



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ Dr MOULAY TAHAR – SAÏDA -

Faculté des Sciences

Département Chimie

MEMOIRE

Présenté par

Kheddar Fadéla

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Chimie (Matériaux Organiques)

Thème

Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones α, β -insaturée (chalcones) vis-à-vis le thiosemicarbazide :
Application à la synthèse des pyrazoles

Soutenu le 25/05/2017 devant le jury composé de :

Présidente	Mme chabani Malika	<i>MCB</i>	<i>Université de Saïda</i>
Encadreur	Mr. Ouici Houari Boumediene	<i>MCA</i>	<i>Université de Saïda</i>
Examineur	Mr. Kebir Tahar	<i>MCB</i>	<i>Université de Saïda</i>
Examineur	Mr. Miloud Boutaleb	<i>MCB</i>	<i>Université de Saïda</i>

Année universitaire 2016/2017.

Remerciements

Ce modeste travail de recherche a été effectué au sein de laboratoire de département de chimie, Faculté des sciences et de la technologie de l'université de Moulay Tahar de Saida

-Wilaya de Saïda-

*Je tiens à remercier en premier lieu **Mr H. B. OUICI** maître de conférences A à l'université de Saida pour avoir accepté de m'encadrer et de me diriger, pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle m'a accordée en réalisant ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*Mes Remerciements vont aussi à **Mme chabani Malika** maître conférence B à l'université de Moulay Tahar de Saida pour l'honneur qu'elle m'a fait en présidant mon jury. et pour son aide précieuse au cours de mon parcours.*

*Mes remerciements vont aussi à **Mr Kebir Tahar**, maître conférence B à l'université de Moulay Tahar de Saida d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je tiens également à remercier **Mr Boutaleb Miloud** maître conférence B l'université de Moulay Tahar de Saida d'être intéressés à ce travail et d'avoir accepté d'en être l'examineur.*

Enfin, je suis reconnaissante à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

*A tous et à toutes,
Nos vœux de bonne santé
À la mesure de votre grande et noble mission*

Dédicaces

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

A mes très chers parents pour leurs dévouements, leurs amours, leurs sacrifices et leurs encouragements. Que ce travail soit, pour eux, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse.

A mes frères : Abdelkader et abdelhake.

A ma sœur Amel, son mari Mustapha et ses deux enfants Chaimaa et Mohamed.

A toute ma famille et à toutes mes chers amies.

A tous mes amis et camarades au laboratoire de PFE.

A toute ma promotion 2016-2017.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

CoA	coenzyme A.
TEBA	triéthyle benzyle ammonium.
h	heure.
°C	degré Celsius.
%	pourcentage.
mm	millimètre.
APTS	l'acide para-toluènesulfonique.
THF	tétra hydroxyde de fluor.
PON	peroxynitrites.
μM	micro mètre.
LPO	peroxydation lipidique.
ROS	espèces réactives oxygénées.
DMF	N, N diméthylformamide.
DMAc	N, N-diméthylacétamide.
DMPU	1,3-diméthyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone.
TMU	tétraméthylurée.
i-pr	iso-propène.
Bt	Benzotriazole.
QSAR	Une relation quantitative structure à activité

Liste des schémas

Chapitre I : Chalcones et dérivés.....	page
Schéma. I. 1. Formation du noyau chalcone, point de départ de La biosynthèse des flavonoïdes.....	05
Schéma. I. 2. Réaction de synthèse des chalcones selon la condensation de <i>Claisen-Schmidt</i>	08
Schéma. I. 3. Réaction de synthèse des chalcones à partir d'éthers phénoliques et le chlorure de cinnamoyle.....	09
Schéma. I. 4. Réaction de synthèse 2',4'-dihydroxychalcone à partir du résorcinol et le chlorure de cinnamoyle.....	09
Schéma. I. 5. Réaction de formation de la 2',4',6'-trihydroxychalcone à partir du phloroglucinol et le chlorure de cinnamoyle.....	10
Schéma. I. 6. Synthèse de chalcone catalysée par l'iode.....	10
Schéma. I. 7. Formation de chalcone catalysée par une base (KOH).....	10
Schéma. I. 8. Equilibre chimique entre chalcone et flavanone.....	11
Schéma. II. 9. Mécanisme réactionnel formation de chalcone.....	11
Schéma. I. 10. Formation d'une chalcone par réaction de <i>Suzuki</i>	12
Schéma. I. 11. Formation d'une chalcone via une réaction de <i>Sonogashira</i>	12
Schéma. I. 12. Formation d'une chalcone par réaction de <i>Wittig</i>	13
Schéma. I. 13. Formation des cétones α , β -insaturés via une méthylation d'alcool propargylique.....	13
Schéma. I. 14. Formation des cétones α , β -insaturés en utilisant le APTS comme catalyseur.....	14
Schéma. I. 15. Formation des cétones α , β -insaturés en utilisant le P_2O_5 comme catalyseur.....	14
Schéma. I. 16. Substitution nucléophile directe avec le chlorure ferrique comme catalyseur.....	15
Schéma. I. 17. Substitution conjuguée avec l'indole comme nucléophile et le chlorure ferrique comme catalyseur.....	15

Schéma. I. 18. Comparaison de l'activité antioxydante des dihydrochalcones (phlorétine et phloridzine) et de quelques phénols. L'activité est exprimée par la concentration nécessaire pour inhiber 50% du peroxy-nitrite (PON) et la peroxydation lipidique (LPO).....17

Chapitre II : Pyrazole et dérivés.....page

Schéma. II. 1. Condensation des dérivés hydrazine avec des systèmes conjugués carbonyles.....25

Schéma. II. 2. Cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonylés avec les dérivés de l'hydrazine.....26

Schéma. II. 3. Mécanisme d'accès au pyrazole.....26

Schéma. II. 4. Condensation des hydrazines avec dérivés 1,3-dicarbonylés.....28

Schéma. II. 5. Condensation des hydrazines avec les cétones acétyléniques.....29

Schéma. II. 6. Synthèse des pyrazoles à partir des acétyléniques.....29

Schéma. II. 7. Synthèse des pyrazoles à partir des vinyliques.....30

Schéma. II. 8. Synthèse des pyrazoles à partir des dérivés chalcones.....31

Schéma. II. 9. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir des chalcones.....32

Schéma. II. 10. Synthèse des pyrazoles à partir des époxydes chalcones.....33

Schéma. II. 11. Synthèse des pyrazoles à partir de cétones vinyliques possédant un groupement partant.....33

Schéma. II. 12. Synthèse des pyrazoles à partir d'énaminodiacétone.....34

Schéma. II. 13. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir d'énaminodiacétone.....34

Schéma. II. 14. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir de benzotriazolylénones.....35

Schéma. II. 15. Synthèse des pyrazoles à partir des β -aminoénones.....36

Schéma. II. 16. Mécanisme de formation des pyrazoles (Voie a).....36

Schéma. II. 17. Mécanisme de formation des pyrazoles (Voies b et c).....36

Schéma. II. 18. Synthèse des pyrazoles à partir des chalcones.....37

Schéma. II. 19. Synthèse des chalcones.....38

Schéma. II. 20. Bromation des chalcones.....	38
Schéma. II. 21. Synthèse des pyrazoles à partir de dibromochalcone.....	38
Schéma. II. 22. Cycloaddition des alcynes avec le diazométhane.....	39
Schéma. II. 23. Cycloaddition des alcynes substitués avec le diazométhane.....	40
Schéma. II. 24. Réaction des composés diazocarbonylés avec les alcynes.....	41
Schéma. II. 25. Cyclocondensation catalysée par le cuivre.....	41
Schéma. II. 26. Formation de l'intermédiaire pyrazole cuivre.....	42
Schéma. II. 27. Synthèse des silylpyrazoles.....	42
Schéma. II. 28.	43
Schéma. II. 29. Réactions entre diazocycliques et alcynes.....	43
Schéma. II. 30. Réactions entre diazocycliques et α -nitroalcènes.....	44
Schéma. II. 31. Réactions entre diazocycliques et α -bromo α -nitroalcènes.....	44
Schéma. II. 32. Cycloaddition entre le triméthylsilyldiazométhane et des silyl- ou stannylacétylènes.....	45
Schéma. II. 33. Formation de 1H-pyrazoles di ou trisubstitués.....	45
Schéma. II. 34. Cyclisation des syndnones en pyrazoles.....	46
Schéma. II. 35. Cycloaddition (3+2) entre syndnones et les alcynes.....	46
Schéma. II. 36. Synthèse des pyrazoles à partir des nitrilimines.....	47
Schéma. II. 37. Synthèse des pyrazoles à partir des énolate et les halohydrazones.....	47
Schéma. II. 38. Synthèse de pyrazoles par réaction de dérivés acétyléniques et de diphénylnitrilimines.....	48
Schéma. II. 39. Synthèse de pyrazoles par réaction de dérivés acétyléniques et de diphénylnitrilimines.....	48
Schéma. II. 40. Synthèse des pyrazoles sulfonylés.....	49

Schéma. II. 41. Cyclisation 1,3-dipolaire de nitrilimines sur des dérivés acétylénique.....	49
Schéma. II. 42. Synthèse du Celecoxib via l'utilisation de dicétones et d'hydrazines aryliques.....	51
Schéma. II. 43. Pyrazole préparés par les α -bromoénals et les hydrazones.....	51
Schéma. II. 44. Synthèse des pyrazoles via les hydrazones et les nitrooléfinés	52
Schéma. II. 45. Mécanisme de formation de pyrazole.....	52
Schéma. II. 46.	53
Schéma. II. 47.	53
Schéma. II. 48.	54
Chapitre III : Synthèse et caractérisation des chalcones et pyrazoles.....	page
Schéma. III. 1. Plan générales de synthèse de chalcones.....	58
Schéma. III. 2. Plan générales de synthèse de dibenzylidèneacétone.....	59
Schéma. III. 3. Plan générale de synthèse des pyrazoles.....	59
Schéma. III. 4. Mécanisme réactionnel de formation de Chalcones.....	60
Schéma. III. 5. Mécanisme réactionnel de formation de dibenzylidènes.....	68
Schéma. III. 6. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir des chalcones.....	70

Liste des Figures

Chapitre I : Chalcones et dérivés.....	page
Figure. I. 1. Les modifications biochimiques de chalcones.....	03
Figure. I. 2. Structure des dérivés de chalcone.....	03
Figure. I. 3. Structure générale de la chalcone.....	04
Figure. I. 4. Différentes chalcones antioxydante isolées à partir de Glycyrrhiza inflata.....	19
Figure. I. 5. Structures de chalcones synthétiques biologiquement actives.....	19
Chapitre II : Pyrazoles et dérivés.....	page
Figure. II. 1. Structure moléculaire du pyrazole.....	23
Figure. II. 2. La plante de withaniasomnifera.....	24
Figure. II. 3. Dérivés pyrazoliques.....	25
Figure. II. 4. Pyrazole 11 intermédiaire isolé.....	30
Figure. II. 5. Structure de pyrazole substitué en 4 et en 5.....	50
Chapitre III : Synthèse et caractérisation des chalcones et pyrazoles.....	page
Figure. III. 1. Spectre IR de chalcone 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.....	62
Figure. III. 2. Spectre RMN ¹ H de chalcone 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.....	63
Figure. III. 3. Spectre RMN ¹³ C de chalcone 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one.....	64
Figure. III. 4. Spectre IR de chalcone 3-(3-méthoxy)phényl)-1-phenyl pro-2-en-1-one.....	65
Figure. III. 5. Spectre RMN ¹ H de chalcone 3-(3-méthoxy)phényl)-1-phenyl pro-2-en-1One.....	66
Figure. III. 6. Spectre RMN ¹³ C de chalcone 3-(3-méthoxy) phényle)-1-phenyl pro-2-en-1-one.....	67

Figure. III. 7. Spectre IR de chalcone 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	73
Figure. III. 8. Spectre RMN ¹ H de chalcone 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	74
Figure. III. 9. Spectre RMN ¹³ C de chalcone 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	75
Figure. III. 10. Spectre IR de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	76
Figure. III. 11. Spectre RMN ¹ H de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	77
Figure. III. 12. Spectre RMN ¹³ C de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	78
Figure. III. 13. Spectre IR de chalcone 5-(3-méthoxyphényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	79
Figure. III. 14. Spectre RMN ¹ H de chalcone 5-(3-méthoxyphényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	80
Figure. III. 15. Spectre RMN ¹³ C de chalcone 5-(3-méthoxyphényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	81
Figure. III. 16. Spectre RMN ¹ H de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-(4-(diméthylamino) phényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	82
Figure. III. 17. Spectre RMN ¹³ C de chalcone 5-(4-(diméthylamino) phényl)-3-(4-(diméthylamino) phényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.....	83

Liste des tableaux

Chapitre I : Chalcones et dérivés.....page

Tableau. I. 1. Distribution des chalcones et leurs dérivés dans le règne végétal.....06

Chapitre III : Synthèse et caractérisation des chalcones et pyrazoles.....page

Tableau. III. 1. Résultats de synthèse des chalcones.....61

Tableau. III. 2. Résultats de synthèse des dibenzylidèneacétones.....69

Tableau. III. 3. Résultats de synthèse des pyrazoles.....71

Tables des matières

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

Chapitre I : Chalcones et ses dérivées.

