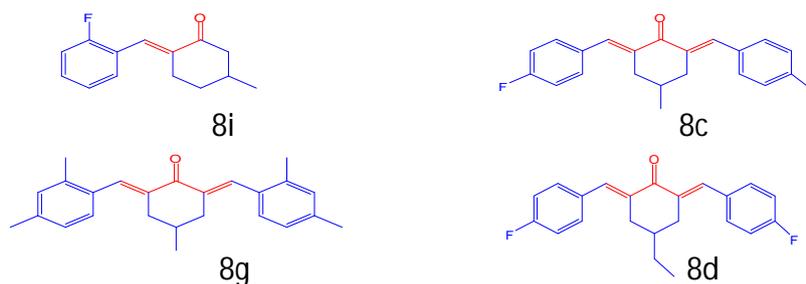
Références du chapitre IV

- 1- Mohamed, R, S.; Abdelrahman, S, M. ; Ahmed, M,F. *Expert Opin Ther Patents*. **2012**, 22, 3, 253-91.
- 2-Schaechter,M.; Medoff,G.; Eisenstein,B,I. *Microbiologie et pathologie infectieuse*. **1999**, 2.Ed.de Boeck, Paris.
- 3- Cavallo, J.D.; Mérens, A. *Pathologie Biologie*. **2008**,56, 300-4.
- 4- Nauciel, C. ; Vild, J.L. Bactériologie médicale. **2000**, Masson .Ed.Paris.
- 5- Avril, J.L.; Dabernat, H.; Denis, F.; Monteil, H. Bactériologie clinique, **2000**, 3.Ed. Ellipses, Paris.
- 6- Moulinier, C. Parasitologie et mycologie médicales : élément de morphologie et de biologie, **2003**, Ed.Emi.
- 7- Cavallo, J.D.; Mérens, A. *Pathologie Biologie*. **2008**, 56, 300-4.
- 8- Brown, JH. « Theobald Smith 1859-1934 ». *J Bacteriol*. **1935**, 30, 1-3.
- 9- Mainil, J., Ann *.Méd. Vét.* **2003**, 147, 105-26.
- 10- Montes-Belmont, R; Carvajal, M. *Journal of food Prot.* **1998**, 61, 616-19.
- 11- Chabasse, D.; Guiguen, C.I.; Contet-Audonneau, N. Mycologie médicale. **1999**, 3.Ed. Masson, Paris.
- 12- Raoult, D. Dictionnaire de maladies infectieuses. **1998**, Ed. Elsevier, Paris.
- 13- John, W.S. Pratique clinique en bactériologie, mycologie et parasitologie. **2002**, Ed. Flammarion Médecine-Sciences, collection Monographies.
- 14- Singh, SB. ; Barrett JF. *Bio, Chem. Phar.* **2006**. 71. 1006-15
- 15- Newman, D.J ; Cragg, G.M. ; Snader, K.M. *J. Nat. Prod.* **2003**, 7, 66. 1022-37.
- 16- Metzner, J. ; Lippmann, E. ; Weber, F.G. ; Westphal,G. *Pharmazie*. **1981**, 36, 368.
Metzner, J. ; Lippmann, E. ; Weber, F.G. ; Westphal,G. *Pharmazie*. **1981**, 36, 368.
- 18- Seitz, L.E. ; Suling, W.J. ; Reynolds, R.C. *J. Med. Chem.* **2002**, 25, 45, 5604-6.

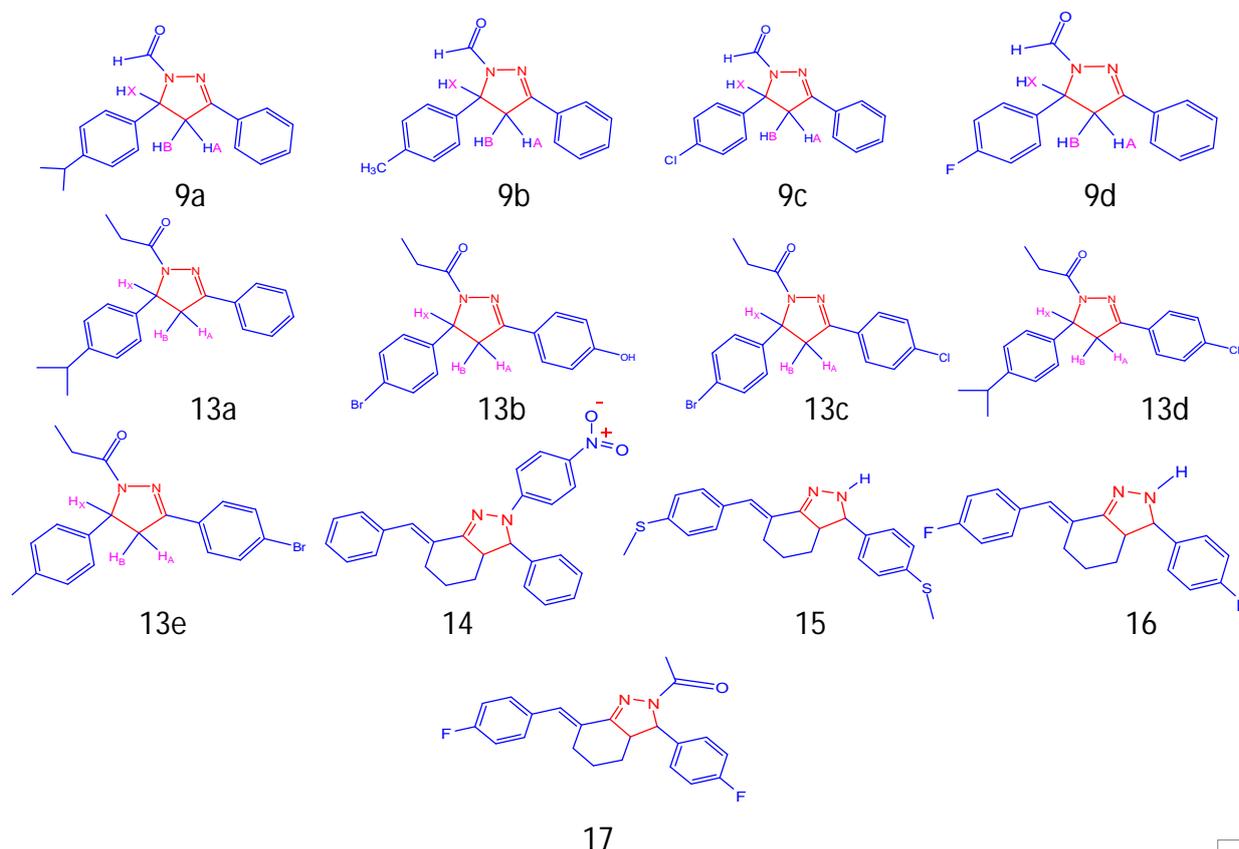
Conclusion générale

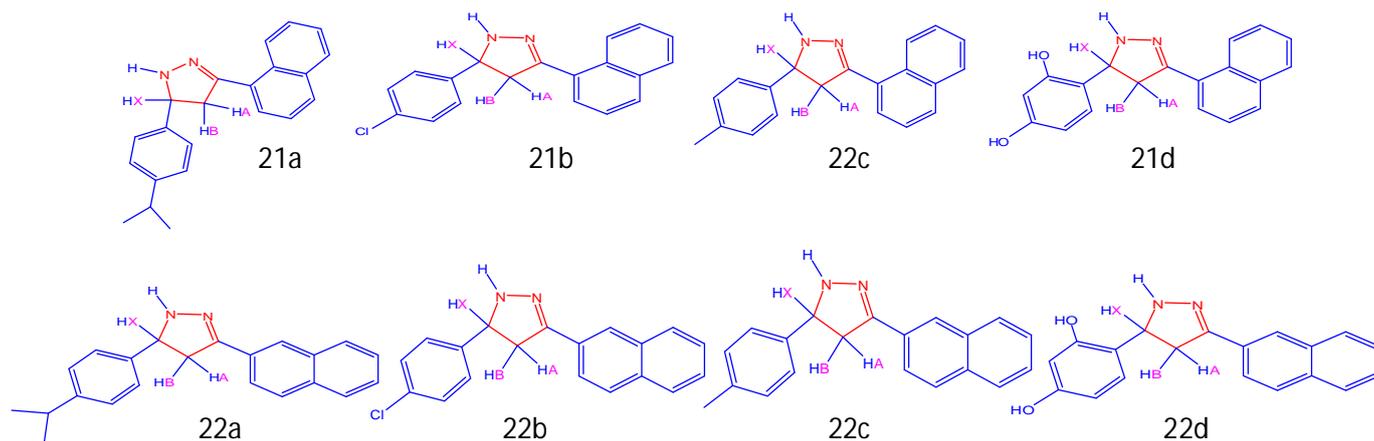
Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons abordé la synthèse et l'évaluation biologique des analogues de la curcumine. Il s'agit de **2-pyrazolines** (analogues hétérocycliques de la curcumine) et les **cétones α,β -insaturées** (analogues monocarbonyles de la curcumine). Nous avons pu synthétiser **37 cétones α,β -insaturées** (dont **4** sont de nouveaux composés) (**8i**, **8c**, **8g**, **8d**) par la réaction de Claisen-Schmidt en milieu basique.



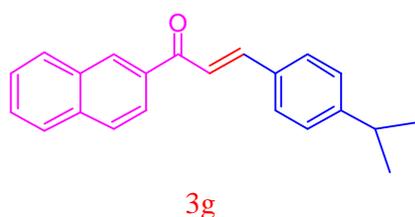
Il nous a été possible aussi de préparer **21 nouveaux composés** de type **2-pyrazolines** (**9a-d**), (**13a-e**), (**14-17**), (**21a-d**), (**22a-d**), à partir des **cétones α,β -insaturées** préalablement synthétisées, en utilisant plusieurs milieux : éthanol, acide acétique, acide formique et l'acide propanoïque.





Les 2-pyrazolines possèdent de nombreux effets pharmacologiques potentiels tels que les activités antimicrobiennes. Dans ce cadre, parmi les pyrazolines synthétisées 13 produits ont été soumis à une évaluation des activités antibactérienne et antifongique. Les résultats obtenus se sont révélés être intéressants pour certaines 2-pyrazolines qui ont montré un effet efficace contre les bactéries testées et vis-à-vis quelques champignons.

La détermination de structures des composés préparés est réalisée au moyen des techniques physiques (fluorescence sous la lumière UV, IR), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN ^1H et RMN ^{13}C , notamment les techniques RMN 2D (COSY et HMBC), l'analyse élémentaire et par la diffraction des rayons X pour le composé (3g).



Perspectives

Les 2-pyrazolines jouent un rôle crucial en synthèse organique à cause de leur grande stabilité et leur réactivité spécifique. La structure des 2-pyrazolines synthétisées possède un système conjugué qui peut subir des réactions d'addition. Elles peuvent également être engagées dans des réactions d'alkylation pour préparer des composés de type nucléosides par griffage des unités des sucres protégés sur l'azote du noyau 2-pyrazolinique.

Pour la suite, vu l'originalité de la majorité des composés obtenus, il serait intéressant de poursuivre ce travail et d'évaluer les activités biologiques et toxicologiques des composés préparés.

Annexes

Synthesis and characterization of 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines

Assia Sid^{a,*}, Kaddour Lamara^a, Mahieddine Mokhtari^a, Nouara Ziani^a and Paul Mosset^b

^a Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Chemistry Institute, University of Oum El Bouaghi, Rue de Constantine, 04000, Algeria

^b Université de Rennes 1, Laboratoire Sciences Chimiques de Rennes, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 6226, Avenue du Général Leclerc, Rennes Cedex, 35042, France

*Corresponding author at: Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Chemistry Institute, University of Oum El Bouaghi, Rue de Constantine, 04000, Algeria. Tel.: +213.32421036; fax: +213.32424213. E-mail address: madamesid9@yahoo.fr (A. Sid).

ARTICLE INFORMATION

Received: 07 March 2011

Received in revised form: 19 April 2011

Accepted: 17 May 2011

Online: 30 September 2011

KEYWORDS

Chalcones

Formic acid

Pyrazolines

Hydrazine hydrate

Fluorescence spectroscopy

Spectroscopy

ABSTRACT

Reaction of chalcone derivatives **1-4** with hydrazine hydrate in presence of formic acid yielded 2-pyrazolines **5-8**. Structures of these compounds have been elucidated by spectroscopic methods; IR, UV, ¹H NMR, ¹³C NMR. Their purities were confirmed by elemental analyses.

1. Introduction

Numerous pyrazolines type compounds have been found to exhibit bioactivities. Pyrazolines derivatives with a phenyl group at the 5-position possess good film-forming properties, exhibit excellent characteristics of blue photoluminescence and electroluminescence [1]. Pyrazolines are also used as optical brighteners and whiteners. They display various biological activities such as antimicrobial [2], antifungal [3], antidepressant [4], immunosuppressive [5], anticonvulsant [6], anti-tumor [7], antiamebic [8], antibacterial [9] and anti-inflammatory [10] activities. Synthesis of pyrazolines by reaction of α,β -unsaturated carbonyl compounds with diazoalkanes [11] or with hydrazine hydrate were reported in the literature [12,13]. *N*-substituted thiocarbonyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives having NS donor, their palladium π complexes [14] and hydroxyphenyl pyrazolines have also been synthesised [15]. The reaction of *E*-arylidenes with diazomethane affords *trans*-pyrazolines while *Z*-arylidenes gave *cis*-isomers [16]. 1,3-Dipolar cycloaddition of exocyclic α,β -unsaturated ketones with diazomethane has also been studied [17-22].

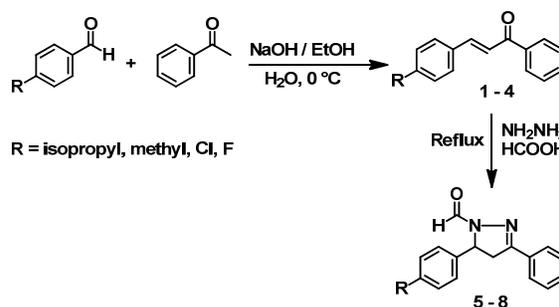
The present paper deals with the synthesis of four 2-pyrazolines derivatives **5-8** from the reaction of chalcone derivatives **1-4** and hydrazine hydrate in the presence of formic acid (Scheme 1). The structures of these compounds were established by spectroscopic techniques.

2. Experimental

2.1. Instrumentation

Melting points were determined with a (Bransted-/Electrothermal) apparatus and are uncorrected. UV spectra

were recorded on a Perkin-Elmer double beam UV-visible spectrophotometer (λ -25) in ethanol. IR spectra were recorded in KBr pellets on a Perkin-Elmer FT-IR-01 spectrophotometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained in CDCl₃ on an Avance 400 Bruker spectrometer (400.13 MHz in ¹H) using TMS as internal standard.



Scheme 1

2.2. Synthesis

2.2.1. Synthesis of chalcones

In a round-bottomed flask, substituted benzaldehydes (50 mmol) and acetophenone (50 mmol) were dissolved in ethanol. The reaction mixture was cooled in an ice bath and a solution of 10 % sodium hydroxide was added dropwise. The mixture was stirred for 4 hours. The yellow precipitate obtained was filtered and washed by HCl (0.1 N) then crystallised from ethanol or ethyl acetate to afford chalcone derivatives **2,3,4** except for the chalcone **1** that is obtained as yellow oil. The chalcones **1-4**

were afforded with excellent yields (85-91 %). Their melting points are 111, 102 and 113 °C, respectively.

2.2.2. Synthesis of pyrazolines

A mixture of chalcone (10.0 mmol), hydrazine hydrate (50.0 mmol) and formic acid (40 mL) were refluxed for 24 h. The resulting mixture was poured into water (100 mL) and allowed to stand. The precipitate that has formed was separated by filtration, washed with cold water and then crystallized from a mixture of ethanol:toluene (1:1) to yield 2-pyrazolines (Scheme 1).