I. 1. Introduction	03
I. 2. Définition	04
I. 3. Présentation détaillée des chalcones	05
I. 3. 1. Biosynthèse des chalcones	05
I. 3. 2. Distribution et Localisation des chalcones.....	05
I. 3. 3. Synthèse organique des chalcones.....	07
I. 3. 3. 1. Réaction de Claisen-Schmidt.....	07
I. 3. 3. 2. Réaction de Suzuki	12
I. 3. 3. 3. Réaction de Sonogashira.....	12
I. 3. 3. 4. Réaction de Wittig-Horner.....	12
I. 3. 3. 5. Formation de composés α , β -insaturés en utilisant le mésylate comme groupement partant.....	13
I. 3. 3. 6. Formation de composé α , β -insaturés en utilisant le APTS comme catalyseur.....	13
I. 3. 3. 7. Formation de cétones α , β -insaturés en utilisant le P_2O_5 comme catalyseur.....	14
I. 3. 3. 8. Formation de de cétones α , β -insaturés en utilisant le chlorure ferrique anhydre ($FeCl_3$) comme catalyseur.....	15
I. 3. 4. Les propriétés biologiques.....	16
I. 3. 5. Activité antioxydant.....	16
I. 3. 6. Autres activités biologiques.....	18
I. 4. Exemples de chalcones biologiquement actives.....	18
I. 5. Conclusion.....	19
Référence bibliographique.....	21

Chapitre II : Pyrazoles et ses dérivées.

II. 1. Etude bibliographique portant sur les principales méthodes d'accès au noyau pyrazole.....	23
II. 2. Dérivés pyrazoliques.....	23
II. 3. Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole.....	25
II. 3. 1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés.....	25
II. 3. 2. A partir de 1,3 dicétone.....	26
II. 3. 3. A partir de cétone acétyléniques.....	28
II. 3. 4. A partir de cétones vinylique.....	30
II. 3. 5. A partir de cétones vinyliques possédant un groupement partant.....	33
II. 3. 6. A partir des énamino-dicétone.....	34
II. 3. 7. A partir des benzotriazolylénones.....	35
II. 3. 8. A partir des β -amino énonnes.....	35
II. 3. 9. A partir des chalcones.....	37
II. 3. 10. A partir des α -bromoénonnes.....	37
II. 4. Les cycloadditions 1,3-dipolaire.....	39
II. 4. 1. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des composés diazo.....	39
II. 4. 1. 1. Le diazométhane.....	39
II. 4. 1. 2. Les composés diazocarbonylés :.....	40
II. 4. 1. 3. Les composés diazosilylés	44
II. 4. 2. Les sydnones.....	45

II. 4. 3. Les nitrilimines.....	46
II. 5. Formation in situ d'hydrazones.....	51
II. 6. Conclusion.....	54
Reference bibliographique.....	56

Chapitre III : Synthèse et caractérisation des chalcones et pyrazoles.

III. 1. Introduction	58
III. 2. Synthèses des chalcones et dérivés	59
III. 2. 1. Mécanisme réactionnel des chalcones.....	59
III. 2. 2. Mode opératoire de chalcone	60
III. 2. 3. Résultats expérimentaux des chalcones.....	61
III. 2. 4. Résultats spectrales des chalcones.....	61
III. 3. Synthèse des dérivés de dibenzylacétone.....	67
III. 3. 1. Mécanisme réactionnel de dibenzylidène.....	67
III. 3. 2. Mode opératoire de dibenzylidène.....	68
III. 3. 3. Résultats expérimentaux des dibenzylidènes.....	68
III. 4. Synthèse des hétérocycles pyrazoliques.....	69
III. 4. 1. Mécanisme réactionnel des pyrazoles.....	69
III. 4. 2. Mode opératoire de pyrazole.....	70
III. 4. 3. Résultats expérimentaux des pyrazoles.....	71
III. 4. 4. Résultats spectrales des pyrazoles.....	72
III. 5. Discussion des résultats.....	83
III. 6. Conclusion.....	84
Référence bibliographique.....	86
Conclusion générale.....	87



Introduction Générale



Introduction Générale

Les composés organiques constituent une thématique de recherche en développement très importante si on se fie au nombre de publications sortant chaque année. En effet, les composés hétérocycliques comportant des hétéroatomes comme l'azote, soufre et l'oxygène sont également présents dans plusieurs structures douées d'activité biologique et pharmacologique très intéressante, on les retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides et même dans l'agrochimie et dans les composés destinés à la protection des métaux contre la corrosion. Par ailleurs, les travaux réalisés sur l'élaboration et l'étude des propriétés des hétérocycles de type pyrazoles, thiazoles, thiadiazole, oxadiazoles et autres ont donné jusque-là des résultats prometteurs. L'importance de ce domaine de recherche est liée au fait que ces composés peuvent se remplacer aux produits toxiques écologiquement inacceptables. Donc, c'est dans ce sens de la recherche que l'on peut situer notre travail à savoir, la synthèse et la caractérisation de nouveaux dérivés de chalcone et pyrazole qui peuvent être utilisés plus tard dans divers domaines, notamment comme composés biologiquement actifs ou même dans le domaine de l'inhibition de la corrosion des métaux.

Le présent travail porte sur l'étude de la réactivité des cétones α,β -insaturés 1,3-disubstitués par différents groupements phényles, en plus particulier les chalcones vis-à-vis un nucléophile dérivé de l'hydrazine (thiosemicarbazide). Cette étude nous a permis de mettre en évidence la synthèse des hétérocycles de type pyrazole via une cyclocondensation des chalcones jouant le rôle d'électrophile et le thiosemicarbazide comme entité nucléophile. Dans son ensemble notre travail, subdivisé en trois chapitres :

Chapitre I : *Chalcones et Dérivés*

Présente une approche bibliographique sur l'importance et les méthodes de synthèse des composés carbonyles α, β -insaturés, notamment les dérivés de chalcones.

Chapitre II : *Pyrazoles et Dérivés*

Ce chapitre est consacré à l'étude des hétérocycles de pyrazole et les différentes méthodes d'accès au motif pyrazolique en détaillant les procédures expérimentales permettant la préparation des pyrazoles avec des exemples typiques récemment réalisés.

Introduction générale

Chapitre III : Synthèse et caractérisation des chalcones et pyrazoles

Donne les résultats expérimentaux de la synthèse des dérivés de la chalcone et pyrazole. La stratégie de synthèse suivie ainsi que la caractérisation des différents composés ainsi que les discussions des résultats sont aussi rapportées dans ce chapitre.



PREMIER CHAPITRE

*Etudes bibliographiques sur les
chalcones et ses dérivées*



I. Chalcones et ses dérivés

I. 1. Introduction

Chalcones ou benzylideneacetophenone sont des constituants importants de sources naturelles. Ont été isolé d'abord à partir de réglisse chinoise [1]. Il dispose d'un système conjugué contient l'entité énone, qui a été reconnu comme la partie active principale dans les chalcones. À partir des plantes, la partie chalcone stable ne peut être isolée en raison de la présence de l'enzyme chalcone synthétase qui convertit immédiatement la flavanone en chalcone (**Fig. I. 1**).

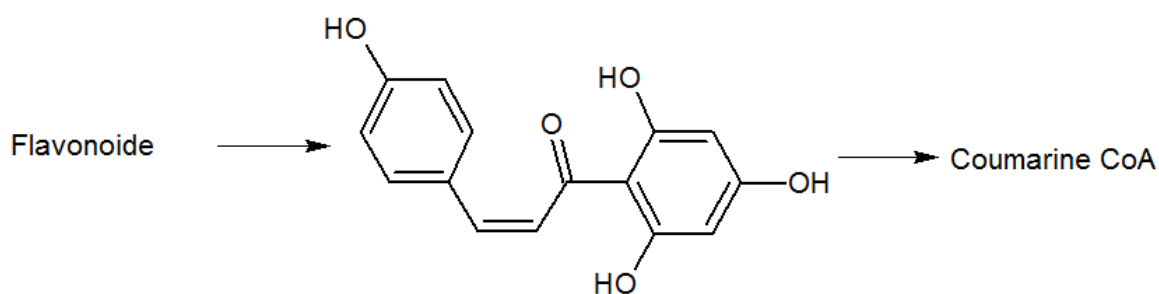


Figure. I. 1. Les modifications biochimiques de chalcones.

Chalcones et ses dérivés sont bien connus d'importants produits naturels en raison de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques très variée [2]. En effet, la majorité des chalcones synthétisés ont des activités inhibitrices contre *Mycobacterium tuberculosis*. Les études biologiques et pharmacologiques sur les dérivés chalcones ont montrées également que le noyau (a) contenant un groupe hydrophobe et le cycle (b) contenant des substituants de la liaison hydrogène sont meilleures pour l'activité antituberculeuse (**Fig. I. 2**) [3-6].

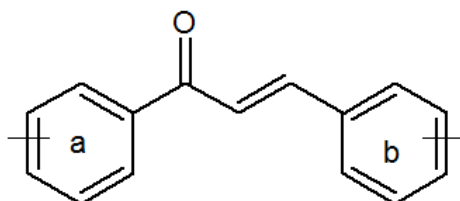


Figure. I. 2. Structure des dérivés de chalcone.

Chapitre I : chalcone et ses dérivées

La structure de base des chalcones comporte deux cycles benzéniques (**a** et **b**) et une entité α, β -insaturée. Le cycle (**a**) doit contenir un électron groupement déficit en électrons comme les groupes alkyles (éthyle, méthyle, ...) afin d'avoir une meilleure activité biologique. Le cycle (**b**) doit contenir des groupes riches en électrons hydrophobes ou électro attracteur comme des halogènes, nitro et le groupement cyano pour donner des activités intéressantes. Le système conjugué contenant la partie énone joue un rôle important pour l'activité mais des modifications marginales de cette partie ne peuvent pas affecter l'activité. La position para du cycle (**b**) est importante pour l'activité. La position ortho du cycle (**b**) améliore également l'activité, mais par rapport à la position para est faible. Les études QSAR effectuées sur des séries de chalcone ont prouvé tous ces faits. Les chalcones sont particulièrement présents dans le vin rouge, le thé, certains citrus, les pommes, l'acacia et le bois de réglisse [7].

I. 2. Définition

Les chalcones sont des énones aromatiques qui appartiennent à la famille des flavonoïdes, Elle est constituée d'une molécule de prop-2-èneal ou acroléine liée à chaque extrémité à un groupe phényle, qui peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères Cis **Z** et Trans **E** en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale., dont les stéréoisomères **E** sont les plus abondants, Les chalcones ont des propriétés biologiques importantes telles que les activités: antibactérienne, antifongique, antitumorale et anti-inflammatoire. De plus, elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes comme indiqué dans le schéma ci-dessus (**Fig. I. 3**).

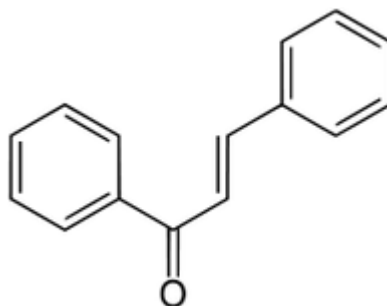


Figure. I. 3. Structure générale de la chalcone.

I. 3. Présentation détaillée des chalcones

I. 3. 1. Biosynthèse des chalcones

La biosynthèse des chalcones se fait principalement par condensation d'un triacétate (cycle **a**) et d'un acide cinnamique (4-coumaroyl CoA, cycle **b**), après addition de trois malonates et d'un cinnamoyl-CoA (**Schéma. I. 1**) [8].