1-Formyl-3-phenyl-5-(4-isopropylphenyl)-2-pyrazoline (5): Pale crystals. Yield: 76%. M.p.: 144-145 °C. UV/VIS (λ_{\max} , nm): 407, 337, 322. IR (KBr, cm^{-1}): 1662 (C=O), 1636 (C=N), 1224 (C-N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.96 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.78-7.69 (m, 2H of Ar H), 7.48-7.38 (m, 3H of Ar H), 7.22-7.14 (m, 4H, symmetrical system, AA'BB' system of the *p*-substituted aromatic), 5.52 (ddd, 1H, $J = 11.7, 4.8, 1.0$ Hz, CH), 3.78 (dd, 1H, $J = 17.7, 11.7$ Hz, CH_2), 3.22 (dd, 1H, $J = 17.7, 4.8$ Hz, CH_2), 2.87 (septet, 1H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 160.10 (CH), 155.85 (C), 148.59 (Ar-C), 137.94 (Ar-C), 130.97 (Ar-C), 130.62 (CH *para* of Ar H), 128.81 (2 CH of Ar-H), 127.08 (2 CH of *p*- C_6H_4 -*i*-Pr), 126.69 (2 CH of Ar H), 125.62 (2 CH of *p*- C_6H_4 -*i*-Pr), 58.80 (CH), 42.60 (CH₂), 33.77 (CH(CH₃)₂), 23.92 (CH(CH₃)₂), 23.90 (CH(CH₃)₂). Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 78.05, H, 6.89, N, 9.42; found: C, 78.05, H, 6.84, N, 9.42%.

1-Formyl-3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-2-pyrazoline (6): Yellow crystals. Yield: 80%. M.p.: 148-149 °C. UV/VIS (λ_{\max} , nm): 409, 335, 322. IR (KBr, cm^{-1}): 1658 (C=O), 1630 (C=N), 1225 (C-N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.95 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.77-7.68 (m, 2H of Ar H), 7.47-7.37 (m, 3H of Ar H), 7.20-7.12 (s, 4H of the *p*-substituted aromatic), 5.50 (ddd, 1H, $J = 11.7, 4.8, 1.0$ Hz, CH), 3.75 (dd, 1H, $J = 17.7, 11.7$ Hz, CH_2), 3.20 (dd, 1H, $J = 17.7, 4.8$ Hz, CH_2), 1.20 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 160.30 (CH), 155.55 (C), 148.32 (Ar-C), 137.35 (Ar-C), 130.85 (Ar-C), 130.60 (CH *para* of Ar H), 128.73 (2 CH of Ar H), 126.90 (2 CH of *p*-Ar-Me), 126.69 (2 CH of Ar H), 125.62 (CH of *p*-Ar-Me), 58.79 (CH), 42.58 (CH₂), 23.86 (CH₃). Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.25, H, 4.60, N, 9.83; found: C, 76.98, H, 6.10, N, 10.72%.

1-Formyl-3-phenyl-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (7): Pale Yellow crystals. Yield: 87% M.p.: 140-141 °C. UV/VIS (λ_{\max} , nm): 405, 334, 322. IR (KBr, cm^{-1}): 1660 (C=O), 1632 (C=N), 1135 (C-N), 754 (C-Cl). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.94 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.45-7.42 (m, 2H of Ar H), 7.28-7.30 (m, 3H of Ar H), 7.18-7.20 (m, 4H of the *p*- C_6H_4 -Cl), 5.53 (ddd, 1H, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, CH), 3.82 (dd, 1H, $J = 18.3, 11.8$ Hz, CH_2), 3.21 (dd, 1H, $J = 18.3, 4.8$ Hz, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 160.15 (CH), 155.83 (C), 148.48 (Ar-C), 137.86 (Ar-C), 130.95 (Ar-C), 130.59 (CH *para* of Ar H), 128.80 (2 CH of Ar H), 127.02 (2 CH of *p*- C_6H_4 -Cl), 126.59 (2 CH of Ar H), 125.60 (2 CH of *p*- C_6H_4 -Cl), 57.70 (CH), 42.40 (CH₂). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OCl}$: C, 67.49, H, 4.60, N, 9.84; found: C, 67.27, H, 4.52, N, 9.83%.

1-Formyl-3-phenyl-5-(fluorophenyl)-2-pyrazoline (8): Pale crystals. Yield: 76%. M.p.: 142-143 °C. UV/VIS (λ_{\max} , nm): 404, 337, 322. IR (KBr, cm^{-1}): 1659 (C=O), 1635 (C=N), 1136 (C-N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CHO), 7.44-7.41 (m, 2H of Ar-H), 7.29-7.27 (m, 3H of Ar-H), 7.18-7.14 (m, 4H, of *p*- C_6H_4 -F), 5.51 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, CH), 3.81 (dd, 1H, $J = 18.4, 11.9$ Hz, CH_2), 3.22 (dd, 1H, $J = 18.4, 4.8$ Hz, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 159.30 (CH), 154.75 (C), 147.69 (Ar-C), 138.94 (Ar-C), 130.97 (C), 130.62 (CH *para* of Ar-H), 128.81 (2 CH of *p*- C_6H_4 -F), 127.05 (2 CH of *p*- C_6H_4 -F), 126.65 (2 CH of Ar-H), 125.61 (2 CH of *p*- C_6H_4 -F), 58.79 (CH), 41.95 (CH₂). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}$: C, 58.90, H, 4.54, N, 9.14, found: C, 60.42, H, 4.56, N, 9.24.

3. Results and discussion

Formation of 2-pyrazolines by the reaction of α,β -unsaturated ketones and hydrazine hydrate takes place under various reaction conditions using ethanol [23], acetic acid [24], formic acid [25] or pyridine [26] as solvent. After some preliminary experiments, formic acid was found to be a convenient solvent in our case. Chalcone derivatives **1-4** was allowed to react with hydrazine hydrate in hot formic acid to afford 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines (**5-8**) with excellent yields due to the stability of 2-pyrazolines. Structures of compounds **5-8** have been elucidated by UV, IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR (2D, J-mod, HSQC) measurements. Their spectra showed a strong band for the carbonyl group at (1662-1658 cm^{-1}) and a band at (1636-1630 cm^{-1}) for C=N. In the ^1H NMR spectra of 2-pyrazolines, the three hydrogen atoms attached to the C-4 and C-5 carbon atoms of the heterocyclic ring gave an ABX spin system and a doublet signal at around 8.94 ppm, which refers to the presence of *N*-formyl group. Measured chemical shift and coupling constant values prove the 2-pyrazoline structure. In the ^{13}C NMR spectra of new 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines, the chemical shift values of carbon atoms C-3 (154-156 ppm), C-4 (41-40 ppm) and C-5 (56-58 ppm) corroborate the 2-pyrazoline structures determined by ^1H NMR spectroscopic measurements. ^{13}C NMR chemical shifts of the *N*-formyl group have been assigned at (159-160 ppm). The electronic spectra of the pyrazolines derivatives (studied in the UV region) in ethanol showed three absorption bands at (321-325 nm), (334-337 nm), (404-409 nm) assignable to $n-\pi^*$, $\pi-\pi^*$ and $n-\sigma^*$ transitions. Substituted pyrazolines have strong fluorescence in different solvents. They also give excellent fluorescence properties in solid state because the conjugation system contains two nitrogen atoms and one carbon atom while the other carbon atoms are sp^3 hybridized.

4. Conclusion

We have synthesized substituted 3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines by the reaction of hydrazine hydrate and chalcones bearing a *para*-substituted group in their benzaldehyde rings. These new substances allow the investigation of the possible linkage of the 2-pyrazolines to various sites in living organisms in the course of the investigation of their bioactivities. The new 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines described in this paper are very stable compounds, a property which may render them especially useful substances in drug research.

Acknowledgement

We thank the director of the laboratory of applied chemistry and materials technology of the University of OUM EL BOUAGHI for his support of this work. We gratefully acknowledge Philippe JEHAN and Muriel ESCADEILLAS for providing elemental analysis.

References

- Zhang, X. H.; Wu, S. K.; Gao, Z. Q.; Lee, C. S.; Lee, S. T.; Kwong, H. L. *Thin Solid Films* **2000**, *371*, 40-46.
- Ramalingam, K.; Thyvekkikath, G. X.; Berlin, K. D.; Chesnut, R. W.; Brown, R. A.; Durham, N. N.; Ealick, S. E.; VanDerHelm, D. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 847-850.
- Korgaokar, S. S.; Patel, P. H.; Shah, M. J.; Parekh, H. H. *Indian J. Pharm. Sci.* **1996**, *58*, 222-225.
- Rajendra, P. Y.; Lakshmana, R. A.; Prasoona, L.; Murali, K.; Ravi, K. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030-5034.
- Lombardino, J. G.; Otterness, I. G. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 830-834.
- Ozdemir, Z.; Kandilci, H. B.; Gumusel, B.; Calis, U.; Bilgin, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 373-379.
- Taylor, E. C.; Patel, H. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8089-8100.
- Budakoti, A.; Abid, M.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 63-70.
- Turan-Zitouni, G.; Ozdemir, A.; Guven, K. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2005**, *338*, 96-104.

- [10]. Fathalla, O. A.; Zaki, M. E. A.; Swelam, S. A.; Nofal, S. M.; El-Eraky, W. I. *Acta Pol. Pharm.* **2003**, *60*, 51-60.
- [11]. Lévai, A. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 1245-1251.
- [12]. Ali, M. A.; Shaharyar, M.; Siddiqui, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 268-275.
- [13]. Amir, M.; Kumar, H.; Khan, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 918-922.
- [14]. Budakoti, A.; Abid, M.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 544-551.
- [15]. Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Foces-Foces, C.; Lamas-Saiz, A. L.; Jagerovic, N.; Elguero, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10187-10200.
- [16]. Tóth, G.; Lévai, A.; Dinya, Z.; Snatzke, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8119-8132.
- [17]. Kabesh, A.; Nyholm, R. S.; Mustafa, A.; Hilmy, M. K.; Julia, M.; Weedon, B. C. L.; Davis, W.; Ross, W. C. J.; Clar, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, *1951*, 3254-3255.
- [18]. Tóth, G.; Szöllösy, A.; Lévai, A.; Kotovych, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, *1*, 1895-1898.
- [19]. Tóth, G.; Lévai, A.; Duddeck, H. *Mag. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 235-239.
- [20]. Tóth, G.; Lévai, A.; Szöllösy, A.; Duddeck, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 863-880.
- [21]. Kamecki, J.; Perka, W.; Pijewska, L. *Polish. J. Chem.* **1985**, *59*, 285-292.
- [22]. Pijewska, L.; Kamecki, J.; Perka-Karolczak, W. *Pharmazie* **1993**, *48*, 254-257.
- [23]. Sharma, T. C.; Pawar, S. R.; Reddy, N. J. *Acta Chim. Hung.* **1983**, *112*, 159-162.
- [24]. Raiford, L. C.; Peterson, W. J. *J. Org. Chem.* **1937**, *1*, 544-551.
- [25]. Singh, P.; Negi, J. S.; Joshi nee Pant, G.; Rawat, M. S. M.; Budakoti, A. *Molbank* **2009**, *3*, M614-M614.
- [26]. Lévai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 13-16.



Synthesis of pyrazoline derivatives from the 1,3-dipolar cycloadditions using α,β -unsaturated cyclohexanone derivatives

Nouara Ziani ^{a,b,*}, Kaddour Lamara ^c, Assia Sid ^c, Quentin Willem ^d,
Benjamin Dassonneville ^d and Albert Demonceau ^d

^a Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas, Sétif, 19000, Algérie

^b Laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement, Université El-Hadj Lakhdar, Batna, 05000, Algérie

^c Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Chemistry Institute, University Larbi Ben M'hidi of Oum El Bouaghi, Rue de Constantine, 04000, Algeria

^d Laboratoire de Chimie Macromoléculaire et de Catalyse Organique, Département de Chimie, Université de Liège, Sart-Tilman (B.6a), B-4000 Liège, Belgique

*Corresponding author at: Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas, Sétif, 19000, Algérie.

Tel.: +213.36620139; fax: +213.36620139. E-mail address: nouarachem2013@hotmail.com (N. Ziani).

ARTICLE INFORMATION

Received: 21 February 2013

Received in revised form: 04 April 2013

Accepted: 05 April 2013

Online: 30 June 2013

KEYWORDS

Acetic acid

Pyrazolines

Spectroscopy

Hydrazine hydrate

1,3-Dipolar cycloadditions

α,β -Unsaturated cyclohexanone derivatives

ABSTRACT

A series of 2-pyrazolines (**3a-d**) were obtained by reaction 1,3-dipolar cycloadditions of α,β -unsaturated cyclohexanone derivatives (**2a-c**) with hydrazine hydrate and 4-nitrophenylhydrazine in the presence of acetic acid and ethanol as solvents. The structures of the synthesized compounds were confirmed by spectroscopic methods; IR, ¹H and ¹³C NMR.

1. Introduction

Pyrazoline belongs to a class of five-membered ring compounds having two nitrogen atoms located adjacent to each other [1]. Several pyrazoline derivatives possess important biological activities such as anti-inflammatory [2-4], antidepressant [5-6], antipyretic [7], antibacterial [8-13], antifungal [8,11,14] and antitumoral [15]. Over the years, the structure of pyrazoline [1,16] has received considerable attention. Of particular interest is the use of pyrazolines as synthetic intermediates for preparing cyclopropane [17-19] and pyrazole [1,20-23] derivatives. Moreover pyrazolines have played a crucial role in the development of theory in heterocyclic chemistry and also are extensively useful synthons in organic chemistry [1].

1,3-Dipolar cycloadditions is a general methodology that has been applied both to the synthesis of five-membered heterocyclic compounds such as 2-pyrazolines using α,β -unsaturated ketones as starting materials [1].

The α,β -unsaturated ketones have been attracting much more attention, particularly the α,β -unsaturated derivatives of cyclohexanone, not only due to their intriguing biological activities such as antiangiogenic [24,25], cytotoxicity [26,27], cholesterol-lowering activity [28], use in agrochemicals, pharmaceuticals and perfumes [29], and as liquid crystalline polymer units [30], but also as important precursors for the synthesis of heterocyclic compounds such as pyrazolines. Generally, these compounds are prepared by Claisen-Schmidt condensation from aromatic aldehydes and ketons [31-39].

In this study, we have synthesized a series of pyrazoline derivatives **3a-d** using α,β -unsaturated cyclohexanone

derivatives **2a-c** as starting materials (Scheme 1 and 2). The structures of the newly synthesized compounds **2c**, **3a** and **3d** were confirmed by IR and their spectroscopic analyses. Compounds **3b** and **3c**, were synthesized by Kok *et al.* [40], using another method which was reported in the cited reference. We report also in this paper, reaction of the new α,β -unsaturated ketone **2c** with hydrazine hydrate in hot acetic acid, this reaction produced complex mixture of unidentified products. Bioactivities studies of all synthesized compounds will be the subject of future publication.

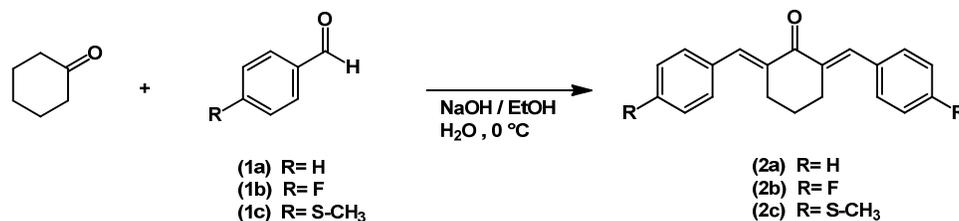
2. Experimental

2.1. Instrumentation

Melting points were determined with a (Bransted/-Electrothermal) apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded in KBr pellets on (a Perkin-Elmer FT-IR-01 and a Shimadzu FT-IR-8400S) spectrophotometers. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using Bruker Advance DRX 400 spectrometer (400.13 MHz for ¹H NMR and 100.62 MHz for ¹³C NMR) and Bruker Advance 250 spectrometer (250.13 MHz for ¹H NMR and 62.89 MHz for ¹³C NMR). Chemical shift values are reported in ppm relative to TMS as internal reference in CDCl₃.

2.2. Synthesis

2.2.1. Synthesis of α,β -unsaturated derivatives of cyclohexanone



Scheme 1

A mixture of the aromatic aldehyde (20 mmol, 2 eq.) and cyclohexanone (10 mmol, 1 eq.) were dissolved in 15 mL of ethanol in a simple necked round bottomed flask and stirred for several minutes at 0 °C (ice bath). Into this solution, 10 mL of a 40% NaOH solution in water was then added drop wise over several minutes. The mixture is then allowed to stir at room temperature for approximately 4 h. The yellow solid obtained was filtered and washed with cold water and dried. The product, so-obtained, was crystallized with ethanol to give the desired compounds in good yields (Scheme 1).