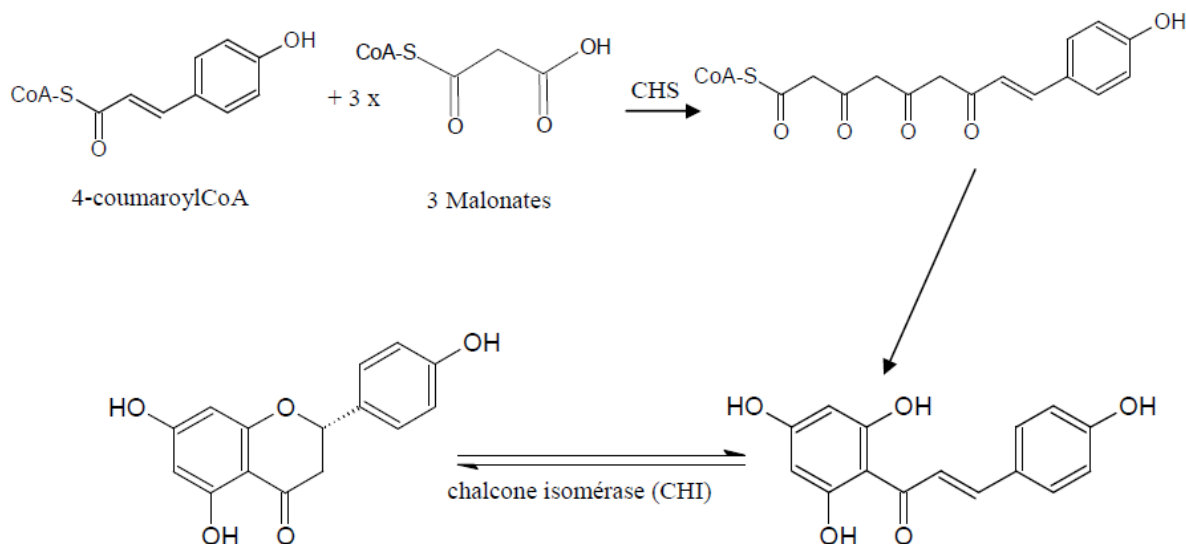


Schéma. I. 1. Formation du noyau chalcone, point de départ de la biosynthèse des flavonoïdes

Les chalcones peuvent se trouver dans le règne végétal sous forme glycosylées, substituées différemment sur les deux cycles (**a**) et (**b**). La chalcone la moins hydroxylée et la plus facile à synthétiser est la 2'-hydroxychalcone. Dans les fruits et légumes on retrouve les chalcones privées de la double liaison, les dihydrochalcones. La phlorétine est la dihydrochalcone la plus courante, elle est présente notamment dans les pommes.

Du fait de leur capacité à interagir avec les différentes enzymes et hormones végétales, les chalcones possèdent des propriétés intéressantes dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes, des fruits et des légumes. Certaines d'autre sont synthétisées par les plantes pour jouer le rôle de phytoalexine, un métabolite chargé de lutter contre les infections causées par des champignons ou par des bactéries.

I. 3. 2. Distribution et Localisation des chalcones

Ces dix dernières années, de nombreux travaux ont montré les effets bénéfiques sur la santé des flavonoïdes et plus particulièrement des chalcones [9]. **Tableau. I. 1** révèle la

Chapitre I : chalcone et ses dérivées

distribution des chalcones et de leurs dérivés (chalcones glycosilées et dihydrochalcones) dans le règne végétal.

Tableau. I. 1. Distribution des chalcones et leurs dérivés dans le règne végétal.

chalcones	sources	références
Isosalipurpurin (4,2',4',6'- tetrahydroxychalcone)	Pommes, citron	Tomas-Barberan, 2000
Retro-chalcone		
Pinostrobin chalcone	Propolis brazillien	Yong, 2002
2',4'dihydroxy-6'- méthoxydihydrochalcone	Fruit de la Cedrelopsis grevei (Madagascar)	Koorbanally, 2003
2'-hydroxy-4',6'- diméthoxychalcone		
2'-hydroxy-3, 4, 5,4',6'- pentaméthoxychalcone	Neoraputia (brézile)	Tomazela, 2000
2'-hydroxy-3, 4, 5,4',- tétraméthoxy-5',6'- (2'',4''-diméthylpyrano) chalcone		
Naringénine-chalcone	Tomates	Le gall, 2003 Arabbi, 2004
Phloridzine	Différentes variétés de pommes et de poires	Vrhovsek, 2004 Chinnici, 2004
3-hydroxyphloridzine		
phlorétine-xyloglucoside		
2',4'-dihydrox-3'-(2,6- dihydroxybenzyl)- 6'méthoxychalcone	Desmos chinoise (plante médicinale)	Rahman, 2003

2',4'-dihydroxydihydrochalcone	Muntingia calabura (Pérou)	Bao-Ning, 2003
2'-hydroxy-4,5,4',5',6'-pentaméthoxychalcone	Citron	Barua, 1978
2',4'-dihydroxy-5',6'-diméthoxychalcone	Uvaria dulcis	Chantrapromma, 2000
2',4'-dihydroxy-5',6'-diméthoxydihydrochalcone		
2',4'-dihydroxychalcone 2',4'-dihydroxy-3'-méthoxychalcone	Zuccagnia punctata	Svetaz, 2004 De la rocha, 2003
3',5'-dihydroxy-2',4',6'-triméthoxydihydroxychalcone	Lindera Lucida	Leong, 1998
2'-O-(6''-O acetyl glucopyranosyl)-4,4',6'-Trihydroxyd hydrochalcone	Loiseleuria procumbens	Cuendet, 2000
2',3,4',6'-tetrahydroxy-4-méthoxy-3',5-di-(3,3-diméthylallyl)-dihydrochalcone	Fruit demetrodorea nigra	Adolfo, 1995
Phlorétine 4,2',4'-trihydroxychalcone	Pommes, citron	Versari, 1997

I. 3. 3. Synthèse organique des chalcones

I. 3. 3. 1. Réaction de Claisen-Schmidt

La 2'-hydroxychalcone occupe une place centrale dans la biogenèse mais également dans la synthèse des différents flavonoïdes. La condensation de *Claisen-Schmidt* entre la 2-hydroxyacétophénone (cétone) et le benzaldéhyde (aldéhyde) en milieu alcalin est la réaction la plus ancienne la plus simple et la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des chalcones (**schéma. I. 2**) [10]. La réaction est effectuée en milieu alcoolique (méthanol ou éthanol) à température ambiante pendant 24 à 48 heures ou à reflux pendant 1 à 2 heures, en présence de potasse ou de soude. Les rendements de la réaction obtenus sont relativement acceptables et dépendent des conditions expérimentales utilisées, la formation de produits

Chapitre I : chalcone et ses dérivées

secondaires n'est pas exclue. La condensation entre l'acétophénone et le benzaldéhyde dans un rapport 1/1 aboutit à la formation de la chalcone, alors que dans un rapport 2/1, la formation de la chalcone est défavorisée au profit de la formation du benzylidènediacétophénone [11].

D'autres produits secondaires ont été observés, notamment suite à la réaction de *Cannizzaro* qui peut être favorisée par une forte concentration d'alcali (catalyseurs basiques). Cette réaction peut être limitée par l'emploi d'un excès de benzaldéhyde.

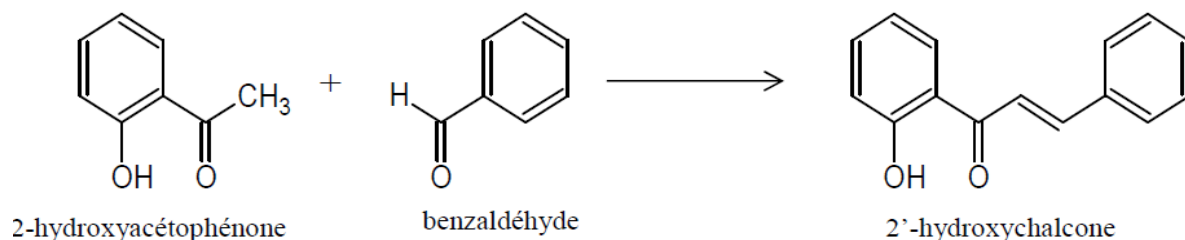


Schéma. I. 2. Réaction de synthèse des chalcones selon la condensation de Claisen-Schmidt.

Plusieurs réactifs de condensation et conditions expérimentales ont été évalués dans la réaction de *Claisen-Schmidt* :

- ✓ La réaction est réalisable en présence de chlorure de triéthyle benzyle ammonium (TEBA) comme catalyseur dans des conditions homogènes (NaOH / H₂O / C₂H₅OH / TEBA) pendant 24h à 30°C),
- ✓ Une catalyse par l'hydroxyde de baryum partiellement déshydraté, permet d'obtenir des rendements intéressants [12].

Plusieurs autres réactifs ont été utilisés comme catalyseurs, on peut citer le méthoxy ou l'éthoxyde de sodium, le borax, le chlorure d'aluminium, le trifluorure de bore ou encore l'acide fluorhydrique [11].

Il existe d'autres voies de synthèse des chalcones autres que la condensation de *Claisen-Schmidt* :

✓ Méthode 1 : C'est une méthode qui consiste à faire interagir les éthers phénoliques **A** (particulièrement ceux contenant un substituant en *para* du groupement alkoxy) avec le chlorure de cinnamoyle **B** en présence de chlorure d'aluminium (**schéma. I. 3**). Ceci permet de synthétiser la 2'-méthoxy-5'-méthylchalcone **C**. Il est à noter toutefois qu'un excès de chlorure d'aluminium entraîne une diméthylation et mène à la 2'-hydroxy-5'-méthylchalcone.

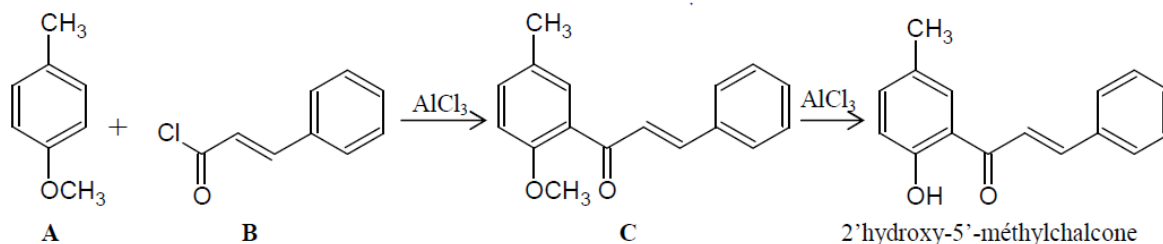


Schéma. I. 3. Réaction de synthèse des chalcones à partir d'éthers phénoliques et le chlorure de cinnamoyle.

✓ Méthode 2 : On peut synthétiser les polyhydroxychalcones selon la réaction de **Behn** qui consiste à mettre en réaction les polyhydroxyphénols (**D**) avec le chlorure de cinnamoyle (**E**) en présence du nitrobenzène et de chlorure d'aluminium (**schéma. I. 4**). La 2',4'-dihydroxychalcone peut ainsi être obtenue.

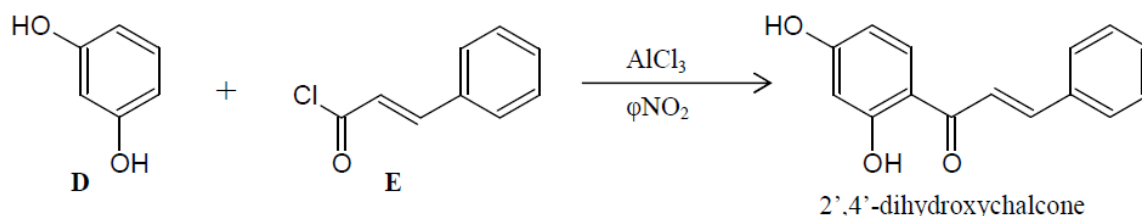


Schéma. I. 4. Réaction de synthèse 2',4'-dihydroxychalcone à partir du résorcinol et le chlorure de cinnamoyle.

✓ Méthode 3: la 2',4'-dihydroxychalcone peut être obtenue par condensation entre le résorcinol et l'acide cinnamique (au lieu de cinnamoyle) en présence de l'acide fluorhydrique. Par contre, la réaction entre le phloroglucinol (**F**) et le cinnamoyle (**G**) aboutit à la formation de la 2',4',6'-trihydroxychalcone qui se cyclise pour donner la formation 5,7-dihydroxyflavanone (**schéma. I. 5**).

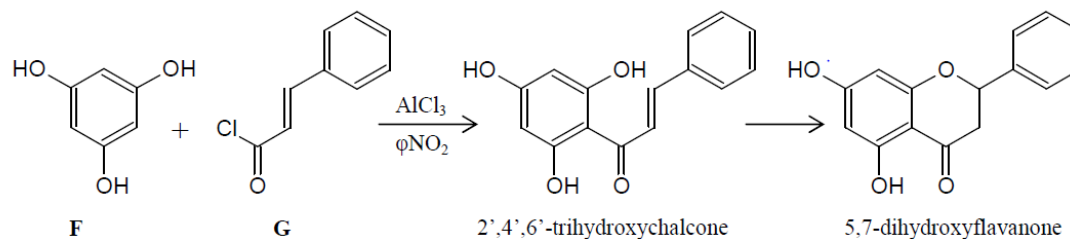


Schéma. I. 5. Réaction de formation de la 2',4',6'-trihydroxychalcone à partir du phloroglucinol et le chlorure de cinnamoyle.

Chapitre I : chalcone et ses dérivées

✓ Méthode 4 : Cette méthode de synthèse des chalcones consiste en l'ouverture de l'hétérocycle central de la flavanone. En effet, l'interconversion entre ces deux classes, au moyen d'acides ou de bases, est relativement facile. Il existe en fait un équilibre chimique entre une flavanone et la 2'-hydroxychalcone correspondante. Cet équilibre dépend de nombreux facteurs tels que le pH, la température, le solvant utilisé ou encore le motif de substitution. Ainsi en règle générale, en milieu alcalin, les flavanones se réarrangent en 2'-hydroxychalcones.

✓ **Exemple de quelques chalcones préparés par condensation de Claisen-Schmidt**

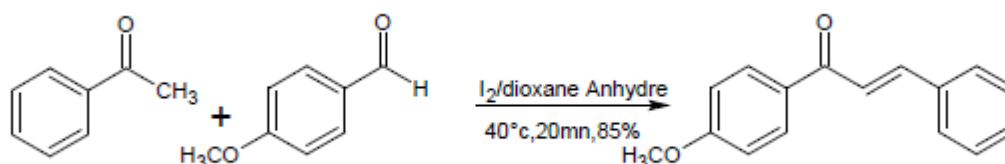


Schéma. I. 6. Synthèse de chalcone catalysée par l'iode.

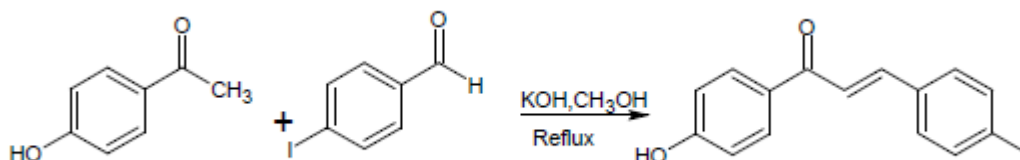


Schéma. I. 7. Formation de chalcone catalysée par une base (KOH).

Il a été signalé dans la bibliographie que les chalcones peuvent se transformer en flavanones, en milieu acide [13]. Suivant le schéma réactionnel suivant :

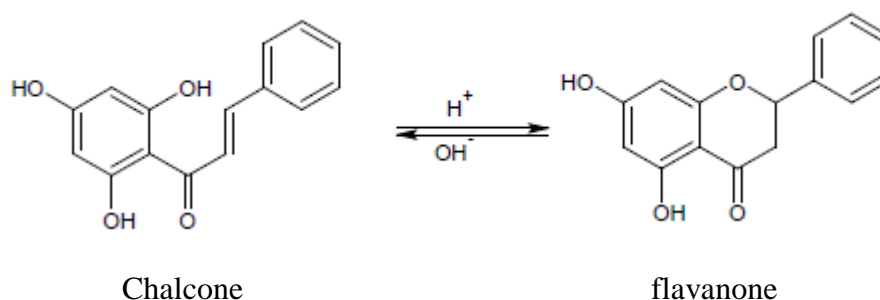
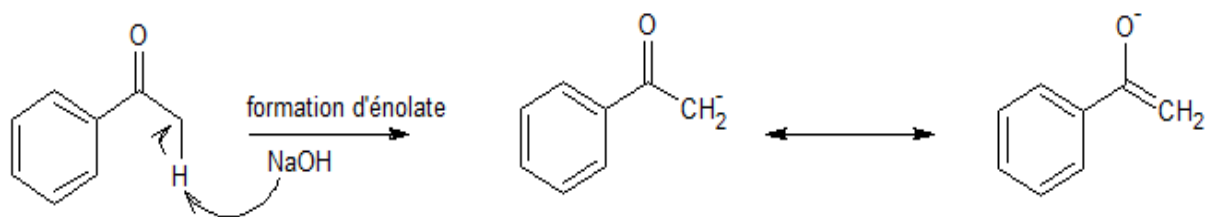


Schéma. I. 8. Equilibre chimique entre chalcone et flavanone.

✓ Mécanisme de la réaction de *Claisen-Schmidt*

1- Formation d'éthanoate en présence de la base NaOH



2- Aldolisation et crotonisation

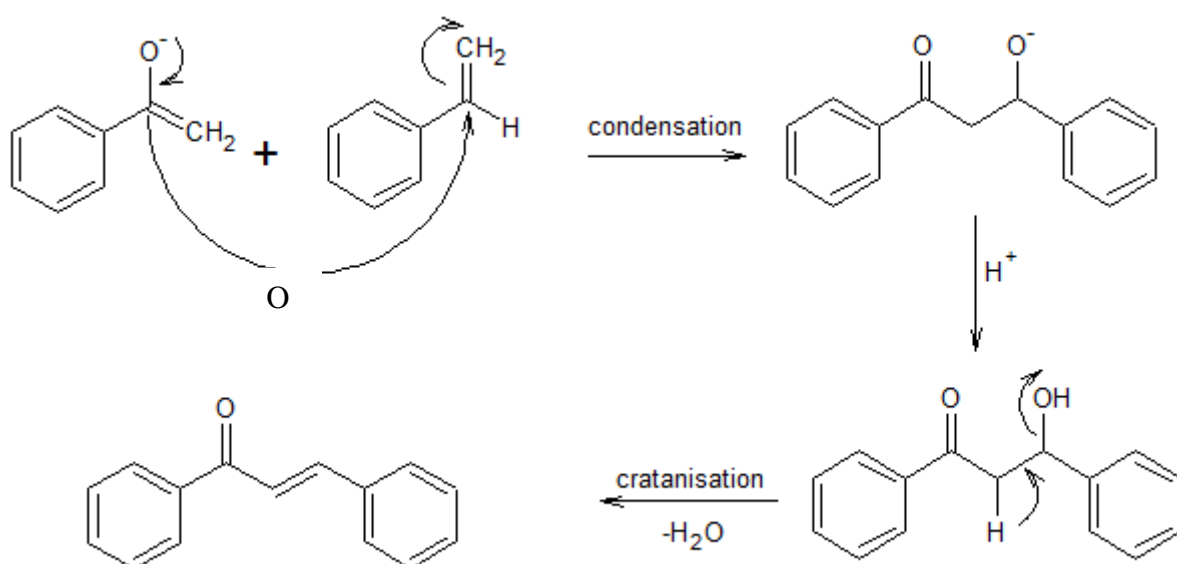


Schéma. II. 9. Mécanisme réactionnel formation de chalcone.

I. 3. 3. 2. Réaction de Suzuki

La réaction de *Suzuki* consiste à faire réagir l'acide phénylboronique **1** avec le chlorure cinnamoylé **2** pour donner la chalcone **3** (Schéma. I. 10) [14]. Les rendements des chalcones obtenus en utilisant cette méthode ont été faibles.

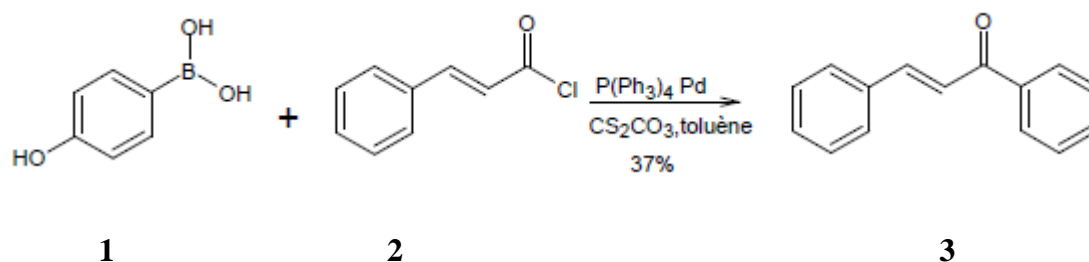


Schéma. I. 10. Formation d'une chalcone par réaction de *Suzuki*.

I. 3. 3. 3. Réaction de Sonogashira

La réaction de *Sonogashira* est basée sur la migration d'hydrure in situ. Dans cette réaction, le 1-iodo 4-nitrobenzène **4** a réagi avec l'alcool propargylique **5** en présence d'une quantité catalytique de $[\text{PdCl}(\text{PPh}_3)_2]$ et CuI pour donner le chalcone **6** (Schéma. I. 11) [15].

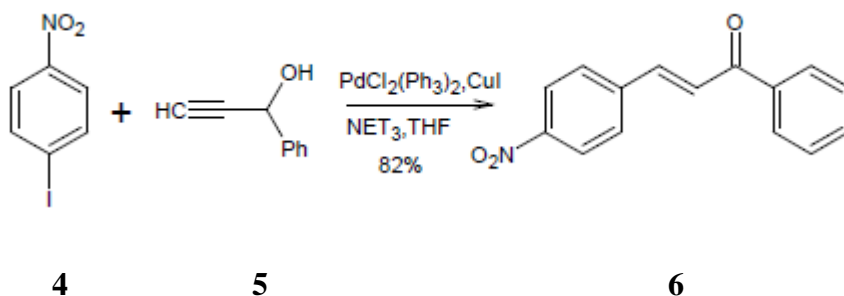


Schéma. I. 11. Formation d'une chalcone via une réaction de *Sonogashira*.

I. 3. 3. 4. Réaction de Wittig-Horner

La réaction de *Wittig-Horner* à faire réagir l'acétophénone **7** avec le phosphonate **8** pour former la chalcone **9**. Le rendement de cette réaction a été faible, ceci montre bien que la réaction de *Wittig* ne donne pas un bon résultat avec des cétones (Schéma. I. 12) [16].

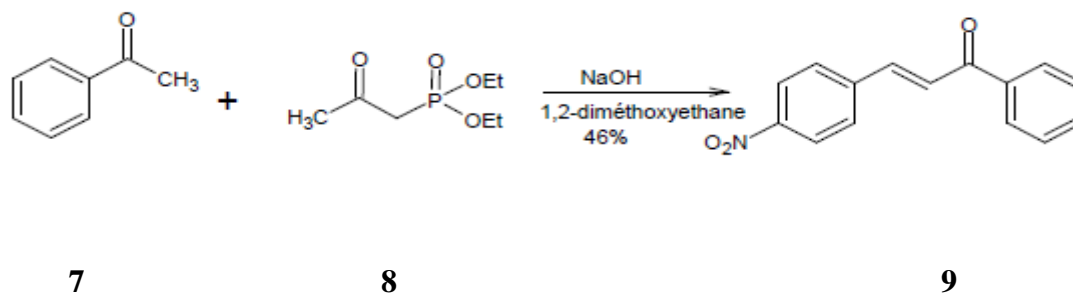


Schéma. I. 12. Formation d'une chalcone par réaction de *Wittig*.

I. 3. 3. 5. Formation de composés α , β -insaturés en utilisant le mésylate comme groupement partant

L'activation de l'alcool **10** par mésylation **11** constitue une méthode pour la préparation des cétones α , β -insaturés et afin de favoriser des additions nucléophiles conjuguées. En effet, cette méthode est avérée inefficace puisque le mésylate **11** est instable et peut être dégradé rapidement en ester α , β -insaturé **12**. Par ailleurs, plusieurs nucléophiles peuvent être utilisés comme l'indole mais l'ester α , β -insaturé a été toujours obtenu comme produit majoritaire. Ceci n'a permis pas la formation des cétones α , β -insaturés **13** qu'avec un rendement faible (Schéma. I. 13).

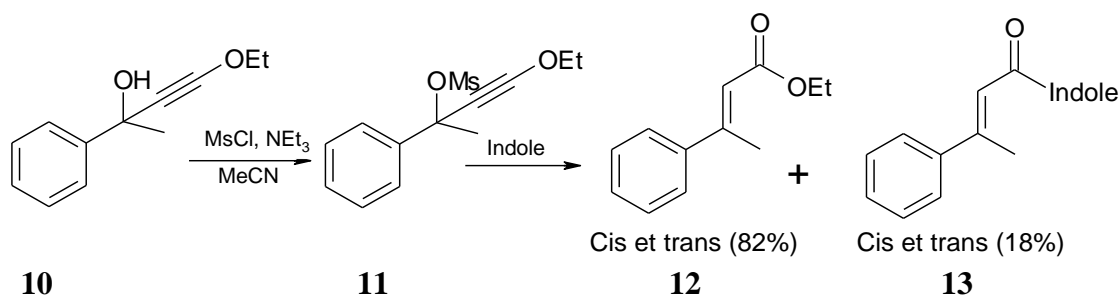


Schéma. I. 13. Formation des cétones α , β -insaturés via une mésylation d'alcool propargylique

I. 3. 3. 6. Formation de composé α , β -insaturés en utilisant le APTS comme catalyseur

L'utilisation de l'acide para-toluènesulfonique (APTS) en tant que catalyseur acide et l'indole comme nucléophile a donné un rendement de (38%) supérieure à celui obtenu via mésylation (18%). Il est à noter que l'alcool propargylique de départ a complètement réagi et les produits majoritaires étant les esters α , β -insaturés **14** et **15** (Schéma. I.14).