2,6-Dibenzylidenecyclohexanone (2a): Color: Yellow crystals. Yield: 90% yield. M.p.: 118-119 °C (117-118 °C [41]). ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.66-1.83 (m, 2H, CH₂), 2.89-2.95 (m, 4H, 2 CH₂), 7.24-7.48 (m, 10H, Ar-H), 7.80 (s, 2H, 2 CH=C). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 22.8 (CH₂), 28.3 (2 CH₂), 128.2 (4 CH of Ar-H), 128.4 (2 Ar-H), 130.2 (4 CH of Ar-H), 135.8 (2 CH), 135.9 (2 C-Ar), 136.7 (2 C=C), 190.0 (C=O).

2,6-Bis(4-fluorobenzylidene)cyclohexanone (2b): Color: Yellow crystals. Yield: 86%. M.p.: 155-156 °C (156-158 °C [37]). ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2.75-1.82 (m, 2H, CH₂), 2.86-2.89 (m, 4H, 2 CH₂), 7.05-7.11 (m, 4H, Ar-H), 7.42-7.46 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (s, 2H, 2 CH=C). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 22.9 (CH₂), 28.3 (2 CH₂), 115.5 (d, J = 22.1 Hz, 4 CH of Ar-H), 132.0 (d, J = 4.0 Hz, 2 Ar-C), 132.3 (d, J = 9.0 Hz, 4 CH of Ar-H), 135.7 (d, J = 2.0 Hz, 2 CH), 135.8 (2 C=C), 189.9 (C=O).

2,6-Bis(4-(methylthio)benzylidene)cyclohexanone (2c): Color: Yellow powder. Yield: 87%. M.p.: 184-185 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2922 (C-H), 1658 (C=O), 1599 (C=C). ¹H NMR (400.13 MHz, CD₂Cl₂, δ, ppm): 1.77-1.83 (m, 2H, CH₂), 2.51 (s, 6H, 2 S-CH₃), 2.91-2.94 (m, 4H, 2 CH₂), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 4H, Ar H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 4 H, Ar H), 7.69 (s, 2H, 2 CH=C). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 14.6 (2 CH₃), 22.5 (CH₂), 28.1 (2 CH₂), 125.1 (4 CH of Ar H), 130.4 (4 CH of Ar-H), 132.1 (2 Ar-C), 135.3 (2 CH), 135.4 (2 C=C), 139.6 (2 Ar-C), 189.0 (C=O).

2.2.2. Synthesis of pyrazolines

Compound **2a** (3 mmol) was treated with 4-nitrophenylhydrazine (3 mmol) in ethanol (15 mL). The mixture was refluxed for 12 h. A precipitation of a yellow powder **3a** was separated by filtration, and crystallized from ethanol. Compounds **3b** and **3d** were prepared from compound **2b** and **2c** (1.5 mmol), respectively, and hydrazine hydrate (1.5 mmol) in ethanol (12 mL) using the same procedure given for compound **3a**. The products **3b** and **3d** were obtained as yellow and white crystals respectively. Pyrazoline **3c**, a white powder, was prepared from compound **2b** (3 mmol) and hydrazine hydrate (3 mmol) using the same procedure given for compound **3a** but with acetic acid as solvent (Scheme 2).

7-Benzylidene-2-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (3a): Color: Yellow crystals. Yield: 92%. M.p.: 182 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2949 (C-H), 1595 (C=N), 1500 (C=C), 1560 (N-O), 1382 (N-O), 1045 (C-N). ¹H NMR (250.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.45-1.55 (m, 1H, C-H), 1.72-1.77 (m, 1H, C-H), 1.95-2.00 (m, 1H, C-H), 2.25 (m, 1H, C-H), 2.45 (m, 1H, C-H), 3.05-3.10 (m, 2H, CH), 4.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H, N-CH), 7.01 (d, J = 9.25 Hz, 2H, ArH), 7.30-7.41 (m, 11H, Ar + =CH). 8.02 (d, J =

9.25 Hz, 2H, ArH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 24.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 57.9 (CH), 72.2 (CH), 113.1 (2 CH of Ar-H), 125.4 (2 CH of Ar-H), 125.6 (2 CH of Ar-H), 127.4 (CH of Ar-H), 127.9 (CH of Ar-H), 128.0 (CH=C), 128.3 (2 CH of Ar-H), 129.5 (2 CH of Ar-H), 129.6 (2 CH of Ar-H), 130.1 (Ar-C), 136.2 (C=C), 139.5 (Ar-C), 140.8 (Ar-C), 150.3 (Ar-C), 156.6 (C=N).

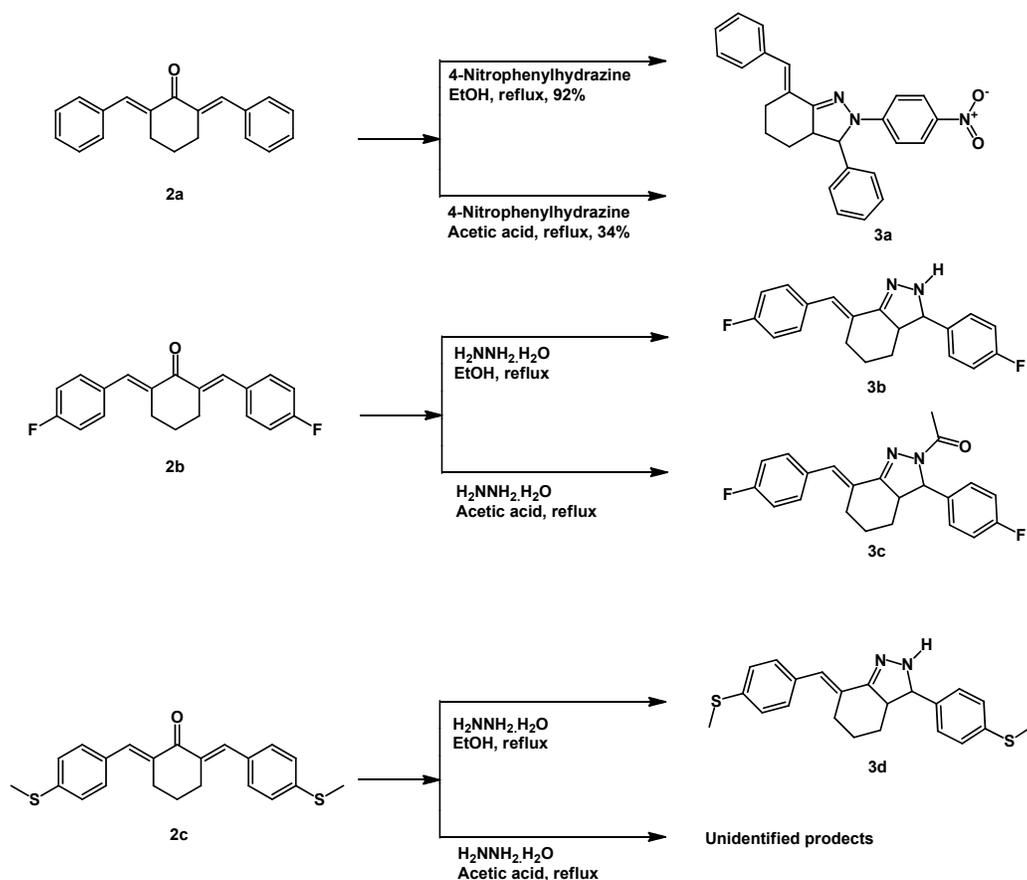
7-(4-Fluorobenzylidene)-3-(4-fluorophenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole [40] (3b): Color: Pale yellow powder. Yield: 70%. M.p.: 179-181 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.36-1.58 (m, 2H, CH), 1.91-2.06 (m, 2H, CH), 2.40-2.33 (m, 1H, CH), 2.70-2.98 (m, 2H, CH), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, CH), 7.01-7.47 (m, 10H, 8 Ar-H + CH=C + N-H).

1-(7-(4-fluorobenzylidene)-3-(4-fluorophenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazol-2-yl) ethanone [40] (3c): Color: White powder. Yield: 91%. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.48-1.51 (m, 1H, CH), 1.68-1.72 (m, 1H, CH), 1.94-2.20 (m, 2H, CH), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.38-2.43 (m, 1H, CH), 2.95-3.04 (m, 2H, 2 CH), 4.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.03-7.36 (m, 9H, 8 Ar-H + CH=C).

7-(4-(Methylthio)benzylidene)-3-(4-(methylthio)phenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (3d): Color: White crystals. Yield: 85%. M.p.: 150 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.47-1.54 (m, 2H, C-H), 1.93-2.06 (m, 2H, C-H), 2.43 (m, 1H, C-H), 2.52 (s, 6H, 2 S-CH₃), 2.79 (m, 1H, C-H), 3.02 (m, 1H, C-H), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H, N-CH), 5.95 (s, 1H, CH=C), 7.18 (s, 1H, N-H) 7.24 -7.44 (m, 8H, ArH). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 15.6 (S-CH₃), 15.9 (S-CH₃), 24.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 53.7 (CH), 72.8 (CH), 126.0 (2 CH of Ar-H), 126.8 (2 CH of Ar-H), 127.6 (2 CH of Ar-H), 127.7 (Ar-C), 130.1 (2 CH of Ar-H), 130.6 (CH=C), 133.5 (C=C), 137.2 (Ar-C), 137.5 (Ar-C), 137.8 (Ar-C), 156.7 (C=N).

3. Results and discussion

The α,β-unsaturated cyclohexanone derivatives, **2a-c**, (Scheme 1) were obtained by condensation of cyclohexanone with substituted benzaldehydes, **1a-c**, with excellent yields due to the stability of α,β-unsaturated cyclohexanone derivatives [41]. Compounds **2a** [42] and **2b** [37] were identified by comparing their ¹H and ¹³C NMR spectral data with those reported in the cited references. But the new compound **2c** was elucidated by IR, ¹H NMR and ¹³C NMR. In the IR spectrum, a strong band around 1658 cm⁻¹ indicates the presence of conjugated carbonyl and a band at 1599 cm⁻¹ for (C=C) group. In the ¹H NMR spectra, the olefinic protons gave a singlet signal at (7.69 ppm). ¹³C NMR chemical shifts of the C=O group have been assigned at (189.0 ppm). Pyrazoline **3a** was synthesized by reaction of compound **2a** with 4-nitrophenylhydrazine in the presence of glacial acetic acid in low yield (34%). When the reaction was repeated using ethanol as solvent rather glacial acetic acid, compound **3a** was obtained in high yield (92%) (Scheme 2). Pyrazolines **3b** and **3d** were obtained by reaction of compounds **2b** and **2c** respectively with hydrazine hydrate in ethanol using the same procedure given for compound **3a** [43].



Scheme 2

Compound **2b** was allowed to react with hydrazine hydrate in hot acetic acid to afford pyrazoline derivative **3c** with good yields. Analogous synthesis using compound **2c** with hydrazine hydrate in the presence of glacial acetic acid could not be achieved, formation of a complex mixture of unidentified products was observed. Pyrazolines **3b** and **3c** were synthesized by Kok *et al.* [40], using another method which was reported in the cited reference. For the synthesis of compound 7-(4-fluorobenzylidene)-3-(4-fluorophenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (**3b**), we have used Claisen-Schmidt condensation [31-39] (Yield: 70%), without catalyst. But Kok *et al.* have used few drops of acetic acid as catalyst (Yield: 72%). For the synthesis of compound 1-(7-(4-fluorobenzylidene)-3-(4-fluorophenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazol-2-yl) ethanone (**3c**), Kok *et al.* was used a method [40] which contains two steps: Step 1, preparation of 7-(4-fluorobenzylidene)-3-(4-fluorophenyl)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (**3b**); Step 2, Alkylation of compound **3b**, using pyridine as a solvent, and benzoyl chloride as reagent. As against we have synthesized compound (**3c**) in a single step by the classical 1,3-dipolar cycloadditions [1] using the compound, 6-bis(4-fluorobenzylidene)cyclohexanone (**2b**) as substrate, and ethanol as solvent. Compounds **3a** and **3d** were two new pyrazolines characterized by melting points, IR, ¹H and ¹³C NMR spectra. The IR spectra showed a strong band for the (C=N) group at 1595 cm⁻¹ and a band at 1500 cm⁻¹ for C=C group. In the spectra ¹H NMR, the olefinic protons gave a singlet signal at (5.95-7.41 ppm). ¹³C NMR chemical shifts of the (C=N) group have been assigned at (156.6-156.7 ppm).

4. Conclusion

In conclusion, we have synthesized a series of 2-pyrazolines **3a-d** by 1,3-dipolar cycloadditions using α,β -unsaturated cyclohexanone derivatives as starting materials. Pyrazolines **3a** and **3c** are very stable compounds, a property which may render them especially useful substances in drug research. Compounds **3b** and **3d** would be useful as synthetic precursors for preparing various pyrazoline derivatives due to the presence of reactive group (N-H). Bioactivities studies of all synthesized compounds will be reported elsewhere in near future.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Professor Mustafa Bouhenguel director of the Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology of the University of Oum El Bouaghi for his support of this work. We also thank Professor Paul Mosset for bibliographical search.

References

- Behr, L. C.; Fusco, F.; Jarboe, C. H. In *Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Wiley, R. H. Ed. The Chemistry of Heterocyclic compounds; Wiley-Interscience: New York, NY, 1967.
- Bansal, E.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 81-92.
- Kumar, A.; Archana, Sharma, S.; Malik, N.; Sharma, P.; Kaushik, K.; Saxena, K. K.; Srivastava, V. K.; Verma, R. S.; Sharma, H.; Gupta, S. C.; Gupta, V.; Agarwal, R. C. *Indian J. Chem. B* **2004**, *43*, 1532-1536.

- [4]. Barsoum, F. F.; Hosni, H. M.; Girgis, A. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3929-3927.
- [5]. Palaska, E.; Aytemir, M.; Uzbay, I. T.; Erol, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 539-543.
- [6]. Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prasoona, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030-5034.
- [7]. Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141-147.
- [8]. Safak, C.; Sarac, S.; Balkan, A.; Ertan, M.; Yulug, N. *Hacettepe Univ. Eczacilik Fak. Derg.* **1990**, *10*, 39-49.
- [9]. Patel, P.; Koregaokar, S.; Shah, M.; Parekh, H. *Farmaco* **1996**, *51*, 59-63.
- [10]. Grant, N.; Mishriky, N.; Asaad, F. M.; Fawzy, N. G. *Pharmazie* **1998**, *53*, 543-547.
- [11]. Nauduri, D.; Reddy, G. B. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1254-1260.
- [12]. Holla, B. S.; Akberali, P. M.; Shivananda, M. K. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 256-263.
- [13]. Solankee, A.; Thakor, I. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2006**, *45*, 517-522.
- [14]. Tiwari, N.; Dwivedi, B.; Nizamuddin, N. *Boll. Chim. Farm.* **1989**, *128*, 332-335.
- [15]. Nimavat, K. S.; Popat, K. H.; Joshi, H. S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 225-228.
- [16]. Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.; Rees, C.; Potts, D.; Eds.; Pergamon, Oxford, UK, 1984, Vol. 5, pp. 167.
- [17]. Van Auken, T. V.; Rinehart, K. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3736-3743.
- [18]. McGreer, D. E.; Morris, P.; Carmichael, G. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 726-731.
- [19]. Fieser, M.; Fieser, L. F. *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1969, Vol. 2, pp. 211.
- [20]. Freeman, J. P. J. *Org. Chem.* **1964**, *29*, 1379-1382.
- [21]. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.
- [22]. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Synthesis* **2004**, 1015-1020.
- [23]. Zolfigol, M. A.; Azarifar, D.; Mallakpour, S.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Forghaniha, A.; Maleki, B.; Abdollahi-Alibeik, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 833-836.
- [24]. Robinson, T. P.; Ehlers, T.; Hubbard, R. B.; Bai, X.; Arbiser, J. L.; Goldsmith, D. J.; Bowena, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 115-117.
- [25]. Robinson, T. P.; Hubbard, R. B.; Ehlers, T. J.; Arbiser, J. L.; Goldsmith, D. J.; Bowena, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4007-4013.
- [26]. Dimmock, J. R.; Padmanilayam, M. P.; Zello, G. A.; Nienaber, K. H.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Manavathu, E. K.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 169-177.
- [27]. Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N. E.; Huang, P.; Khan, S. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3491-3495.
- [28]. Piantadosi, C.; Hall, I. H.; Irvine, J. L.; Carlson, G. L. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 770-795.
- [29]. Ogawa, M.; Ishii, Y.; Nakano, T.; Irifune, S. *Jpn. Kohai Tokyo JP.* **1988**, 63238034 A2.
- [30]. Gangadhara, K. K. *Polymer.* **1995**, *36*, 1903-1910.
- [31]. Mogilaiah, K.; Reddy, N. V. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 73-78.
- [32]. Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 427-434.
- [33]. Sensfuss, U. *Tetrahedron let.* **2003**, *44*, 2371-2374.
- [34]. Kreher, U. P.; Rosamilia, A. E.; Raston, C. L.; Scott, J. L.; Strauss, C. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3107-3110.
- [35]. Zhang, Z.; Dong, Y. W.; Wang, G. W. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 966-967.
- [36]. Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Ranganath K. V. S.; Mahendar, K.; Sreedher, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3396-3397.
- [37]. Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2004**, 263-266.
- [38]. Husson, J.; Migianu, E.; Beley, M.; Kirsch, G. *Synthesis* **2004**, 267-270.
- [39]. Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *J. Catal.* **2004**, *221*, 474-482.
- [40]. Kok, W. L.; Chau, L. T.; Choi, Y. L.; Ahmad, S. M.; Basyaruddin, A. R.; Daud, A. I.; Nordin, H. L. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 333-344.
- [41]. Ziani, N.; Sid, A.; Demonceau, A.; Willem, Q.; Dassonneville, B.; Lamara, K. *Eur. J. Chem.* **2013**, *4(2)*, 146-148.
- [42]. Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Han, J.; Fan, Z.; Qian, C. *Synthesis* **2004**, 3060-3064.
- [43]. Sid, A.; Lamara, K.; Mokhtari, M.; Ziani, N.; Mosset, P. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2(3)*, 311-313.



Synthesis of new curcumin analogues from Claisen-Schmidt condensation

Nouara Ziani ^{a,*}, Assia Sid ^b, Albert Demonceau ^c, Quentin Willem ^c,
Benjamin Dassonneville ^c and Kaddour Lamara ^b

^a Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas, Sétif, 19000, Algérie

^b Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Chemistry Institute, University Larbi Ben M'hidi of Oum El Bouaghi, Rue de Constantine, 04000, Algeria

^c Laboratoire de Chimie Macromoléculaire et de Catalyse Organique, Département de Chimie, Université de Liège, Sart-Tilman (B.6a), B-4000 Liège, Belgique

*Corresponding author at: Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas, Sétif, 19000, Algérie.

Tel.: +213.36620139; fax: +213.36620139. E-mail address: nouarachem2013@hotmail.com (N. Ziani).

ARTICLE INFORMATION

Received: 21 February 2013

Received in revised form: 04 April 2013

Accepted: 05 April 2013

Online: 30 June 2013

KEYWORDS

Curcumin
Spectroscopy
Benzaldehydes
Curcumin analogues
Cyclohexanone derivatives
Claisen-Schmidt condensation

ABSTRACT

A series of new curcumin analogues were obtained by Claisen-Schmidt condensation of substituted benzaldehydes with cyclohexanone derivatives using the ratio of 1:2 of ketone to aldehyde in dilute ethanolic solution under base catalyzed (NaOH) conditions at room temperature in good yields. The structures of the synthesized compounds were confirmed by data of IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR spectra.

1. Introduction

Curcumin, 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione, (Figure 1), is a yellow compound isolated from the rhizome of the herb *curcuma longa* L., which has been used for centuries as a dietary pigment, spice, and traditional medicine in India and China [1,2]. This naturally occurring and synthetic compound is regarded as a promising drug and has received considerable attention due to its antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, anti-HIV and antimalarial properties [3-7]. Curcumin has a surprisingly wide range of chemo-therapeutic activities and is under investigation for the treatment of various human cancers. However, the clinical application of curcumin has been significantly limited by its instability and poor metabolic property [8-10]. Various curcumin analogues have been synthesized to overcome the poor metabolic property. These compounds have been attracting much more attention, not only due to their intriguing biological activities such as cyto-toxicity [11], antimycotic [12], antitumor [13,14], antibacterial [15,16], anti-inflammatory [17], and antileishmaniatic activities [18], but also as important precursors for the synthesis of heterocyclic compounds such as pyrazolines. Generally, these compounds are prepared by Claisen-Schmidt condensation from aromatic aldehydes and ketons [19].

In the present work, we synthesized a series of new curcumin analogues **3a** and **6a-c** (Scheme 1) by Claisen-Schmidt condensation from the reaction of benzaldehydes **2** and **5** with cyclohexanone derivatives **1** and **4** using NaOH as catalyst. Structures of the synthesized compounds were determined by IR and their spectroscopic analyses. These compounds are using as precursors to prepare a series of pyrazoline derivatives. This study and bioactivities of all

synthesis compounds [20,21] will be the subject of future publication.

2. Experimental

2.1. Instrumentation

Melting points were determined with a (Bransted/-Electrothermal) apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded in KBr pellets on (a Perkin-Elmer FT-IR-01 and a Shimadzu FT-IR-8400S) spectrophotometers. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using Bruker Advance DRX 400 spectrometer (400.13 MHz for ¹H NMR and 100.62 MHz for ¹³C NMR) and Bruker Advance 250 spectrometer (250.13 MHz for ¹H NMR and 62.89 MHz for ¹³C NMR). Chemical shift values are reported in ppm relative to TMS as internal reference in CDCl₃.

2.2. Synthesis

A mixture of the aromatic aldehyde (20 mmol, 2 eq.) and the appropriate cyclohexanone derivative (10 mmol, 1 eq.) were dissolved in 15 mL of ethanol in a simple necked round bottomed flask and stirred for several minutes at 0 °C (ice bath). Into this solution, 10 mL of a 40 % NaOH solution in water was then added drop wise over several minutes. The mixture is then allowed to stir at room temperature for approximately 4 h. The solid was separated and washed with cold water and dried. The product, so-obtained, was crystallized from ethanol to obtain pure **3a** and **6a-c** (Scheme 1).

2-(2-Fluorobenzylidene)-5-methylcyclohexanone (3a): Color: Yellow crystals. Yield: 86%. M.p.: 77-78 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2935 (C-H), 1678 (C=O), 1610 (C=C).

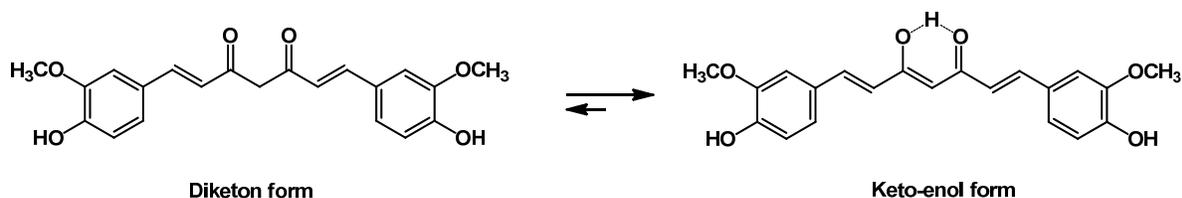
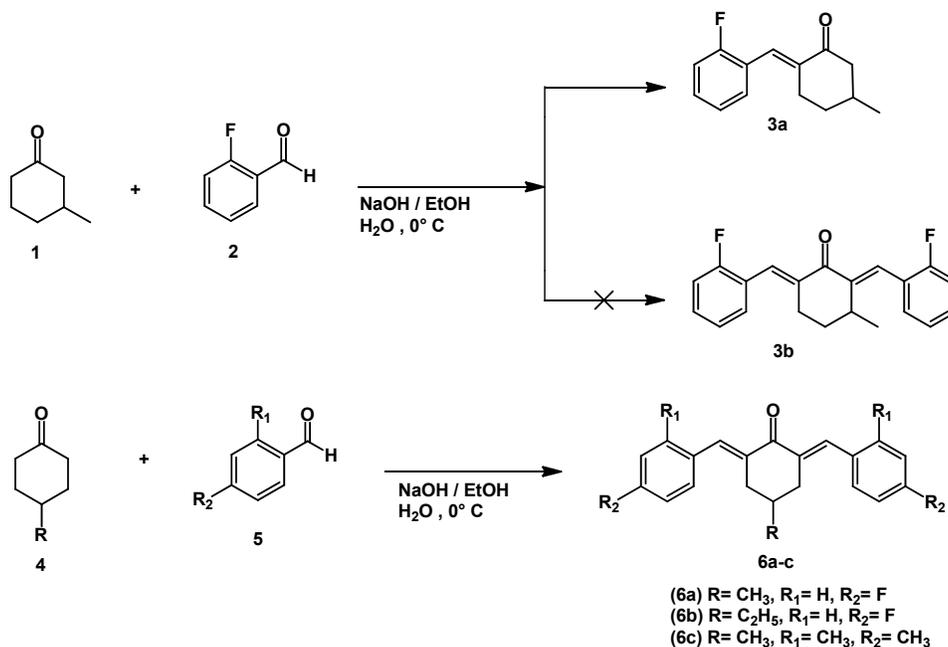


Figure 1. The keto-enol tautomerization of curcumin.



Scheme 1

¹H NMR (250.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.05 (d, 3H, *J* = 5.7 Hz, CH₃), 1.33-1.37 (m, 1H, C-H), 1.86-1.93 (m, 1H, C-H), 2.07-2.17 (m, 2H, C-H), 2.55-2.70 (m, 2H, C-H), 2.86-2.92 (m, 1H, C-H), 7.05-7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, CH=C).

2,6-Bis(4-fluorobenzylidene)-4-methylcyclohexanone (6a): Color: Yellow powder. Yield: 96%. M.p.: 124-125 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2947 (C-H), 1663 (C=O), 1595 (C=C). ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.09 (d, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH₃), 1.87-1.89 (m, 1H, C-H), 2.45-2.51 (m, 2H, CH₂), 2.99-3.04 (m, 2H, CH₂), 7.08-7.12 (m, 4H, Ar-H), 7.43-7.46 (m, 4H, Ar-H), 7.75 (s, 2H, 2 CH=C). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 21.6 (CH₃), 29.3 (CH), 36.4 (2 CH₂), 115.5 (d, *J* = 21.1 Hz, 4 CH of Ar-H), 132.0 (d, *J* = 3.0 Hz, 2 Ar-C), 132.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 CH of Ar-H), 134.9 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 CH), 136.1 (2 C=C), 162.6 (d, *J* = 249.5 Hz, 2 Ar-C), 189.8 (C=O).

4-Ethyl-2,6-bis(4-fluorobenzylidene)cyclohexanone (6b): Color: Yellow crystals. Yield: 95%. M.p.: 118-119 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2952 (C-H), 1600 (C=O), 1508 (C=C). ¹H NMR (250 MHz, CD₂Cl₂, δ, ppm): 0.88 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.42 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 1.65 (m, 1H, C-H), 2.45-2.56 (m, 2H, CH), 3.03-3.10 (m, 2H, CH), 7.09-7.16 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.71 (s, 2H, 2 CH=C). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 11.3 (CH₃), 28.6 (CH₂), 34.0 (2 CH₂), 35.7 (CH), 115.5 (d, *J* = 21.1 Hz, 4 CH of Ar-H), 132.3 (d, *J* = 9.0 Hz, 4 CH of Ar-H), 132.4 (2 CH), 135.3 (d, *J* = 1.0 Hz, 2 Ar-C), 135.6 (2 C=C), 162.7 (d, *J* = 249.5 Hz, 2 Ar-C), 189.6 (C=O).

2,6-Bis(2,4-dimethylbenzylidene)-4-methylcyclohexanone (6c): Color: Yellow crystals. Yield: 91%. M.p.: 178-179 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2949 (C-H), 1662 (C=O), 1599 (C=C). ¹H NMR

(400.13 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0.98 (d, 3H, *J* = 4.0 Hz, CH₃), 1.80-1.82 (m, 1H, CH), 2.33 (s, 6H, 2 CH₃), 2.37 (s, 6H, 2 CH₃), 2.37-2.41 (m, 2H, CH), 2.87-2.92 (m, 2H, CH), 7.02-7.07 (m, 4H, Ar-H), 7.16-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 2H, 2 CH=C). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 20.0 (2 CH₃), 21.3 (2 CH₃), 21.4 (CH₃), 29.9 (CH), 36.6 (2 CH₂), 126.1 (2 CH of Ar-H), 129.1 (2 CH of Ar-H), 131.0 (2 CH of Ar-H), 132.2 (2 Ar-C), 135.4 (2 Ar-C), 136.1 (2 Ar-C), 138.1 (2 C=C), 138.4 (2 CH), 190.2 (C=O).

3. Results and discussion

With a view to synthesize compound **3b**, 3-methylcyclohexanone, **1**, was allowed to react with 2-fluorobenzaldehyde, **2**, in ethanol, compound **3a** were obtained rather than the compound **3b**. Curcumin analogues, **6a-c**, were obtained by condensation of cyclohexanone derivatives, **4**, with substituted benzaldehydes **5** in good yields.

Compounds **3a** and **6a-c** were four new Curcumin analogues characterized by melting points, IR and ¹H NMR, ¹³C NMR spectra. Their spectra IR showed a strong band for the conjugated carbonyl at (1678-1600 cm⁻¹) [1609-1585 cm⁻¹ [22]] and a band at (1610-1508 cm⁻¹) for C=C group (1515-1446 cm⁻¹ [22]). In the ¹H NMR spectra of new α,β-unsaturated ketones, the olefinic proton gave a singlet signal at (7.89-7.46 ppm) (7.82-7.16 ppm, [22]). ¹³C NMR chemical shifts of the C=O group have been assigned at (190.2-189.6 ppm) [191.3-188.5 ppm [22]].

4. Conclusion

Due to the importance of curcumin analogues, their wide range of biological activities, and applications in synthesis of pyrazolines, we have synthesized a series of new curcumin analogues **3a**, **6a-c** by Claisen-Schmidt condensation. These compounds can be as precursors to prepare a series of pyrazoline derivatives. The bioactivities of all synthesized compounds will be the subject of future publication. The synthesized curcumin analogues are very stable compounds, a property which may render them as important synthetic precursors in organic chemistry and useful substances in drug research to overcome the poor metabolic property of curcumin.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Professor Mustafa Bouhenguel director of the Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology of the University of Oum El Bouaghi for his support of this work. We also thank Professor Paul Mosset for bibliographical search.