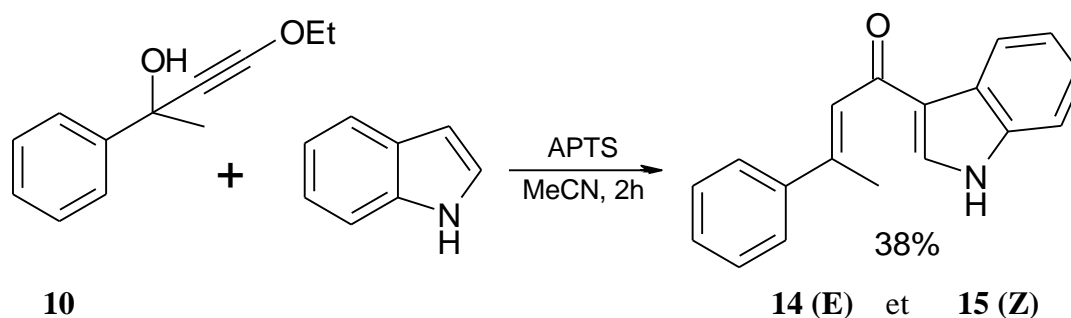


Schéma. I. 14. Formation des cétones α , β -insaturés en utilisant le APTS comme catalyseur.

I. 3. 3. 7. Formation de cétones α , β -insaturés en utilisant le P_2O_5 comme catalyseur

Les résultats obtenus avec APTS étaient encourageants mais le rendement demeure décevant. Il devenait clair qu'on aurait avantage à piéger l'eau produite à partir de l'alcool propargylique et ainsi éviter la formation de l'ester α , β -insaturés. De cette manière nous pouvons optimiser la formation des cétones α , β -insaturés, le P_2O_5 a été utilisé comme catalyseur acide. On sait que l'anhydride phosphorique peut jouer son rôle comme acide ainsi que le rôle de desséchant. En effet, il réagit instantanément avec les molécules d'eau en formant l'acide phosphorique (H_3PO_4) [17]. L'utilisation de l'indole comme entité nucléophile et le P_2O_5 comme catalyseur acide a donné un rendement de 40% des cétones **16** et **17** à partir de l'alcool propargylique à base d'acétophénone (**Schéma. I. 15**).

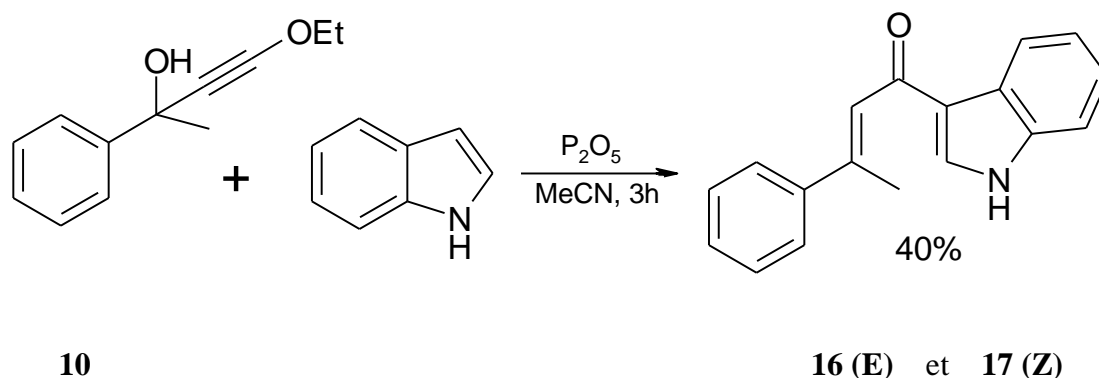


Schéma. I. 15. Formation des cétones α , β -insaturés en utilisant le P_2O_5 comme catalyseur

I. 3. 3. 8. Formation de de cétones α, β -insaturés en utilisant le chlorure ferrique anhydre (FeCl_3) comme catalyseur

L'alcool propargylique **10** peut être activé avec d'autres catalyseurs acides et la liste de ceux-ci pourrait être longue. À titre d'exemple, certains groupes de recherche ont utilisé le chlorure ferrique comme acide de Lewis pour activer l'alcool propargylique **10** et ainsi favoriser une substitution nucléophile directe avec le chlorure ferrique et donner le composé **18** (Schéma. I. 16) [18].

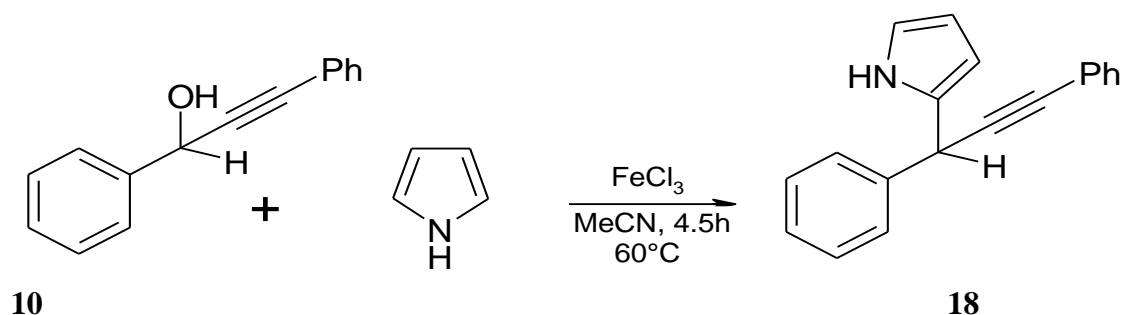


Schéma. I. 16. Substitution nucléophile directe avec le chlorure ferrique comme catalyseur.

En s'appuyant sur le résultat indiqué ci-dessus, le chlorure ferrique a été utilisé avec la même quantité (0,05 équivalent) pour favoriser la substitution nucléophile conjuguée en utilisant toujours l'indole comme entité nucléophile. L'activation assez douce de l'alcool propargylique avec (FeCl_3) a donné 72% comme rendement du produit final ce qui constitue une nette amélioration, comparé avec l'activation par P_2O_5 et APTS (38% et 40%) (Schéma. I. 17).

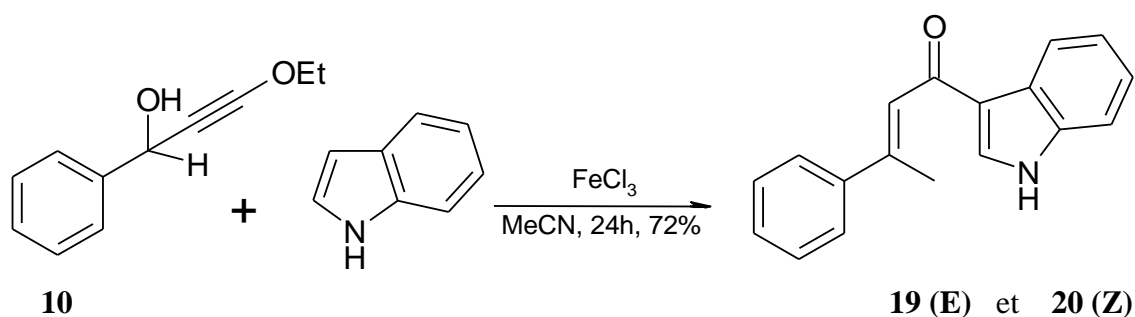


Schéma. I. 17. Substitution conjuguée avec l'indole comme nucléophile et le chlorure ferrique comme catalyseur.

I. 3. 4. Les propriétés biologiques

La présence de la double liaison et du groupe carbonyle dans les chalcones leur confère plusieurs activités biologiques. Parmi ces activités on peut citer les activités antibiotique, anti-fongique, anti-inflammatoire [19]. Ces propriétés dépendent du nombre et de la position des groupements hydroxyles greffés sur les deux cycles aromatiques, de la présence ou non du double liaison ainsi que des groupements fixés sur la chaîne aliphatique.

I. 3. 5. Activité antioxydant

Les mécanismes de l'action d'un antioxydant peuvent comprendre [20] :

- ✓ Le piégeage direct des espèces réactives oxygénées (ROS).
- ✓ L'inhibition des enzymes et la chélation des traces métalliques responsables de la production de ROS.
- ✓ La protection des systèmes de défense antioxydants.

La xanthine-oxydase est considérée comme une source biologique importante de radicaux libres. Elle catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine en acide urique, produisant ainsi des radicaux superoxydes. La 3, 3', 4, 4'-tetrahydroxychalcone a été testée dès les années 50 par des chercheurs sur des rats [21], et a révélé une bonne activité inhibitrice de la xanthine oxydase. Des tests in vivo, sur des rats, de la naringénine-chalcone, l'hesperidine-chalcone et la phoridzine ont démontré les mêmes activités inhibitrices de la xanthine oxydase [21]. L'inhibition de ces molécules dépend de la position et du nombre des groupements hydroxyles greffés sur les deux cycles aromatiques.

Il a été montré que l'activité antioxydant des flavonoïdes est due principalement aux groupements OH greffés sur les cycles aromatiques. **Schéma. I. 17** donne un aperçu général du rôle des différents groupes fonctionnels présents dans les chalcones dans l'activité antioxydante, sur la base des concentrations nécessaires pour inhiber 50% (CI₅₀) de radicaux peroxy-nitrites (PON) et de la peroxydation lipidique (LPO). Les résultats montrent que le groupe phénol ne présentant qu'un seul groupe OH, est un faible antioxydant. Plus on augmente le nombre de groupements OH, plus l'activité antioxydante augmente : phloroglucinol > résorcinol > phénol. Elle est encore plus importante en présence du groupe carbonyle (2, 4, 6-trihydroxyacétophénone).

La phlorétine (une dihydrochalcone) présente une forte activité antioxydante, et inhibe la peroxydation lipidique (**Schéma. I. 17**). La forte activité de la 2, 6-dihydroxyacétophénone est due à la stabilisation de son radical par tautomérie. La CI₅₀ de la phlorétine est de 3, 1 µM pour l'inhibition du PON et 24 µM pour l'inhibition de la LPO (**Schéma. I. 18**). Le

Chapitre I : chalcone et ses dérivées

remplacement de deux groupes OH par le glucose dans la phloridzine diminue les activités antioxydantes par rapport à la phlorétine. Les groupes hydroxyles du sucre n'ont aucun rôle dans l'activité antioxydante de la phloridzine, la CI_{50} du glucose étant de plus de 1000 μM [22].

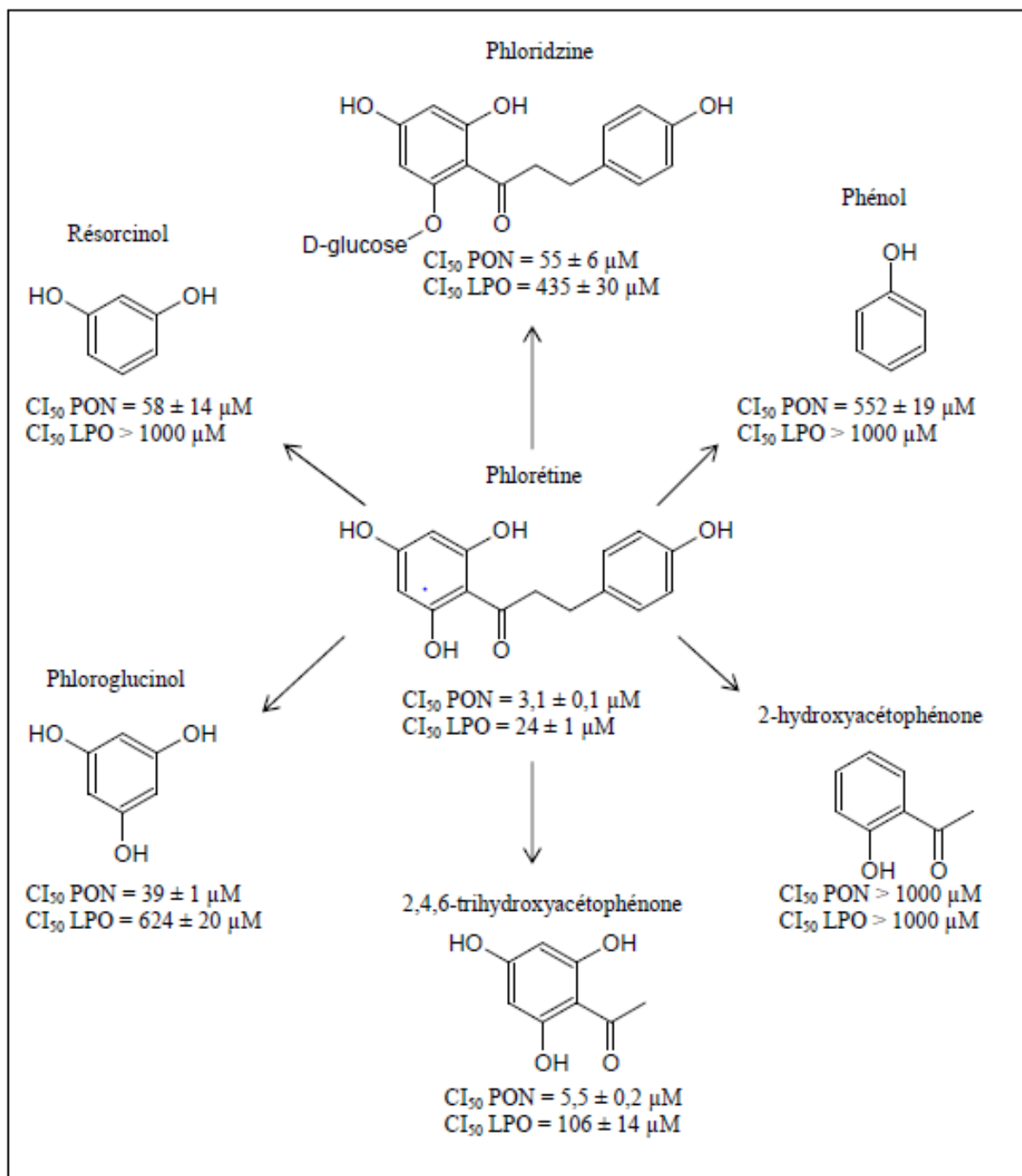


Schéma. I. 18. Comparaison de l'activité antioxydante des dihydrochalcones (phlorétine et phloridzine) et de quelques phénols. L'activité est exprimée par la concentration nécessaire pour inhiber 50% du peroxy-nitrite (PON) et la peroxydation lipidique (LPO) [22].