References

- [1]. Kuttan, R.; Sudheeran, P. C.; Josph, C. D. *Cancer Lett.* **1985**, *29*, 197-202.
- [2]. Kuttan, R.; Sudheeran, P. C.; Josph, C. D. *Tumori.* **1987**, *73*, 29-31.
- [3]. Cole, G. M. T.; Morihara, G. P.; Yang, F. A.; Begum, S. A.; Frautschy, A. N. *Y. Acad. Sci.* **2004**, *1035*, 68-84.
- [4]. Cheng, A. L.; Hsu, C. H.; Lin, J. K.; Hsu, M. M.; Ho, Y. F.; Shen, T. S.; Ko, J. Y.; Lin, J. T.; Lin, B. R.; Ming-Shiang, W.; Yu, H. S.; Jee, S. H.; Chen, G. S.; Chen, T. M.; Chen, C. A.; Lai, M. K.; Pu, Y. S.; Pan, M. H.; Wang, Y. J.; Tsai, C. C.; Hsieh, C. Y. *Anticancer Res.* **2001**, *21*, 2895-2900.
- [5]. Gescher, A. J. *J. Chemother.* **2004**, *4*, 3-6.
- [6]. Vajragupta, O.; Boonchoong, P.; Morris, G. M.; Olson, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3364-3368.
- [7]. Reddy, R. C.; Vatsaala, P. G.; Keshamouni, V. G.; Padmanaban, G.; Rangarajan, P. N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *326*, 472-474.
- [8]. Hsu, C. H.; Cheng, A. L. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *595*, 471-480.
- [9]. Pan, M. H.; Huang, T. M.; Lin, J. K. *Drung Metab. Dispos.* **2000**, *27*, 486-494.
- [10]. Sharma, R. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *595*, 453-470.
- [11]. Dimmock, J. R.; Arora, V. K.; Wonko, S. L.; Hamon, N. W.; Quail, J. W.; Jia, Z.; Warrington, R. C.; Fang, W. D.; Lee, J. S. *Drug Des. Deliv.* **1990**, *6*, 183-194.
- [12]. Dimmock, J. R.; Nyathi, C. B.; Smith, P. J. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 1543-1546.
- [13]. Broom, A. D.; Shim, J. L.; Anderson, G. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1095-1099.
- [14]. Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329.
- [15]. Matsumoto, J.; Minami, S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 74-79.
- [16]. Suzuki, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 761-763.
- [17]. Deyanov, A. B.; Niyazov, R. K.; Nazmetdinov, F. Y.; Syropytov, B. Y.; Kolla, V. E.; Konshin, M. E. *Khim. Farm. Zh.* **1991**, *25*, 26-28.
- [18]. Agarwal, A.; Ashutosh, R.; Goyal, N.; Chauhan, P. M. S.; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6226-6232.
- [19]. Behr, L. C.; Fusco, F.; Jarboe, C. H. In *Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*; Wiley, R.H., Ed. The Chemistry of Heterocyclic compounds; Wiley- Interscience: New York, NY. 1967.
- [20]. Sid, A.; Lamara, K.; Maktari, M.; Ziani, N.; Mosset, P. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2(3)*, 311-313.
- [21]. Ziani, N.; Lamara, K.; Sid, A.; Willem, Q.; Dassonneville, B.; Demonceau, A. *Eur. J. Chem.* **2013**, *4(2)*, 176-179.
- [22]. Kok, W. L.; Chau, L. T.; Choi, Y. L.; Ahmad, S. M.; Basyaruddin, A. R.; Daud, A. I.; Nordin, H. L. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 333-344.



Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one

Assia Sid *, Nouara Ziani, Ouafa Demmen-Debbih, Mahieddine Mokhtari and Kaddour Lamara

Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Sciences of Material Department, Larbi Ben M'Hidi University, Oum El Bouaghi, 04000, Rue de Constantine, Algeria

*Corresponding author at: Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Sciences of Material Department, Larbi Ben M'Hidi University, Oum El Bouaghi, 04000, Rue de Constantine, Algeria.

Tel.: +213.32421036; fax: +213.32424213. E-mail address: madamesid9@yahoo.fr (A. Sid).

ARTICLE INFORMATION

Received: 08 May 2013

Received in revised form: 07 June 2013

Accepted: 09 June 2013

Online: 30 September 2013

KEYWORDS

Pyrazoles

Chalcones

Propanoic acid

Hydrazine hydrate

Antimicrobial activity

1,3-Dipolar cycloaddition

ABSTRACT

1-((5,3-Diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one, **6-10**, have been synthesized by the reaction of chalcone derivatives, **1-5**, with hydrazine hydrate in hot propanoic acid solution. All these compounds were characterized by different spectroscopic techniques (FT-IR, ^1H and ^{13}C NMR) and elemental analyses. All the synthesized products were evaluated for antimicrobial activity. All the compounds exhibited significant to moderate antimicrobial activity.

1. Introduction

Heterocyclic compounds have so far been synthesized mainly due to the wide range of biological activities. Much attention has been paid to the synthesis of heterocyclic compounds bearing nitrogen containing ring system, like pyrazoles mainly due to their higher pharmacological activity. Over the years, the chemistry of 1H-pyrazoles has received considerable attention [1,2]. It is worthy of note that substances containing a 1H-pyrazole moiety have been described as having potential therapeutic utility, such as anti-inflammatory [3-5], antidepressant [6,7], antipyretic [8], antibacterial [9-14], antifungal [12,15] and antitumoral [16]. Of particular interest is the use of 1H-pyrazoles as synthetic intermediates for preparing cyclopropane [17-19] and pyrazole derivatives [1,20-26]. 1H-Pyrazoles have usually been prepared by starting from aldehydes or ketones, which have either actual or potential α,β -unsaturation [1,27-41]. 1,3-Dipolar cycloadditions between diazoalcanes and different types of molecules containing activated double bonds are also exploitable reactions [1,16,17,42,43].

In our case, substituted chalcones, **1-5**, were prepared by the reaction of benzaldehyde derivatives with acetophenone derivatives in the presence of aqueous solution of sodium hydroxide and ethanol by the Claisen-Schmidt condensation method to afford corresponding 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one, **6-10**, by their 1,3-dipolar cycloaddition to hydrazine hydrate in hot propanoic acid solution.

2. Experimental

2.1. Instrumentation

Melting points were determined with (Bransted/-Electrothermal) apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded for KBr pellets on a Perkin-Elmer FT-IR-01 spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra are recorded on a Bruker spectrometer respectively at 400 and at 100 MHz in CDCl_3 (internal standard TMS, $\delta = 0.0$ ppm) at room temperature. TLC were performed on Kieselgel 60 F_{254} (Merck) layer using toluene: ethyl acetate (3:2, v:v) as eluents. Elemental analyses were performed on Perkin-Elmer 240B micro analyser, and the analytical results were within $\pm 0.4\%$ of the theoretical values.

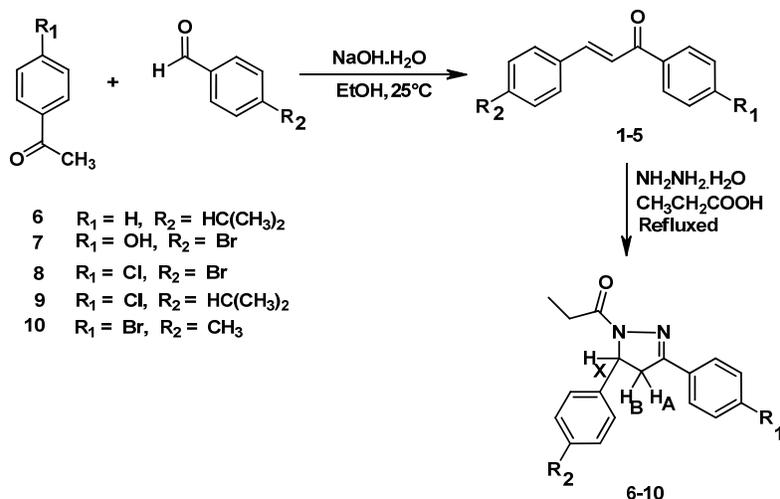
2.2. Synthesis

2.2.1. Synthesis of chalcones (1-5)

A mixture of substituted acetophenones (0.01 mole) and substituted benzaldehydes (0.01 mole) was stirred in ethanol (50 mL) and then a solution of 15 mL sodium hydroxide (0.04 mole) was added. The mixture was kept for four hours at room temperature and then it was poured into crushed ice and acidified with diluted HCl. The chalcones derivative precipitates out as solid. Then it was filtered and crystallized from ethyl acetate (Scheme 1) [44].

2.2.2. Synthesis of 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one, 6-10

A mixture of chalcone derivatives (**1-5**, 10 mmoles), hydrazine hydrate (50 mmoles) and propanoic acid (40 mL) was refluxed for 12 hours then poured into crushed ice. The precipitate was separated by filtration, washed free of acid and crystallized from ethanol to afford 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one, **6-10** (Scheme 1).



Scheme 1

1-((5-(4-Isopropylphenyl)-3-(4-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (**6**): Color: Pal crystal. Yield: 70%. M.p.: 140-141 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.12 (3H, t, CH_3), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.54 (2H, q, CH_2), 2.90 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.32 (1H, dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, H_A), 3.82 (1H, dd, $J = 11.8, 17.7$ Hz, H_B), 5.52 (1H, dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, H_X), 7.78-7.69 (2H m, H Ar), 7.48-7.38 (3H, m, H Ar), 7.22-7.14 (4H, m, H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.12, 23.90, 23.92, 33.77, 40.52, 42.60, 58.80, 125.62, 126.69, 127.08, 128.81, 130.62, 130.97, 137.94, 148.59, 160.10. Anal. calcd. for $C_{21}H_{24}N_2O$: C, 78.71; H, 7.55; N, 8.74. Found: C, 78.69; H, 7.52; N, 8.70%.

1-((5-(4-Bromophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (**7**): Color: Pal crystal. Yield: 80%. M.p.: 148-149 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.16 (3H, t, CH_3), 2.52 (2H, q, CH_2), 3.28 (1H, dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, H_A), 3.85 (1H, dd, $J = 18.4, 11.9$ Hz, H_B), 5.54 (1H, dd, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, H_X), 7.44-7.41 (2H, m, H Ar), 7.29-7.27 (2 H, m, H Ar), 7.18-7.14 (4H, m, H Ar), 10.08 (1H, s, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.14, 40.55, 41.98, 58.89; 125.71, 126.75, 127.25, 128.91, 131.42, 131.72, 139.14, 148.09, 155.25, 160.10. Anal. calcd. for $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$: C, 57.92; H, 4.59; N, 7.50. Found: C, 57.47; H, 4.52; N, 7.46%.

1-((5-(4-Bromophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (**8**): Color: Pal yellow crystal. Yield: 87%. M.p.: 144-145 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.14 (3H, t, CH_3), 2.53 (2H, q, CH_2), 3.27 (1H, dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, H_A), 3.82 (1H, dd, $J = 18.3, 11.8$ Hz, H_B), 5.53 (1H, dd, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, H_X), 7.45-7.30 (4H, m, H Ar), 7.25-7.20 (4H, m, H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.17, 40.57, 42.40, 57.70, 125.60, 126.59, 127.02, 128.80, 130.59, 130.95, 137.86, 148.48, 155.83, 160.15. Anal. calcd. for $C_{18}H_{16}BrClN_2O$: C, 55.19; H, 4.11; N, 7.15. Found: C, 55.12; H, 4.07; N, 7.11%.

1-((5-(4-Isopropylphenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (**9**): Color: Pal crystal. Yield: 76%. M.p.: 142-143 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.18 (3H, t, CH_3), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.92 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.58 (2H, q, CH_2), 3.29 (1H, dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, H_A), 3.81 (1H, dd, $J = 18.4, 11.9$ Hz, H_B), 5.51 (1H, dd, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, H_X), 7.44-7.27 (4H, m, H Ar), 7.18-7.14 (4H, m, H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.13, 23.91, 23.93, 33.79, 40.56, 41.95, 58.79, 125.61, 126.65, 127.05, 128.81, 130.62, 130.97, 138.94, 147.69, 154.75, 159.30. Anal. calcd. for $C_{21}H_{23}ClN_2O$: C, 71.07; H, 6.53; N, 7.89. Found: C, 71.04; H, 6.49; N, 7.85%.

1-((5-(4-Methylphenyl)-3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one (**10**): Color: Pal crystal. Yield: 78%. M.p.: 145-144 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.15 (3H, t, CH_3), 1.20 (3H, s, CH_3), 2.55 (2H, q, CH_2), 3.27 (1H, dd, $J = 17.7, 4.8$ Hz, H_A), 3.75 (1H, dd, $J = 17.7, 11.7$ Hz, H_B), 5.50 (1H, dd, $J = 11.7, 4.8, 1.0$ Hz, H_X), 7.77-7.57 (4H, m, H Ar), 7.42-7.35 (4H, m, H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.10, 23.86, 40.55, 42.58, 58.79, 125.62, 126.69, 126.90, 128.73, 130.60, 130.85, 137.35, 148.32, 155.55, 160.30. Anal. calcd. for $C_{19}H_{19}BrN_2O$: C, 61.46; H, 5.15; N, 7.54. Found: C, 61.42; H, 5.10; N 7.52%.

2.3. Antimicrobial activity

The synthesized compounds **6-10** were screened *in vitro* for antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* at the concentrations 200, 300, 400 and 500 $\mu g/mL$ and for antifungal activity against *Aspergillus niger* at 100, 200, 300, 400 $\mu g/mL$ by cup-plate agar diffusion method [45]. The concentrations used in screening were chosen after determining the MICs of each compound. The solvent used was dimethylsulfoxide (DMSO) further diluted with water. Muller Hinton agar was used as the growth medium for the bacterial species and Sabouraud's agar was the growth medium for the fungal species. DMSO was used as a control for all the type of microorganisms. The control showed no activity against the strains of microorganisms used. The results presented in Table 1 and 2 are obtained after 48 hours of incubation at 35 °C for antibacterial test and at 28-30 °C for antifungal test. They are compared with standard drugs penicillin for antibacterial activity and Griseofulvin for antifungal activity by measuring the zone of inhibition in mm.

3. Results and discussion

Compounds **1-5** were treated with commercial hydrazine hydrate in propanoic acid under reflux. The progress of these reactions could be easily monitored by TLC showing a complete transformation of starting materials to single products, which were easily isolated by cooling at <0 °C and filtration of the precipitated solid. Highly pure products were isolated in this manner and were crystallized from ethanol. They were identified by IR and high field NMR spectroscopy as 1-((5,3-diaryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-one, **6-10**.

Table 1. Antibacterial screening results of the compounds 6-10.

Compound	<i>Escherchia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
6	09	11	14	12
7	14	18	26	17
8	15	20	28	19
9	11	14	23	13
10	10	11	19	25
Penicillin	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

-No antibacterial activity

Table 2. Antifungal screening results of the compounds 6-10.

Compound	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencilium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
6	-	+	+	+
7	-	-	+	+
8	-	-	-	-
9	+	+	-	+
10	-	+	+	+
Greseofulvin	-	-	-	-
Control	+	+	+	+

- No Growth: Antifungal activity; + Growth: No antifungal activity.

The IR spectrum of these compounds exhibited bands due to: C=O of propanoyl group at 1680 cm⁻¹, C=N of pyrazoline ring at 1650 cm⁻¹, C=C at 1590 cm⁻¹ and C-N at 1150 cm⁻¹. Furthermore, their ¹H NMR spectra in CDCl₃ displayed the ethyl signals of the propanoyl group at 1.12-1.18 ppm (triplet of CH₃) and at 2.52-2.58 ppm (quadruplet of CH₂) as well as the characteristic ABX three-spin system of the neighboring methylene and methyne protons of the pyrazoline ring: 5.50-5.54 ppm (dd, H_x), 3.85-3.75 ppm (dd, H_B) and 3.27-3.32 ppm (dd, H_A). The ¹³C NMR spectra of all the compounds 6-10 corroborated the 1H-pyrazole structure with the signals of carbon atoms C-3 (154-156 ppm), C-4 (41-43 ppm) and C-5 (57-59 ppm) as well as the presence of N-propanoyl group.

The investigation of antibacterial screening results indicates that compounds 7 and 8 show promising activity and compounds 6 and 10 poor activity against *Escherchia coli*. Compounds 7 and 8 show good activity against *Salmonella typhi*. Compounds 7, 8 and 9 show high activity and compound 6 shows low activity against *Staphylococcus aureus*. Compounds 6, 7, 8, 10 show inhibitory effect against *spergillus niger* and compounds 7 and 8 show inhibitory effects against *spergillus flavus*. Compounds 8, 9 show inhibitory effects against *Penicillium chrysogenum*, similar compound 8 shows inhibitory effect against *Fusirium moneliforme*. Remaining compounds are inactive against all the fingers.

4. Conclusion

In conclusion, the synthesized 1H-pyrazoles having pharmacophores such as chloro, bromo groups are present in one moiety exhibited best antimicrobial activity. The data reported in this article may be helpful guide for the medicinal chemist who is working in this area.

Acknowledgements

We thank Professor Mustapha Bouhenguel director of Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology of the University of Oum El Bouaghi for his support of this work. We gratefully acknowledge Mr. Paul Mosset Doctor at the University of Rennes 1. France for providing spectroscopic analysis and the director of the Microbiology Laboratory of the Hospital of Mohamed Boudiaf of Oum El Bouaghi. Algeria for his support of the biological section.

References

[1]. Berhr, L. C.; Fusco, F.; Jarboe, C. H. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, edition, Wiley-Interscience, 1967.