I. 3. 6. Autres activités biologiques

L'activité antibiotique des chalcones est associée à la présence de la double liaison, l'amélioration de l'activité antibiotique dépend de la substitution de la double liaison. Des tests *in vitro* ont montré que les chalcones présentent une activité antibiotique importante ainsi que les furanes analogues des chalcones [23].

L'activité antibactérienne des chalcones est reliée à la présence à la fois de la double liaison et de la fonction carbonyle [24]. Des tests *in vivo* ont montré que la 3'-nitro-4'-hydroxy-2-méthoxychalcone possède une action antibactérienne élevée. Les chalcones substituées par des halogènes (chlore, brome, iode et fluor) sur les cycles aromatiques ont également des activités antibactériennes intéressantes [25].

Plusieurs chalcones (2'-hydroxychalcone, 2',4'-dihydroxychalcone et 2-hydroxy-2'-carboxychalcone) possèdent une activité antifongique importante [26].

Ces molécules sont également reconnues comme des agents médicaux précieux pour les maladies cardio-vasculaires et le dysfonctionnement endocrinien [25]; l'hésperidine méthylcarboxychalcone exerce une action thérapeutique dans le traitement des maladies chroniques de l'œil et des reins, en incluant des maladies rhumatoïdes et l'arthrose.

Des tests sur des rats ont montré que l'hésperidine-méthylchalcone, incorporée dans l'alimentation (0,2%), a un effet inhibiteur des caries dentaires [27]. On peut également noter que certaines chalcones sont utilisées dans les produits insecticides, en repoussant certains insectes par leur goût désagréable, jouant ainsi un rôle dans la protection des plantes [25]. Des dérivés des chalcones (4-aminochalcone) sont utilisés en anesthésie [28].

Les chalcones sont très utilisées sous forme d'extraits de plantes médicinales dans les pays d'Afrique et d'Asie contre la malaria [29]. Elles possèdent des activités anti-inflammatoires [30] et antioxydantes [31].

I. 4. Exemples de chalcones biologiquement actives :

Les chalcones peuvent se distinguer en deux types, les chalcones naturelles et celles synthétiques. A titre d'exemple, les chalcones **21** et **22** naturelles possédant une activité antioxydante ont été isolées de la plante *Glycyrrhiza inflata* (**Fig. I. 4**) [32].

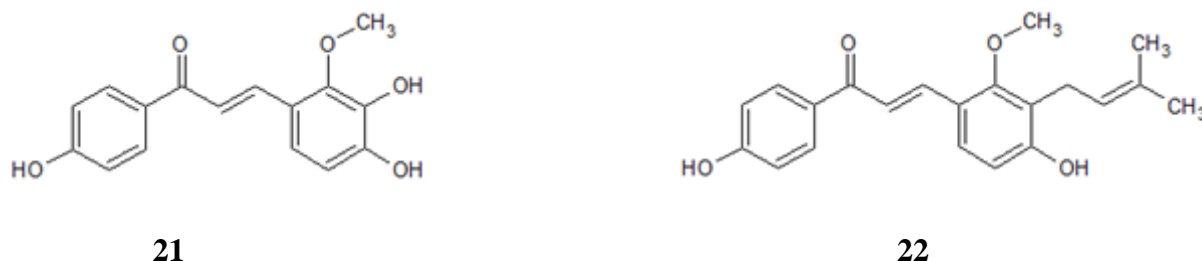


Figure. I. 4. Différentes chalcones antioxydante isolées à partir de *Glycyrrhiza inflata*.

Depuis peu, des chalcones naturelles possédant des activités antiémétiques ont été isolées à partir des graines de l'*Alpinia katsumadai* [33]. Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on trouve le 2',5'-dihydroxychalcone **23** qui possède une activité antiinflammatoire [34-36], le 2',6'-dihydroxy-4'-méthylchalcone **24** qui possède une activité antileishmanienne et le 2-acétylpyridinechalcone **25** qui possède une activité antimicrobienne [37-38] (Fig. I. 5).

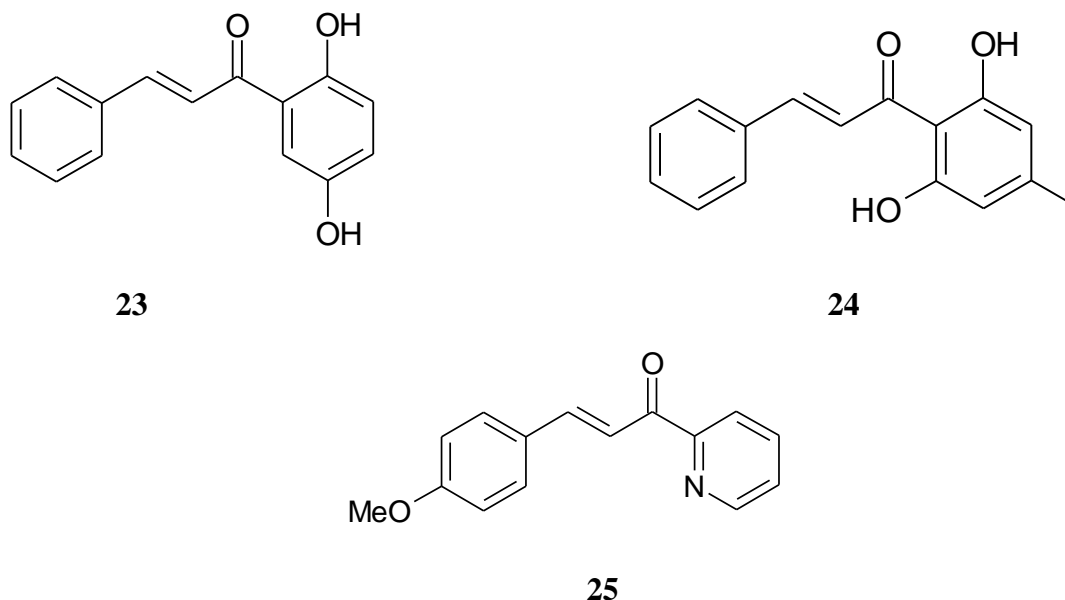


Figure. I. 5. Structures de chalcones synthétiques biologiquement actives

Il est à noter que plusieurs chalcones et synthétiques ont démontré des activités anticorrosion de l'acier en milieu acide.

I. 5. Conclusion

Au cours de ces dernières années les chalcones constituent un champ de recherche très vaste, en raison de leurs propriétés variées. La synthèse organique des chalcones présente un défi pour les chimistes, notamment pour les organiciens, qui sont mis en évidence de nombreuses méthodes d'accès aux chalcones, parmi ces méthodes on trouve la réaction de *Claisen-Schmidt* qui constitue une méthode plus simple et plus facile à manipuler, donc pour cette raison nous avons préparés quelques chalcones en se basant sur la condensation de *Claisen-Schmidt*. Les dérivés de la chalcone obtenus par ce procédé avec des rendements comparables que ceux trouvés dans la littérature sont utilisés dans la suite de ce travail pour accéder aux dérivés de pyrazoles.

Référence

- [1] Glycyrrhiza d'inflata, Yerra et al. (2004).
- [2] Yuh-Heei et al. (2002).
- [3] Yuh-Heei et al. (2002), Vishnu al. (2000). Sylvie al. (1998), Rezk, (2002), Inamori, (1991), Lespagnol, (1971), Belofsky, (2004).
- [4] Sylvie et al. (1998, Vibhute et Baseer, (2003) , Anjaneyulu et Murthy, (1994), Fabiane, al. (2003).
- [5] Fabio et al. (1998).
- [6] Yerra et al. (2004).
- [7] Chinnici, (2004), Versari, (1997), Harborne, (1994).
- [8] Guignard, (2000), Moore, (2002), Eckermann, (2003).
- [9] Bronner, (1995), Hollman, (1996), Crozier, (1997).
- [10]Dhar, (1981), Rani, 1986, Babber, (1987).
- [11]Dhar, (1959).
- [12]Alcantara, (1987), Santhyanarayana, (1988).
- [13]Geisman, (1962), Harborne (1975).
- [14]Eddarir, S, Cotelle, N, Bakkour, Y, Ronaldo, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5359.
- [15]Braun, R. U. Ansorge, M, Müller, T. J. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12,9081.
- [16]Wadsworth, William, S. *Organic Reactions***1977**, 25,214.
- [17]Wiberg, E, Wiberg, N.Inorganic chemistry, *Academie Press*, **2001**, Page: 719.
- [18]F. Gosselin, P.D. O'Shea, R.A. Webster, R.A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett*, **2006**, 3267.
- [19]Svetaz, (2004), Pappano, (1985), Tsuchiya, (1994),Iwata, (1997).
- [20]Halliwell, (1994).
- [21]Beiler, (1952).
- [22]Rezk, (2002).
- [23]Lespagnol, (1971), Belofsky, (2004).
- [24]Inamori, (1991).
- [25]Dahr, (1981).
- [26]Boeck, (2005), Zhengxiang, (2004).
- [27]Liming, (2004).
- [28]Hosni, (1975).
- [29]Dominguez, (2005), Liu, (2004).

- [30] Viana, (2003).
- [31] Yoshimasa, (2003).
- [32] Haraguchi, H, Ishikawa, H, Mizutani, K, Tamura, Y, Kinoshita, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 339.
- [33] Hua, Z. S, Luo, J. G, Wang, X. B, Wang, J. S, Kong, L. *Bioorg, Med. Chem. Lett*, **2009**, *19*, 2728.
- [34] Wu, X, Wilairat, P. Go. M, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *12*, 2299.
- [35] Kumar, S. K, Hager, E. Pettit, c. Gurulingappa, H, Davidson, N. E. Khan, S. R.1. *Med. Chem.* **2003**, *46*, 2813.
- [36] Hsieh, H, Lee, T, Wang, J. Lin, C. *Phm'm. Res.* **1998**, *15*, 39.
- [37] Boeck, P, Bandeira Falcao, C.A, Leal, P.C, Yunes, RA, Filho, V.C, Torres Santos, E.C, Rossi-BergmalID, B. *Bioorg. Mecl. Chem.* **2006**, *14*, 1538.
- [38] Rajendra Prasad, Y, Praveen Kumar, P, Ravi Kumar, P. Srinivasa Rao, A E.-1. *Chem.* **2008**, *5*, 144.



DEUXIEME CHAPITRE

*Etudes bibliographiques sur les
pyrazoles et ses dérivées*



II. Pyrazoles et Dérivés

II. 1. Etude bibliographique portant sur les principales méthodes d'accès au noyau pyrazole

Le noyau pyrazole ou 1,2-diazole est un isomère structural de l'imidazole [1]. Le nom pyrazole provient du noyau pyrrole auquel on a ajouté un atome d'azote (azole) (Fig. II. 1). Les deux atomes d'azote possèdent des propriétés différentes ; l'un se comportant comme celui de la pyridine peut subir une protonation en milieu acide ou de réaction avec des électrophiles, le deuxième atome d'azote possède la propriété de l'azote du pyrrole, le doublet participant au système conjugué du cycle. En nomenclature systématique, les pyrazole appartiennent à la famille de 1,2-diazole. Le pyrazole est un hétérocycle aromatique plan π -exédentaire. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position 4 et les attaques en position 3 et 5.

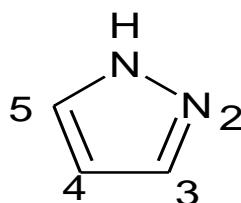


Figure. II. 1. Structure moléculaire du pyrazole.