[2]. Elguero, J. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry, edition, Pergamon: Oxford, 1984.

[3]. Bansal, E.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 81-91.

[4]. Kumar, A.; Archana; Sharma, S.; Malik, N.; Sharma, P.; Kaushik, K.; Saxena, K. *Indian J. Chem. B* **2004**, *43*, 1532-1536.

[5]. Barsoum, F. F.; Hosni, H. M.; Girgis, A. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3929-3937.

[6]. Palaska, E.; Aytimir, M.; Uzbay, I. T.; Erol, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 539-543.

[7]. Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prasoona, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030-5034.

[8]. Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol* **2002**, *451*, 141-147.

[9]. Mamolo, M. G.; Zampieri, D.; Falagiani, V.; Viol, L.; Banafi, E. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 593-599.

[10]. Patel, P.; Koregaokar, S.; Shah, M.; Parekh, H. *Farmaco* **1996**, *51*, 59-63.

[11]. Grant, N.; Mishriky, N.; Asaad, F. M.; Fawzy, N. G. *Pharmazie* **1998**, *53*, 543-547.

[12]. Nauduri, D.; Reddy, G. B. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1254-1260.

[13]. Holla, B. S.; Akberali, P. M.; Shivnanda, M. K. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 256-263.

[14]. Solankee, A.; Thakor, I. *Indian J. Chem. B* **2006**, *45*, 517-522.

[15]. Tiwari, N.; Dwivedi, B.; Nizamuddin, N. *Boll. Chim. Farm.* **1989**, *128*, 332-335.

[16]. Nimavat, K. S.; Popat, K. H.; Joshi, H. S. *Indian J. Heterocycl. Chem* **2003**, *12*, 225-228.

[17]. Van Auken, T. V.; Rinehart, K. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3736-3743.

[18]. Mc Greer, D. E.; Morris, P.; Carmichael, G. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 726-731.

[19]. Fieser, M.; Fieser, L. F. Reagents for Organic Synthesis, edition, Wiley-Interscience, 1969.

[20]. Freeman, J. P. *J. Org. Chem* **1964**, *29*, 1379-1382.

[21]. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.

[22]. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Synthesis* **2004**, 1015-1020.

[23]. Zolfigol, M. A.; Azarifar, D.; Mallakpour, S.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Forghaniha, A.; Maleki B; Abdollahi-Alibeik, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 833-836.

[24]. Lokhand, P.; Hasanzadeh, K.; Konda, S. G. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 223-228.

[25]. Abdelhamid, A. O.; Fahmi, A. A.; Noury, K.; Halim, M. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 317-223.

[26]. Abdelhamid, A. O.; Fahmi, A. A.; Ali Mohamed Alscheffo, A. *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 129-137.

[27]. Levai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1-13.

[28]. Blicke, F. F.; Burkhalter, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 451-454.

[29]. Beech, S. G.; Turnbull, J. H.; Wilson, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1952**, 4686-4690.

[30]. Petersen, R. J.; Skell, P. S. Organic Synthesis Collective, edition, John Wiley, 1973.

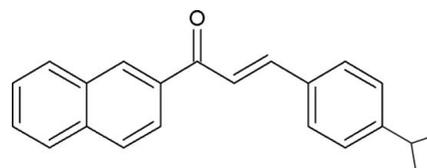
[31]. Smith, L. I.; Rogier, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3840-3849.

[32]. Mehr, L.; Becker, E. I.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 984-989.

[33]. Fieser, M.; Fieser, L. F. Reagents for Organic Synthesis, edition, Wiley-Interscience, 1969.

[34]. Hanson, G. A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1958**, *67*, 707-711.

- [35]. Huang, Y. R.; Katzenellenbogen, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2833-2836.
- [36]. Katritzky, A. R.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6787-6791.
- [37]. Kolhe, S. V.; Doshi, A. G.; Raut, A. W. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 281-283.
- [38]. Kidwai, M.; Kukreja, S.; Thakur, R. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 135-139.
- [39]. Lévai, A.; Jeko, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 111-115.
- [40]. Siddiqui, A. H.; Satyanarayana, Y.; Srinivas, M.; Rajeshwar, K. *J. Indian Chem. Soc.* **1992**, *69*, 846-848.
- [41]. Agrawal, N. N.; Soni, P. A. *Indian J. Chem. B* **2007**, *43*, 532-534.
- [42]. Reimlinger, H.; Moussebois, C. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1805-1813.
- [43]. Garcia Ruano, J. L.; Alonso de Diego, S. A.; Blanco, D.; Martin Castro, A. M.; Martin, M. R.; Rodriguez Ramos, J. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173-3176.
- [44]. Sid, A.; Lamara, K.; Mokhtari, M.; Ziani, N.; Mosset, P. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 311-313.
- [45]. Barry, A L.; Antimicrobial susceptibility test, Principle and practice, (Illus Lea and Fehniger, Philedelphia, USA) 1976.



Crystal structure of 3-[4-(1-methylethyl)phenyl]-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one

Sid Assia,^a Messai Amel,^{b*} Ziani Nouara,^a Mokhtari Mahieddine^a and Lamara Kaddour^a

^aLaboratoire de Chimie Appliqué, et Matériaux Technologique, Université Larbi Ben M'Hidi, 04000 Oum El Bouaghi, Algeria, and ^bLaboratoire des Structures, Propriétés et Interactions InterAtomiques, Université Abbes Laghrour Khenchela, 40000 Khenchela, Algeria. *Correspondence e-mail: messai.amel@yahoo.ca

Received 20 July 2014; accepted 30 July 2014

Edited by R. F. Baggio, Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina

The title compound, C₂₂H₂₀O, was synthesized by reacting 4-isopropylbenzaldehyde with 2-acetonaphthone by aldolic condensation under Claisen–Schmidt conditions. The molecule consists of a naphthalene group and a benzene ring with a pendant isopropyl moiety, both rings bound by a propenone linker. The naphthalene ring system is almost planar [maximum deviation from the least-squares plane = 0.026 (10) Å] and subtends a dihedral angle of 52.31 (4)° with the benzene ring. The propenone linker, in turn, deviates slightly more from planarity [maximum deviation = 0.125 (18) Å] and has its least-squares plane oriented midway the former two, at 25.62 (6) and 28.02 (5)° from the naphthalene ring system and the benzene ring, respectively. Finally, the isopropyl group presents its CC₂ plane almost perpendicular to the benzene ring, at 85.30 (4)°. No significant hydrogen bonding or π – π stacking interactions are found in the crystal structure.

Keywords: crystal structure; chalcones; prop-2-en-1-one; Claisen–Schmidt; aldolic condensation.

CCDC reference: 1017044

1. Related literature

For chalcones as important starting materials or intermediates for the synthesis of naturally occurring flavonoids, see: Geissmann (1962); Mabry *et al.* (1970); Harborne (1988, 1994); Wong (1970). For compilation and discussion of the syntheses of chalcones and their analogues, see: Dhar (1981); Lévy (1997).

2. Experimental

2.1. Crystal data

C ₂₂ H ₂₀ O	V = 1629.42 (9) Å ³
M _r = 300.40	Z = 4
Monoclinic, P2 ₁ /c	Cu K α radiation
a = 5.8326 (2) Å	μ = 0.56 mm ⁻¹
b = 17.8578 (6) Å	T = 150 K
c = 15.6469 (5) Å	0.60 × 0.17 × 0.17 mm
β = 91.136 (3)°	

2.2. Data collection

Agilent Xcalibur (Atlas, Gemini ultra) diffractometer	12851 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (CrysAlis PRO; Agilent, 2013)	2871 independent reflections
T _{min} = 0.794, T _{max} = 1.000	2659 reflections with I > 2 σ (I)
	R _{int} = 0.035

2.3. Refinement

R[F ² > 2 σ (F ²)] = 0.035	208 parameters
wR(F ²) = 0.097	H-atom parameters constrained
S = 1.04	$\Delta\rho_{\max}$ = 0.19 e Å ⁻³
2871 reflections	$\Delta\rho_{\min}$ = -0.20 e Å ⁻³

Data collection: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2013); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SIR2004* (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012) and *PLATON* (Spek, 2009); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 2012).

Acknowledgements

The authors thank le Ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique–Algérie for financial support.

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: BG2534).

References

- Agilent (2013). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies Ltd, Yarnton, England.
- Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 115–119.
- Dhar, D. N. (1981). In *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*. New York: Wiley-Interscience.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Geissmann, T. A. (1962). *The Chemistry of Flavonoid Compounds*. Oxford: Pergamon Press.
- Harborne, J. B. (1988). *The Flavonoids: advances in research since 1980*. London: Chapman and Hall.

- Harborne, J. B. (1994). *The Flavonoids: advances in research since 1986*. London: Chapman and Hall.
- Lévai, A. (1997). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* pp. 747–759.
- Mabry, T. J., Markham, K. R. & Thomas, M. B. (1970). In *The Systematic Identification of Flavonoids*. Berlin: Springer Verlag.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Wong, E. (1970). *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **28**, 1–73.

supporting information

Acta Cryst. (2014). E70, o1009–o1010 [doi:10.1107/S1600536814017528]

Crystal structure of 3-[4-(1-methylethyl)phenyl]-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one

Sid Assia, Messai Amel, Ziani Nouara, Mokhtari Mahieddine and Lamara Kaddour

S1. Chemical context

S2. Structural commentary

S3. Supramolecular features

S4. Database survey

S5. Synthesis and crystallization

S6. Refinement

Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1.

S7. Comment

Chalcones are versatile and convenient intermediates for the synthesis of a wide variety of heterocyclic compounds. The enone moiety of the molecule is a favourable unit for dipolar cycloaddition with numerous reagents providing heterocyclic compounds of different ring sizes with one or several heteroatoms. Their reactions with dinucleophiles usually result in the formation of polycyclic ring systems which may be the skeleton of important heterocyclic compounds.

Among the chalcones and their analogues are especially important starting materials or intermediates for the synthesis of naturally occurring flavonoids (Geissmann, 1962; Mabry *et al.*, 1970; Harborne, 1988, 1994; Wong, 1970) and various nitrogen-containing heterocyclic compounds. For this reason, their syntheses have been compiled and discussed in various accounts (Dhar *et al.*, 1981; Lévai, 1997).

We report here the synthesis and the crystal structure determination of 3-[4-(1-methylethyl)phenyl]-1-(2-naphthalenyl)-2-Propen-1-one (I). The title compound, C₂₂H₂₀O, was synthesized by reacting 4-isopropyl benzaldehyde with 2-acetonaphthone by aldolic condensation using Claisen-Schmidt conditions. The molecule consists basically of a naphthalene group, a benzene ring with a pendant isopropyl moiety, both rings bound by a propenone linker. The naphthalene and benzene rings are planar (maximum deviations from their L.S. planes: 0.026 (10) and 0.0148 (6) Å, respectively) subtending an angle of 52.31 (4)°. The propenone linker, in turn, deviates slightly more from planarity (max.dev; 0.125 Å) and has its l.s. plane oriented midway between the former two, at 25.62 (6) and 28.02 (5)° from each one, respectively. Finally, the isopropyl group presents its CC₂ plane almost perpendicular to the benzene ring, at 85.30 (4)°. No significant hydrogen bonding nor π - π stacking interactions are found in the crystal structure.

S8. Experimental

A mixture of 2-acetonaphthone (0.01 mole) and 4-isopropyl benzaldehyde (0.01 mole) was stirred in ethanol (50 ml) and then a solution of 15 ml sodium hydroxide (0.04 mole) was added drop wise. The mixture was kept for four h at room temperature and then it was poured into crushed ice and acidified with dil. HCl. The product precipitates out as solid. Then it was filtered. Single yellow crystals of 3-[4-(1-methylethyl)phenyl]-1-(2-naphthalenyl)- 2-Propen-1-one were obtain after crystallized from ethyl acetate with 76% in yield.

S9. Refinement

H atoms were all located in a difference map, repositioned geometrically and further refined with riding constraints (C—H in the range 0.93–0.98 Å) and $U_{\text{iso}}(\text{H})$ (in the range 1.2–1.5 times U_{eq} of the parent atom)

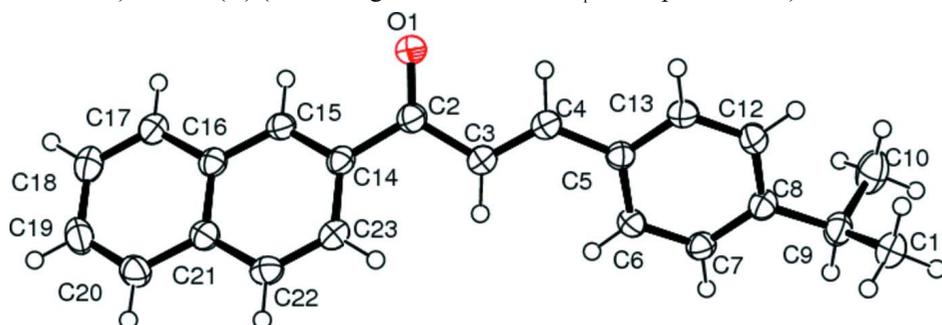


Figure 1

The title compound with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level.

3-[4-(1-Methylethyl)phenyl]-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one

Crystal data

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}$

$M_r = 300.40$

Monoclinic, $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 5.8326 (2) \text{ \AA}$

$b = 17.8578 (6) \text{ \AA}$

$c = 15.6469 (5) \text{ \AA}$

$\beta = 91.136 (3)^\circ$

$V = 1629.42 (9) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$F(000) = 640$

$D_x = 1.225 \text{ Mg m}^{-3}$

Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$

Cell parameters from 7372 reflections

$\theta = 4.9\text{--}66.8^\circ$

$\mu = 0.56 \text{ mm}^{-1}$

$T = 150 \text{ K}$

Needle, colorless

$0.60 \times 0.17 \times 0.17 \text{ mm}$

Data collection

Agilent Xcalibur (Atlas, Gemini ultra)
diffractometer

Radiation source: Enhance Ultra (Cu) X-ray
Source

Mirror monochromator

Detector resolution: $10.4678 \text{ pixels mm}^{-1}$

ω scans

Absorption correction: multi-scan
(*CrysAlis PRO*; Agilent, 2013)

$T_{\text{min}} = 0.794$, $T_{\text{max}} = 1.000$

12851 measured reflections

2871 independent reflections

2659 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.035$

$\theta_{\text{max}} = 67.8^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.8^\circ$

$h = -6 \rightarrow 6$

$k = -21 \rightarrow 20$

$l = -18 \rightarrow 18$

Refinement

Refinement on F^2
 Least-squares matrix: full
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.035$
 $wR(F^2) = 0.097$
 $S = 1.04$
 2871 reflections
 208 parameters
 0 restraints
 Primary atom site location: structure-invariant
 direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier
 map
 Hydrogen site location: inferred from
 neighbouring sites
 H-atom parameters constrained
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0512P)^2 + 0.3775P]$
 where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
 $\Delta\rho_{\max} = 0.19 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\min} = -0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Special details

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > \sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O1	1.18162 (14)	0.47189 (5)	0.89162 (6)	0.0419 (2)
C2	0.97778 (19)	0.48838 (6)	0.89245 (7)	0.0303 (3)
C3	0.79779 (19)	0.43015 (6)	0.89363 (7)	0.0299 (3)
H3A	0.6454	0.4433	0.8835	0.036*
C4	0.85268 (19)	0.35895 (6)	0.90914 (7)	0.0288 (3)
H4	1.0034	0.3498	0.9266	0.035*
C5	0.70261 (18)	0.29353 (6)	0.90177 (7)	0.0269 (2)
C6	0.48502 (19)	0.29638 (6)	0.86111 (7)	0.0286 (2)
H6	0.4267	0.3421	0.8424	0.034*
C7	0.35703 (19)	0.23184 (6)	0.84868 (7)	0.0293 (3)
H7	0.2147	0.2349	0.8211	0.035*
C8	0.43772 (19)	0.16242 (6)	0.87684 (7)	0.0300 (3)
C9	0.3002 (2)	0.09158 (7)	0.85949 (8)	0.0348 (3)
H9	0.1649	0.1054	0.8249	0.042*
C10	0.4352 (3)	0.03475 (8)	0.80940 (9)	0.0503 (4)
H10A	0.4867	0.0572	0.7575	0.075*
H10B	0.3391	-0.0075	0.7959	0.075*
H10C	0.5653	0.0184	0.8430	0.075*
C11	0.2174 (2)	0.05676 (7)	0.94176 (9)	0.0398 (3)
H11A	0.1308	0.0930	0.9729	0.060*
H11B	0.3470	0.0408	0.9759	0.060*
H11C	0.1220	0.0144	0.9285	0.060*
C12	0.6506 (2)	0.16017 (6)	0.92011 (8)	0.0337 (3)
H12	0.7051	0.1148	0.9413	0.040*
C13	0.78131 (19)	0.22435 (6)	0.93182 (7)	0.0312 (3)

H13	0.9229	0.2213	0.9600	0.037*
C14	0.90716 (18)	0.56875 (6)	0.88921 (7)	0.0276 (3)
C15	1.05481 (18)	0.61962 (6)	0.85525 (7)	0.0275 (2)
H15	1.1945	0.6031	0.8347	0.033*
C16	1.00104 (18)	0.69660 (6)	0.85048 (7)	0.0271 (2)
C17	1.1488 (2)	0.74932 (6)	0.81351 (7)	0.0320 (3)
H17	1.2870	0.7334	0.7910	0.038*
C18	1.0921 (2)	0.82339 (7)	0.81026 (8)	0.0371 (3)
H18	1.1918	0.8575	0.7858	0.045*
C19	0.8844 (2)	0.84836 (7)	0.84361 (8)	0.0392 (3)
H19	0.8469	0.8989	0.8411	0.047*
C20	0.7377 (2)	0.79899 (7)	0.87967 (8)	0.0354 (3)
H20	0.6007	0.8162	0.9019	0.042*
C21	0.79051 (19)	0.72157 (6)	0.88392 (7)	0.0289 (3)
C22	0.64154 (19)	0.66816 (7)	0.91904 (7)	0.0312 (3)
H22	0.5034	0.6840	0.9416	0.037*
C23	0.69527 (19)	0.59380 (6)	0.92065 (7)	0.0303 (3)
H23	0.5919	0.5595	0.9426	0.036*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O1	0.0268 (5)	0.0322 (5)	0.0666 (6)	0.0005 (3)	0.0017 (4)	0.0070 (4)
C2	0.0276 (6)	0.0309 (6)	0.0323 (6)	-0.0010 (5)	-0.0008 (4)	0.0019 (5)
C3	0.0257 (6)	0.0300 (6)	0.0340 (6)	-0.0014 (4)	-0.0001 (4)	0.0000 (4)
C4	0.0255 (5)	0.0315 (6)	0.0295 (6)	-0.0010 (4)	0.0004 (4)	-0.0009 (4)
C5	0.0259 (6)	0.0272 (5)	0.0276 (5)	-0.0001 (4)	0.0034 (4)	-0.0007 (4)
C6	0.0281 (6)	0.0269 (5)	0.0310 (6)	0.0024 (4)	0.0004 (4)	0.0021 (4)
C7	0.0247 (5)	0.0327 (6)	0.0304 (6)	-0.0010 (4)	-0.0016 (4)	0.0020 (4)
C8	0.0297 (6)	0.0300 (6)	0.0304 (6)	-0.0036 (4)	0.0013 (4)	0.0023 (4)
C9	0.0347 (6)	0.0309 (6)	0.0387 (6)	-0.0067 (5)	-0.0058 (5)	0.0042 (5)
C10	0.0622 (9)	0.0414 (7)	0.0477 (8)	-0.0157 (6)	0.0102 (7)	-0.0098 (6)
C11	0.0374 (7)	0.0346 (6)	0.0476 (7)	-0.0070 (5)	0.0038 (5)	0.0040 (5)
C12	0.0325 (6)	0.0270 (6)	0.0414 (7)	0.0000 (5)	-0.0036 (5)	0.0062 (5)
C13	0.0248 (6)	0.0322 (6)	0.0364 (6)	0.0006 (4)	-0.0031 (4)	0.0027 (5)
C14	0.0259 (5)	0.0289 (6)	0.0281 (5)	-0.0029 (4)	-0.0025 (4)	-0.0001 (4)
C15	0.0235 (5)	0.0304 (6)	0.0286 (5)	0.0000 (4)	-0.0005 (4)	-0.0018 (4)
C16	0.0267 (6)	0.0287 (6)	0.0257 (5)	-0.0021 (4)	-0.0032 (4)	-0.0012 (4)
C17	0.0305 (6)	0.0325 (6)	0.0328 (6)	-0.0038 (5)	-0.0008 (5)	0.0008 (5)
C18	0.0422 (7)	0.0309 (6)	0.0380 (6)	-0.0081 (5)	-0.0029 (5)	0.0033 (5)
C19	0.0471 (7)	0.0260 (6)	0.0440 (7)	0.0010 (5)	-0.0070 (6)	-0.0028 (5)
C20	0.0351 (6)	0.0325 (6)	0.0383 (6)	0.0038 (5)	-0.0031 (5)	-0.0078 (5)
C21	0.0287 (6)	0.0306 (6)	0.0272 (5)	-0.0002 (4)	-0.0040 (4)	-0.0035 (4)
C22	0.0261 (6)	0.0374 (6)	0.0304 (6)	0.0008 (5)	0.0024 (4)	-0.0036 (5)
C23	0.0267 (6)	0.0330 (6)	0.0311 (6)	-0.0044 (4)	0.0013 (4)	0.0010 (5)

Geometric parameters (Å, °)

O1—C2	1.2252 (14)	C11—H11C	0.9600
C2—C3	1.4779 (16)	C12—C13	1.3865 (16)
C2—C14	1.4938 (16)	C12—H12	0.9300
C3—C4	1.3323 (16)	C13—H13	0.9300
C3—H3A	0.9300	C14—C15	1.3666 (16)
C4—C5	1.4630 (15)	C14—C23	1.4119 (16)
C4—H4	0.9300	C15—C16	1.4116 (16)
C5—C13	1.3962 (16)	C15—H15	0.9300
C5—C6	1.4093 (16)	C16—C17	1.4085 (16)
C6—C7	1.3848 (16)	C16—C21	1.4163 (16)
C6—H6	0.9300	C17—C18	1.3643 (17)
C7—C8	1.3944 (16)	C17—H17	0.9300
C7—H7	0.9300	C18—C19	1.4011 (19)
C8—C12	1.4031 (17)	C18—H18	0.9300
C8—C9	1.5192 (15)	C19—C20	1.3592 (18)
C9—C10	1.5126 (19)	C19—H19	0.9300
C9—C11	1.5173 (17)	C20—C21	1.4177 (16)
C9—H9	0.9800	C20—H20	0.9300
C10—H10A	0.9600	C21—C22	1.4091 (16)
C10—H10B	0.9600	C22—C23	1.3645 (17)
C10—H10C	0.9600	C22—H22	0.9300
C11—H11A	0.9600	C23—H23	0.9300
C11—H11B	0.9600		
O1—C2—C3	121.38 (10)	H11B—C11—H11C	109.5
O1—C2—C14	119.84 (10)	C13—C12—C8	121.27 (11)
C3—C2—C14	118.75 (10)	C13—C12—H12	119.4
C4—C3—C2	120.37 (10)	C8—C12—H12	119.4
C4—C3—H3A	119.8	C12—C13—C5	120.71 (10)
C2—C3—H3A	119.8	C12—C13—H13	119.6
C3—C4—C5	127.34 (11)	C5—C13—H13	119.6
C3—C4—H4	116.3	C15—C14—C23	119.18 (10)
C5—C4—H4	116.3	C15—C14—C2	118.46 (10)
C13—C5—C6	118.11 (10)	C23—C14—C2	122.36 (10)
C13—C5—C4	119.20 (10)	C14—C15—C16	121.79 (10)
C6—C5—C4	122.60 (10)	C14—C15—H15	119.1
C7—C6—C5	120.76 (10)	C16—C15—H15	119.1
C7—C6—H6	119.6	C17—C16—C15	122.37 (10)
C5—C6—H6	119.6	C17—C16—C21	118.91 (10)
C6—C7—C8	121.20 (10)	C15—C16—C21	118.72 (10)
C6—C7—H7	119.4	C18—C17—C16	120.89 (11)
C8—C7—H7	119.4	C18—C17—H17	119.6
C7—C8—C12	117.89 (10)	C16—C17—H17	119.6
C7—C8—C9	120.68 (10)	C17—C18—C19	120.36 (11)
C12—C8—C9	121.42 (10)	C17—C18—H18	119.8
C10—C9—C11	110.02 (11)	C19—C18—H18	119.8

C10—C9—C8	111.90 (10)	C20—C19—C18	120.29 (11)
C11—C9—C8	111.44 (10)	C20—C19—H19	119.9
C10—C9—H9	107.8	C18—C19—H19	119.9
C11—C9—H9	107.8	C19—C20—C21	120.93 (11)
C8—C9—H9	107.8	C19—C20—H20	119.5
C9—C10—H10A	109.5	C21—C20—H20	119.5
C9—C10—H10B	109.5	C22—C21—C16	118.47 (10)
H10A—C10—H10B	109.5	C22—C21—C20	122.91 (11)
C9—C10—H10C	109.5	C16—C21—C20	118.62 (10)
H10A—C10—H10C	109.5	C23—C22—C21	121.52 (10)
H10B—C10—H10C	109.5	C23—C22—H22	119.2
C9—C11—H11A	109.5	C21—C22—H22	119.2
C9—C11—H11B	109.5	C22—C23—C14	120.27 (10)
H11A—C11—H11B	109.5	C22—C23—H23	119.9
C9—C11—H11C	109.5	C14—C23—H23	119.9
H11A—C11—H11C	109.5		
O1—C2—C3—C4	12.04 (18)	C3—C2—C14—C23	25.99 (16)
C14—C2—C3—C4	-170.07 (10)	C23—C14—C15—C16	-0.19 (17)
C2—C3—C4—C5	-171.37 (10)	C2—C14—C15—C16	-179.57 (10)
C3—C4—C5—C13	-171.33 (11)	C14—C15—C16—C17	-178.21 (10)
C3—C4—C5—C6	12.27 (18)	C14—C15—C16—C21	1.62 (16)
C13—C5—C6—C7	-2.28 (16)	C15—C16—C17—C18	-179.72 (11)
C4—C5—C6—C7	174.15 (10)	C21—C16—C17—C18	0.46 (17)
C5—C6—C7—C8	0.81 (17)	C16—C17—C18—C19	-0.18 (18)
C6—C7—C8—C12	1.52 (17)	C17—C18—C19—C20	0.11 (19)
C6—C7—C8—C9	-177.39 (10)	C18—C19—C20—C21	-0.32 (19)
C7—C8—C9—C10	121.61 (13)	C17—C16—C21—C22	178.59 (10)
C12—C8—C9—C10	-57.26 (15)	C15—C16—C21—C22	-1.24 (15)
C7—C8—C9—C11	-114.72 (12)	C17—C16—C21—C20	-0.65 (16)
C12—C8—C9—C11	66.40 (15)	C15—C16—C21—C20	179.52 (10)
C7—C8—C12—C13	-2.40 (18)	C19—C20—C21—C22	-178.61 (11)
C9—C8—C12—C13	176.50 (11)	C19—C20—C21—C16	0.60 (17)
C8—C12—C13—C5	0.94 (18)	C16—C21—C22—C23	-0.55 (17)
C6—C5—C13—C12	1.41 (16)	C20—C21—C22—C23	178.65 (11)
C4—C5—C13—C12	-175.14 (10)	C21—C22—C23—C14	2.02 (17)
O1—C2—C14—C15	23.27 (16)	C15—C14—C23—C22	-1.64 (17)
C3—C2—C14—C15	-154.66 (10)	C2—C14—C23—C22	177.71 (10)
O1—C2—C14—C23	-156.08 (11)		

Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences



An International Peer Review E-3 Journal of Sciences

Available online at www.jcbpsc.org

Section A: Chemical Sciences

CODEN (USA): JCBPAT

Research Article

Synthesis, Characterization and Antimicrobial Screening of Some Novel 3-(Naphtalen-1 and 2-yl) -5- Aryl-2-Pyrazolines Synthesized by Condensation of Hydrate Hydrazine to Appropriate α , β -Unsaturated Ketones

Assia Sid*, Fatiha Mahdi, Amel Messai, Nouara Ziani and Mahieddine Mokhtari

Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Structure of Material department, Larbi Ben M'Hidi University. Oum El Bouaghi. 04000, rue de Constantine. Algeria

Received: 11 January 2015; Revised: 08 February 2015; Accepted: 14 February 2015

Abstract - Some new pyrazoline derivatives were synthesized by reacting appropriate α , β -unsaturated ketones with hydrate hydrazine in the presence of alcohol. The synthesized compounds were identified by spectral data and screened for antimicrobial activity. Some of these compounds showed moderate to considerable antimicrobial activity.

Keywords: Acetonaphtones, Benzaldehyde, Chalcones, Hydrazine, Pyrazolines, Antimicrobial activity.

INTRODUCTION

Compounds with pyrazoline structures have been reported to possess antimicrobial¹⁻³, anti-inflammatory⁴, antidepressant^{5,6}, anti-tumoral⁷ activities. Among various pyrazoline derivatives, 2-pyrazolines seem to be the most frequently studied. A variety of methods have been reported for the preparation of this class of compounds. In the present study, some new pyrazoline derivatives (**9-16**)

have been synthesized by reacting appropriate α,β -unsaturated ketones with hydrazine hydrate in the presence of alcohol. The structures of the various synthesized compounds are assigned on the basis of elemental analysis, IR and ^1H , ^{13}C NMR spectral data. These compounds were also screened for their antibacterial and antifungal activities.

Experimental:

General Remarks: Melting points were determined on a capillary melting point apparatus and are uncorrected. Analytical thin layer chromatography (TLC) was conducted on percolated TLC plates (silica gel 60F254, Merck) visualized under UV light and stained with either phosphomolybdic acid or *p*-anisaldehyde. ^1H and ^{13}C NMR spectra are recorded on a Bruker spectrometer respectively at 400 and at 100 MHz in CDCl_3 and DMSO (internal standard TMS, $\delta = 0.0$ ppm) at room temperature. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, dd = doublet doublet, m = multiplet. Infrared spectra were recorded in KBr on Perkin-Elmer AC-1 spectrophotometer. Microanalyses were performed on Carlo Erba EA- 1108 element analyzer and were within the $\pm 0.4\%$ of the theoretical values. Column chromatography was performed on silica gel (Merck, 60-120 mesh).

General procedure for the preparation of 2-pyrazolines (9-16): (*P*- and *o,p*-substituted benzyliden)-acrylonaphthones (**1-8**) (0.001 mol) were dissolved in 20 mL of ethanol. Hydrazine hydrate (8 mL) was added to the mixture drop wise. After that, the mixture was refluxed for 12 hours. The reaction mixture was poured into ice-cold water and the solid mass that separated out was filtered, dried and recrystallized from ethanol.

3-(naphthalen-1-yl)-5-(4-isopropylphenyl)-2-pyrazoline (9): A white crystal (70% Yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.8, 17.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H Ar), 7.53-7.81 (m, 4H Ar), 7.85-7.88 (m, 2H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ : 23.90, 23.92, 33.77, 42.60, 58.80, 125.62, 126.69, 127.08, 128.81, 130.62, 130.97, 137.94, 148.59, 155.55. Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2$: C, 82.45; H, 8.81; N, 8.74. Found: C, 82.40; H, 8.77; N, 8.70%.

3-(naphthalen-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (10): A white crystal (80% Yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.23 (dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 18.4, 11.9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H Ar), 7.55-7.83 (m, 4H Ar), 7.84-7.87 (m, 2H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 41.75, 59.03, 125.71, 126.75, 127.25, 128.91, 131.42, 131.72, 139.14, 148.09, 155.25. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$: C, 72.95; H, 6.77; N, 8.95. Found: C, 72.91; H, 6.73; N, 8.91%.

3-(naphthalen-1-yl)-5-(4-methylphenyl)-2-pyrazoline (11): A white crystal (87% Yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 18.3, 11.8$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H Ar), 7.48-7.52 (m, 1H Ar), 7.68-7.72 (m, 2H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.86, 42.40, 57.70, 125.60, 126.59, 127.02, 128.80, 130.59, 130.95, 137.86, 148.48, 155.83. Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$: C, 82.15; H, 8.27; N, 9.58. Found: C, 82.11; H, 8.23; N, 9.54%.