Les pyrazoles diversement substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatique possèdent de nombreuses activités biologiques, ce qui les rend particulièrement intéressants. Les différentes voies d'accès au noyau pyrazole ont subi de nombreuses modifications depuis les premières synthèses décrites par *Knorr*, *Pechmann* et *Huisgen* [2-4].

II. 2. Dérivés pyrazolyque

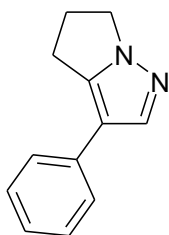
Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs (Fig. II. 3) [5]. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le trouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides [6]. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante *withaniasomnifera*

(**Figure. III. 2**) utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésique antidépresseurs) [7].

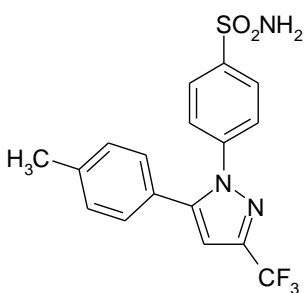


Figure. III. 2. La plante de withaniasomnifera.

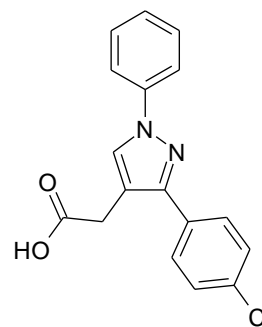
Quelque exemple de dérivée pyrazole



Withasomnine



Celecoxibe anti-inflammatoir



Lonazolac anti-inflammatoir

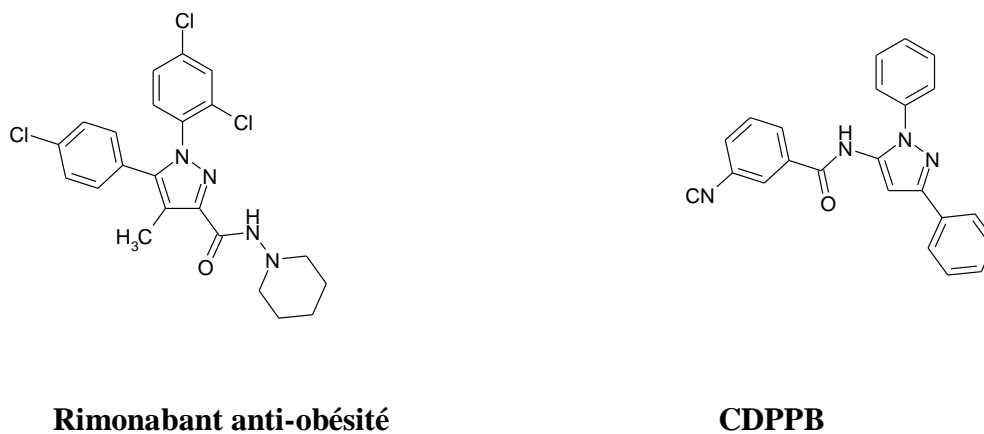


Figure. II. 3. Dérivés pyrazoliques.

II. 3. Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

II. 3. 1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés

La méthode la plus utilisée pour obtenir les pyrazoles substitués consiste en une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine ou thiosemicarbazide appropriés jouant le rôle du nucléophile bidenté et une unité carbonée présentant deux carbones électrophiles en position 1et 3 comme un dérivé 1,3-dicarbonylé **A** ou une cétone α, β -insaturée **B, C** et **D** (Schéma. II. 1).

Lors de l'utilisation de substrats électrophiles non symétrique $R1 \neq R2$, un mélange de deux région isomères **E** et **F** est souvent obtenu si $R3 \neq H$, lorsque $R3 = H$ un réarrangement prototropique rend le pyrazole **E** équivalent à **F**.

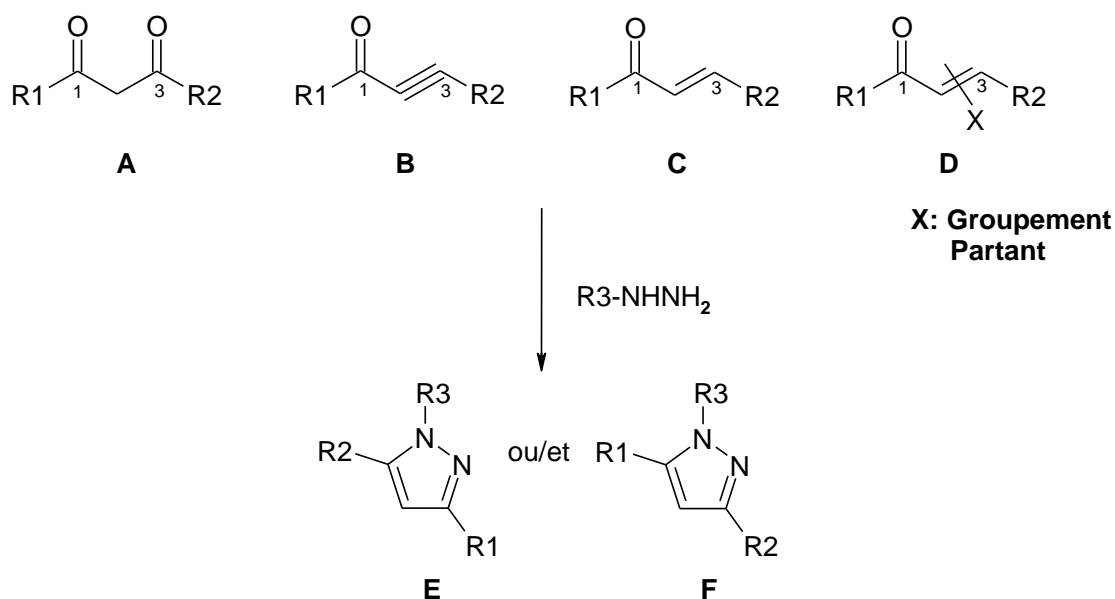


Schéma. II. 1. Condensation des dérivés hydrazine avec des systèmes conjugués carbonylés.

II. 3. 2. A partir de 1,3 dicétone

La cyclocondensation des composés 1,3-dicarbonyles avec les dérivés de l'hydrazine est une approche simple et rapide pour obtenir des pyrazoles poly substitués. Cette méthode développée par *Knorr* à la fin du 19^{ème} siècle aboutit généralement en présence des substrats 1,3-dicarbonyles non symétriques à la formation de deux régioisomères difficilement séparables (**Schéma. II. 2**) [8].

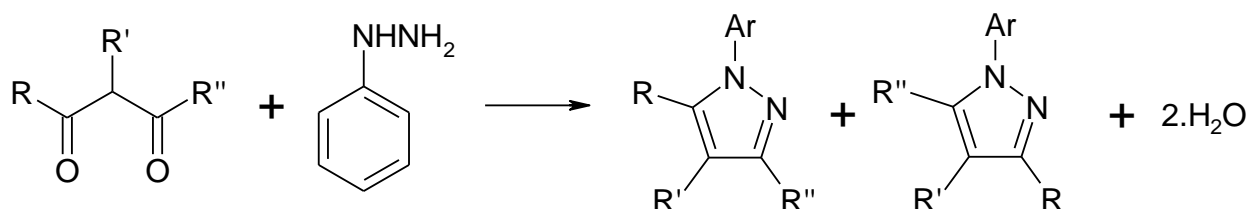


Schéma. II. 2. Cyclocondensation des composés 1,3-dicarbonyles avec les dérivés de l'hydrazine.

Le mécanisme de la réaction passe d'abord par la formation d'une imine suivie d'une cyclisation intramoléculaire déshydratante pour former le pyrazole (**Schéma. II. 3**).

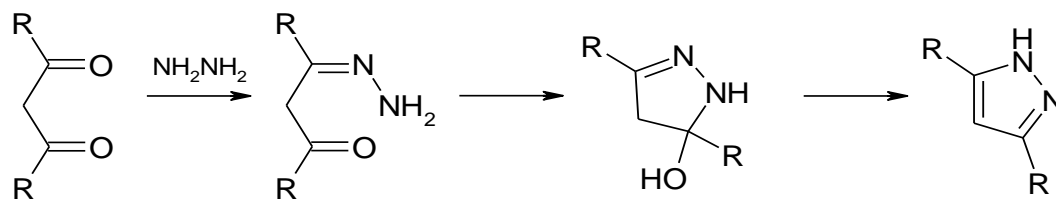
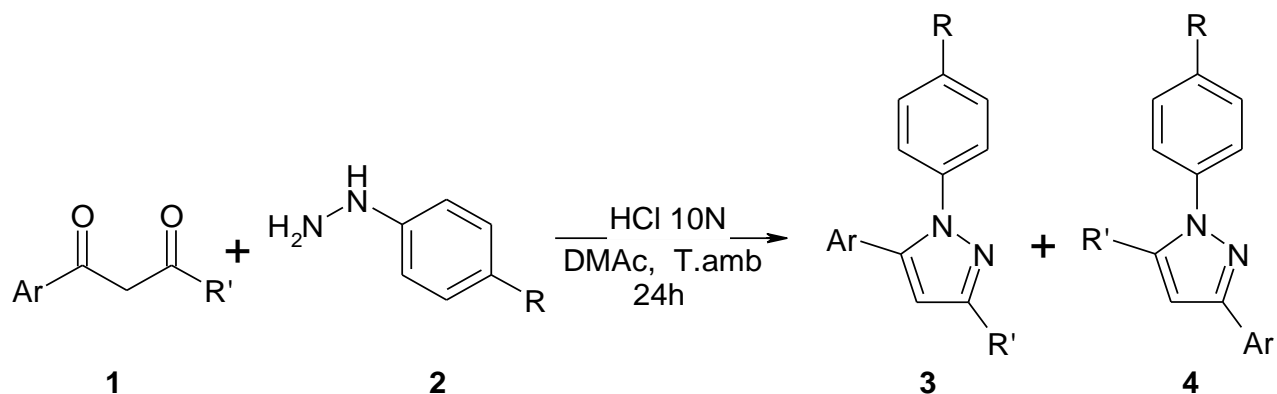


Schéma. II. 3. Mécanisme d'accès au pyrazole.

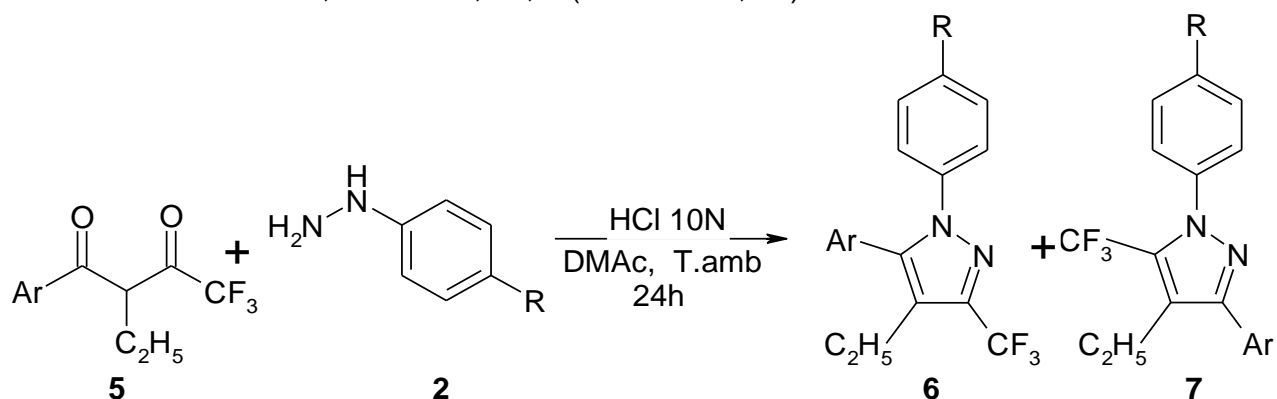
En 2006, *Gossateurelin* et *collaborateurs* [9] ont proposé de nouvelles conditions réactionnelles permettant la synthèse régiosélective de 1-arylpzazoles substitués en position 3, 4 et 5 à partir de composés 1,3-dicarbonyles. En effet, les auteurs ont découvert que la cyclocondensation d'un chlorhydrate d'arylhiazine avec des 1,3-dicétones dans les solvants dipolaires aprotiques donne de meilleurs résultats que dans le solvant polaire protiques (éthanol) généralement utilisés pour ce type de réaction. Après optimisation des conditions, il ressort que l'ajout d'une solution de HCl 10N au solvant de type amide (DMF,

NMF, DMAc) ou urée (DMPU, TMU) permet d'augmenter les rendements en accélérant l'étape de déshydratation. La cyclocondensation des dicétones avec l'hydrazine a lieu à température ambiante dans le N, N-diméthylacétamide, en milieu acide, pour donner les pyrazoles correspondants avec de bons rendements et une bonne régiosélectivité.