3-(naphthalen-1-yl)-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-pyrazoline (12): A white crystal (76% Yield). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 3.29 (dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 18.4, 11.9$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H Ar), 7.48-7.53 (m, 3H Ar), 7.58-7.62 (m, 2H Ar), 10.08 (2H, s, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 42.54, 58.79, 125.61, 126.65, 127.05, 128.81, 130.62, 130.97, 138.94, 147.69, 154.75. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03. Found: C, 73.48; H, 7.10; N, 9.00%.

3-(naphthalen-2-yl)-5-(4-isopropylphenyl)-2-pyrazoline (13): A white crystal (70% Yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 4.6,$

17.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.8, 17.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 4.6, 17.7$ Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H Ar), 7.54-7.79 (m, 4H Ar), 7.85-7.88 (m, 2H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ : 23.90, 23.92, 33.77, 42.60, 58.80, 125.62, 126.69, 127.08, 128.81, 130.62, 130.97, 137.94, 148.59, 155.55. Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2$: C, 82.97; H, 8.23; N, 8.80. Found: C, 82.93; H, 8.20; N, 8.76%.

3-(naphthalen-2-yl)-5-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (14): A white crystal (82% Yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.23 (dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 18.4, 11.9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H Ar), 7.52-7.82 (m, 4H Ar), 7.84-7.87 (m, 2H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 41.98, 58.89; 125.71, 126.75, 127.25, 128.91, 131.42, 131.72, 139.14, 148.09, 155.25. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$: C, 73.42; H, 6.16; N, 9.01. Found: C, 73.38; H, 6.12; N, 8.98%.

3-(naphthalen-2-yl)-5-(4-methylphenyl)-2-pyrazoline (15): A white crystal (57% Yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 18.3, 11.8$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 11.8, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H Ar), 7.467.50 (m, 4H Ar), 7.68-7.72 (m, 2H Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.85, 42.40, 57.70, 125.60, 126.59, 127.02, 128.80, 130.59, 130.95, 137.86, 148.48, 155.83. Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$: C, 82.72; H, 7.64; N, 9.65. Found: C, 82.68; H, 7.60; N, 9.61%.

3-(naphthalen-2-yl)-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-pyrazoline (16): A brown crystal (62% Yield). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 3.29 (dd, $J = 18.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 18.4, 11.9$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 11.9, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H Ar), 7.48-7.51 (m, 3H Ar), 7.58-7.62 (m, 2H Ar), 10.08 (2H, s, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 41.95, 58.79, 125.61, 126.65, 127.05, 128.81, 130.62, 130.97, 138.94, 147.69, 154.75. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08. Found: C, 73.96; H, 6.50; N, 9.04%.

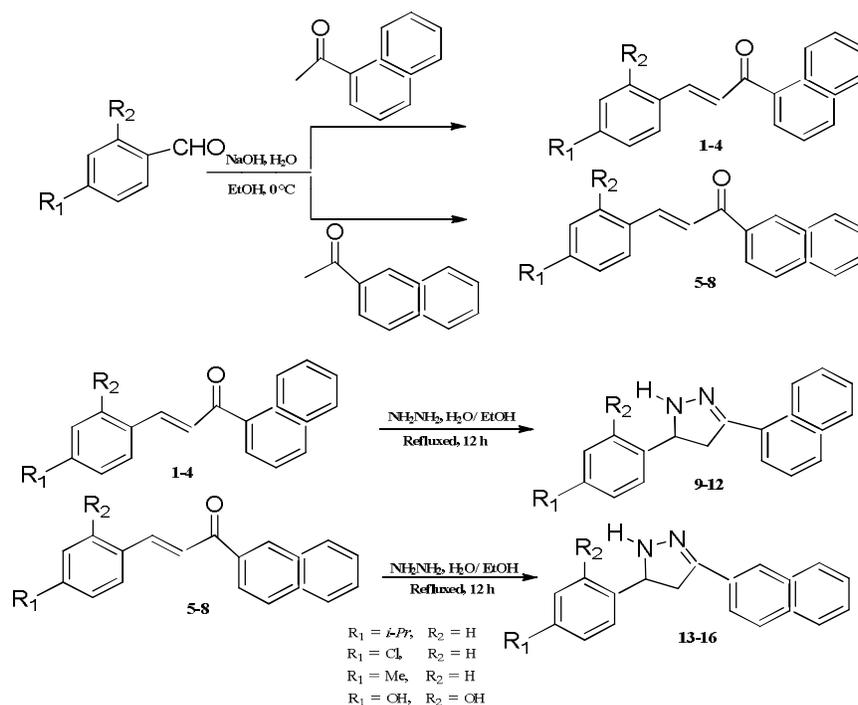
Antimicrobial activity: The synthesized compounds (**9-16**) were screened *in vitro* for antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* at the concentrations 200, 300, 400 and 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and for antifungal activity against *Aspergillus Niger* at 100, 200, 300, 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ by cup plate agar diffusion method⁸. The concentrations used in screening were chosen after determining the MICs of each compound. The solvent used was dimethylsulfoxide (DMSO) further diluted with water. Müller-Hinton agar was used as the growth medium for the bacterial species and Sabouraud's agar was the growth medium for the fungal species. DMSO was used as a control for all the type of microorganisms. The control showed no activity against the strains of microorganisms used. The results presented in Tables 1 and 2 are obtained after 48 hours of incubation at 35 °C for antibacterial test and at 28-30 °C for antifungal test. They are compared with standard drugs penicillin for antibacterial activity and Greseofulvin for antifungal activity by measuring the zone of inhibition in mm.

In summary, we were able to synthesize in this work a series of 2-pyrazolines derivatives. They showed an activity against the strains of microorganisms used. The two isomers **10** and **14** having chloro group as pharmacophore is present in one moiety exhibited antimicrobial activity proving probably the relation between structure and activity. The data reported in this article may be helpful guide for the medicinal chemist who is working in this area.

RESULTS AND DISCUSSION

Treatment of compounds (**1-8**) with commercial hydrazine hydrate in ethanol under reflux afforded the corresponding 2-pyrazolines derivatives as 3-(naphthalen-1 and-2-yl)-5- aryl-2-pyrazolines (**9-16**). The progress of these reactions could be easily monitored by TLC showing a complete transformation of starting materials to single products, which were easily isolated by cooling at < 0 °C and filtration

of the precipitated solid. Highly pure products were isolated in this manner and were crystallized from ethanol. They were identified by FT-IR and high field NMR spectroscopy. The FT-IR spectrum of these compounds exhibited bands due to: C=N of pyrazoline ring at 1630 cm^{-1} , C=C at 1601 cm^{-1} and C-N at 1250 cm^{-1} . Furthermore, their ^1H NMR spectra in CDCl_3 (DMSO) displayed the characteristic ABX three-spin system of the neighboring methylene and methyne protons of the pyrazoline ring, 4.96-5.52 ppm (dd, H_X), 3.70-3.82 ppm (dd, H_B) and 3.23-3.32 ppm (dd, H_A). The ^{13}C NMR spectra of all the compounds (**9-16**) corroborated the 1*H*-pyrazole structure with the signals of carbon atoms C-3 (154-156 ppm), C-4 (41-43 ppm) and C-5 (57-59 ppm). **Scheme 1**.



Scheme 1. Synthesis of pyrazoline derivatives (**9-16**)

The compounds (**9-16**) were screened for their antibacterial activity against *Escherichia. coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* by using paper disc diffusion method⁸ using penicillin (100 μb /disc) as reference standard and antifungal activity against *Aspergillus Niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum* and *Fusarium moneliforme* by using *Greseoflumiv* (100 μb /disc). The observed Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) values for all the synthesized compounds are presented in **Tables 1 and 2**. The investigation of antibacterial screening results indicates that compounds **10**, **11**, **15**, **16** show promising activity and compounds **9**, **12**, **13**, **14** poor activity against *E. coli*. Compounds **10**, **11**, **15**, **16** show good activity against *Salmonella typhi*. Compounds **10**, **11** and **15** show high activity and compound **9** shows low activity against *Staphylococcus Aureus*. The table 2 indicates that compounds **9**, **10**, **11**, **13**, **15** and **16** show inhibitory effect against *A. Niger* and compounds **10**, **11**, **14** and **16** show inhibitory effects against *A. flavus* Compounds **11**, **12**, **14** and **16** show inhibitory effects against *P. chrysogenum*, similar compounds **11**

and 15 show inhibitory effect against *F. moneliforme*. Remaining compounds are inactive against all the fingers. Results are show in Tables 1 and 2.

Table 1: Antibacterial screening results of the compounds (9-16)

Compound	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus Areus</i>	<i>Bacillus subtilus</i>
9	08	10	13	11
10	13	17	25	16
11	14	19	27	18
12	10	13	22	12
13	10	10	18	24
14	9	11	14	22
15	14	18	26	17
16	15	20	21	19
Penicillin	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

-No antibacterial activity

Table 2: Antifungal screening results of the compounds (9-16)

Compound	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
9	-	+	+	+
10	-	-	+	+
11	-	-	-	-
12	+	+	-	+
13	-	+	+	+
14	+	-	-	+
15	-	+	+	-
16	-	-	-	+
Greseofulvin	-	-	-	-
Control	+	+	+	+

- No Growth: Antifungal activity

+ Growth: No Antifungal activity

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Professor Mustapha BOUHENGUEL director of laboratory of applied chemistry and materials technology of the University of OUM EL BOUAGHI for his support of this work and the director of the Microbiology Laboratory of the Hospital of Mohamed Boudiaf of Oum El Bouaghi. Algeria for his support of the biological section. We gratefully acknowledge Professor Paul MOSSET for spectral analysis.

REFERENCES

1. P. Patel, S. Koregaokar, M. Shah and M. H. Parekh, *Farmaco*.1996, 51: 59-63.
2. N. Grant, N. Mishriky, F. M. Asaad and N. G. Fawzy, *Pharmazie*. 1998, 53: 543-547.

3. D. Nauduri and G. B. S. Reddy, *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46: 1254-60.
4. E. Bansal, V. K. Srivastava and A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36: 81-91.
5. E. Palaska, M. Aytemir, I. T. Uzbay and D. Erol, *J. Med. Chem.* 2001, 36: 539-43.
6. Y. R. Prasad, A. L. Rao, L. Prasoona, K. Murali and P. R. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15: 5030-34.
7. K. S. Nimavat, K. H. Popat, H. S. Joshi, *Indian J. Heterocycl. Chem.* 2003, 12: 225- 228.
8. A. L. Barry, *Antimicrobial susceptibility test, Principle and practice.* (Illus Lea and Fehniger, Philedelphia, USA), 1973, 93.

Corresponding author: Assia Sid

Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology,
Structure of Material department, Larbi Ben M'Hidi University

Résumé

Plus récemment, des études effectuées *in vitro* et *in vivo*, ont montré que **la curcumine** possédait des activités biologiques intéressantes pour la santé humaine, incluent les effets antioxydant, anti-inflammatoire et anticancéreux. Beaucoup de ces études ont indiqué que la curcumine a une faible biodisponibilité ce qui limite son utilisation thérapeutique.

Le travail que nous présentons repose sur la synthèse et l'évaluation biologique de nouvelles molécules analogues de la curcumine. Il s'agit des **2-pyrazolines** (analogues hétérocycliques de **la curcumine**) et les **cétones α,β -insaturées** (analogues monocarbonyles de **la curcumine**).

Dans un premier temps, nous avons synthétisé plusieurs séries des **cétones α,β -insaturées** à partir des dérivés du benzaldéhyde et les différentes cétones inolisables, selon la réaction de **Claisen-Schmidt** en milieu basique. Les dérivés des composés obtenus ont été utilisés comme précurseurs de synthèse, dans des réactions de **cycloaddition dipolaire 1-3** dans des milieux différents comme : éthanol, acide acétique, acide formique et l'acide propanoïque, donnant de nouveaux dérivés de **2-pyrazolines**.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des activités antimicrobiennes de quelques **2-pyrazolines** préparées. Les résultats obtenus se sont révélés être intéressants pour certaines **2-pyrazolines** qui ont montré un effet efficace contre plusieurs microorganismes.

La détermination des structures des composés préparés est réalisée au moyen des techniques physiques (fluorescence sous la lumière **UV**, **IR**), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire **RMN ^1H** et **RMN ^{13}C** , notamment les techniques **RMN 2D (COSY et HMBC)** et par l'analyse élémentaire.

Mots clés : 2-Pyrazolines, cycloaddition dipolaire-1,3, cétones α,β -insaturées, analogues de la curcumine, hydratehydrazine, activité antimicrobienne,

Abstract

More recently, studies conducted in vitro and in vivo have shown that **curcumin** has valuable biological activities for human health, include antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer properties. Many of these studies indicated that curcumin has a poor bioavailability limiting its therapeutic use.

In the present work, we report the synthesis and biological evaluation of new molecules of curcumin analogues, such as **2-pyrazolines** (heterocyclic analogs of curcumin) and **α,β -unsaturated ketones** (monocarbonyl analogs of curcumin).

Firstly, we have synthesized several series of **α,β -unsaturated ketones** under the conditions of the **Claisen-Schmidt reaction** from the aldol condensation of benzaldehyde derivatives with different enolizable ketones in basic medium. The derivatives thus obtained were used as precursors to construct a variety of new **2-pyrazolines** derivatives, by **dipolar cycloaddition-1,3**. indifferent media, such as: ethanol, acetic acid, formic acid and propionic acid.

Secondly, we were interested to evaluation of antibacterial activity of some synthesized pyrazolines. The results obtained were found to be interesting for certain **2-pyrazolines** which showed effective activity against Gram positive and negative bacteria and vis-a-vis some fungi.

The Structures of the synthesized compounds were determined using physical technics (fluorescence under UV light, IR), the ^1H NMR, ^{13}C NMR, especially 2D NMR (COSY, and HMBC) and elemental analyses.

Keyword : 2-Pyrazolines, cycloaddition dipolaire-1,3, α,β -unsaturated ketones, curcumin analogues, hydrazine hydrate, antimicrobial activity.

ملخص

لقد أظهرت الدراسات التي أجريت مؤخرا على مادة الكركمين بأن لهذه المادة خصائص بيولوجية هامة لصحة الإنسان , من بينها خصائص مضادة للأكسدة , للالتهابات وكذلك خصائص مضادة للسرطان. لقد أشارت الكثير من هذه الدراسات بان مادة الكركمين لها تواجد بيولوجي ضعيف مما يحد من استعمالها كعلاج طبيعي .
يندرج عملنا في هذه الأطروحة ضمن إطار تصنيع مركبات شبيهة بالكركمين ودراسة خصائصها البيولوجية.
من بين المركبات المحضرة.
* الكيتونات $\beta.\alpha$ الغير مشبعة والتي تعتبر مركبات أحادية الكربونيل شبيهة بالكركمين.
* البيرازولينات التي تعتبر مركبات حلقة غير متجانسة شبيهة بالكركمين.
لذا يمكن تلخيص عملنا في ما يلي

-أولا: تحضير الكيتونات $\beta.\alpha$ غير المشبعة عن طريق التكاثر الألدولي بين الكيتونات و مشتقات البزلدهيد بواسطة تفاعل Claisen-Schmidt في وسط قاعدي .
تتفاعل الكيتونات المحضرة بواسطة تحليق 1-3 ثنائي القطب في الاوسط التالية: الايثانول. حمض الخل. حمض النمل. حمض البروبانويك, للحصول على مركبات **برازولينية** جديدة.

-ثانيا: نقوم بمعاينة **البيرازولينات** المحضرة الجديدة من أجل تحديد فعاليتها كمضادات للميكروبات. لقد أظهرت نتائج هذه الدراسة بأن بعض البيرازولينات الجديدة المحضرة لها فاعلية مهمة.

لقد تم تحديد بنيات المركبات المحضرة بطرق التحليل الطيفي للأشعة ما فوق البنفسجية و الأشعة ما تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون.

كلمات المفتاح: 2-بيرازولين. تحليق ثنائي القطب 1-3. الكيتونات $\beta.\alpha$ غير المشبعة. مركبات شبيهة بالكركمين. مضادات الميكروبات.