La condensation de diverses hydrazines acryliques avec des 4, 4, 4-trifluoro-1-arylbutane-1,3-diones 1a-b fournit les pyrazoles 3a-b, 4a-b avec 74-77% de rendements. La sélectivité obtenue est de l'ordre de 98 :2 en faveur de l'isomère 3. Par comparaison, les réactions effectuées dans les conditions classiques dans l'éthanol à température ambiante, donnent des mélanges équimolaires de régioisomères. Néanmoins, une perte du contrôle de la régiosélectivité est observée lorsque le groupement $-CF_3$ est remplacé par un CH_3 ou CHF_2 . Finalement, les condensations d'hydrazines acryliques 2 avec les 1,3-dicétones 5a-c substituées en position 2 par un groupement alkyle donnent les pyrazoles trisubstitués 6a-c, 7a-c avec des rendements de varie entre 79% et 89% et une régiosélectivité supérieure à 99,8 :0,2 en faveur de l'isomère 6 dans tous les cas (**Schéma. II. 4**).



R'=CF₃ 3a/4a Ar=Ph; R=SO₂NH₂ 77%; >99,8; 0,2 (Ethanol: 55; 45)
 3b/4b Ar=4-BrC₆H₄; R=Br 74%; 97; 3 (Ethanol: 50; 50)
 R'=CHF₂ 3c/4c Ar=Ph; R=SO₂NH₂ 66%; 95,8;4,2 (Ethanol: 91; 9)
 3d/4d Ar=4-MeOC₆H₄; R=Br 67%; 94; 6 (Ethanol: 86; 14)
 R1=CH₃ 3e/4e Ar=Ph; R=SO₂NH₂ 77%; 94; 6 (Ethanol: 86; 14)
 3f/4f Ar=Ph; R=H 83%; 93; 7 (Ethanol: 80; 20)



6a/7a R=SO₂NH₂ 79%; >98,8; 0,2 (Ethanol: 83; 17)
 6b/7b R=H 89%; >99,8; 0,2 (Ethanol: 75; 25)
 6c/7c R=Br 83%; >99,8; 0,2 (Ethanol: 67; 33)

Schéma. II. 4. Condensation des hydrazines avec dérivés 1,3-dicarbonylés.

II. 3. 3. A partir de cétone acétyléniques

La réaction de cyclocondensation de l'hydrazine sur les cétones acétyléniques pour former des pyrazoles est connue depuis plus de 100 ans. Toutefois, la réaction aboutit, là encore à un mélange de régioisomères (**Schéma. II. 5**) [10].

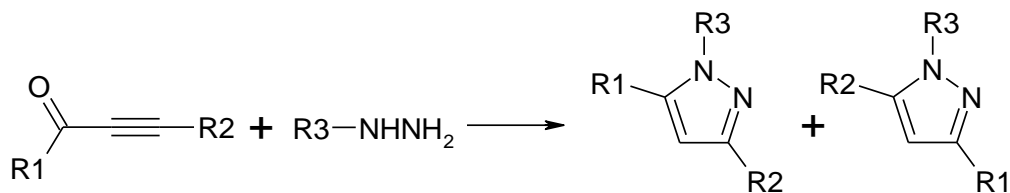
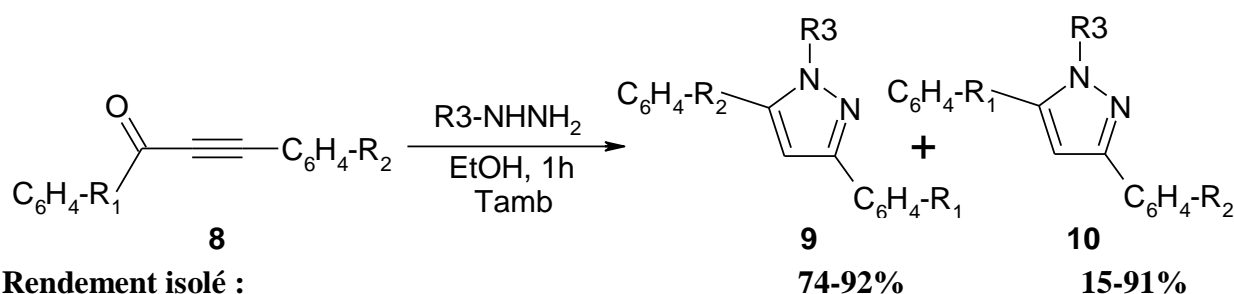


Schéma. II. 5. Condensation des hydrazines avec les cétones acétyléniques.

En 2004 *Bishop* et *collaborateurs* sont intéressés aux facteurs déterminant la régiosélectivité de ce type de réaction dans le cadre de la synthèse de 3,5-diarylpyrazoles. Ils ont étudié la cyclocondensation des cétones acétyléniques **8** sur la méthyl hydrazine ou des hydrazines acryliques dans l'éthanol, laquelle fournit deux pyrazoles régioisomères **9** et **10** difficilement séparables (**Schéma. II. 6**) [11].



R1 ou R2=H, Me, NO₂, Cl, OMe, Majoritaire pour R3=Me Majoritaire pour R3=Ar

R3=Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄ (Ratio 9/10=93 ; 7 à 97 ; 3) (Ratio 10/9=87 ; 13 à 99 ; 1)

Schéma. II. 6. Synthèse des pyrazoles à partir des acétyléniques.

La différence de régiosélectivité observée lors de l'utilisation de méthyl hydrazine ou d'une hydrazine acrylique est expliquée par le fait que l'azote porteur d'un groupement méthyle est beaucoup plus nucléophile et réagira par une addition de type *Michael* sur la triple liaison de la cétone acétylénique suivie de la formation intramoléculaire d'une imine. Dans le cas d'une hydrazine substituée par un groupement arylique, l'amine primaire et la plus nucléophile et réagira sur la triple liaison suivie de l'attaque de l'amine secondaire sur le carbonyle. Pour appuyer ce mécanisme, les auteurs ont isolé le 5-hydroxy Dihydro pyrazole **11** (**Fig. II. 4**).

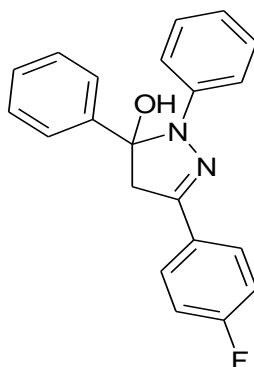


Figure. II. 4. Pyrazole 11 intermédiaire isolé.

II. 3. 4. A partir de cétones vinylique

La réaction de cyclocondensation entre une cétone α , β -éthylénique et un dérivé de l'hydrazine aboutit à la synthèse de pyrazolines qui après oxydation, fournissent le noyau pyrazole (Schéma. II. 7).

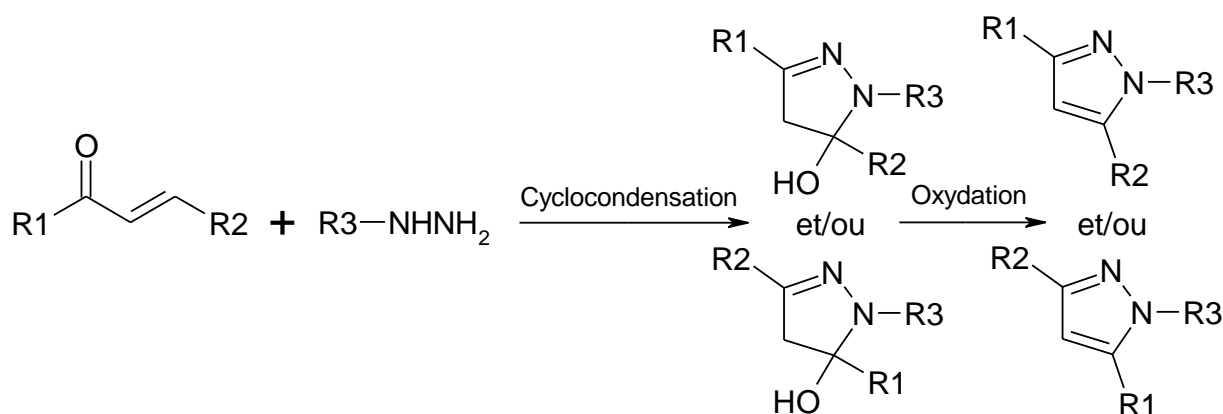
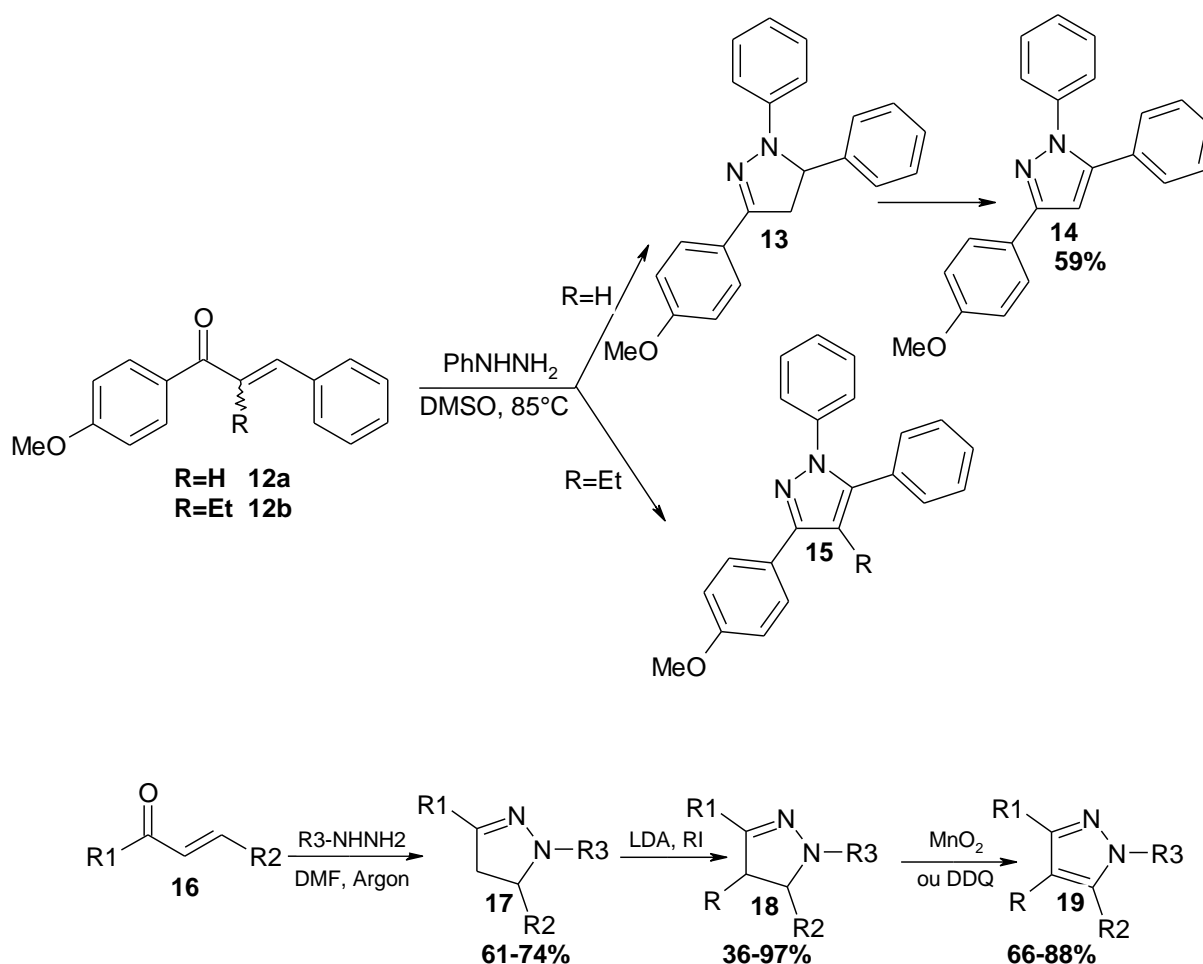


Schéma. II. 7. Synthèse des pyrazoles à partir des vinyliques.

En 2000 *Huang* et *Katzenellenbogen* ont tenté sans succès d'effectuer la condensation d'hydrazines sur des cétones α , β -éthyléniques 12 substitués en α par des groupements alkyles afin d'accéder à des nouveaux ligands du récepteur d'estrogène de type 4-alkylpyrazoles, toutefois les produits ciblés ont pu être obtenus par alkylation des pyrazolines 17 en présence de LDA, avant de subir la réaction d'oxydation (Schéma. II. 8) [12].



Ar1=4-MeOC₆H₄, Ar2=Ph, 4-OTBDPSPPh

Ar1=Ph; Ar2=4-MeOC₆H₄

Ar3=Ph ; 4-MeOC₆H₄, R=Me, Et, n-Pr

Schéma. II. 8. Synthèse des pyrazoles à partir des dérivés chalcones.

Les auteurs proposent deux mécanismes pour expliquer la régiosélectivité obtenue. La première voie passerait par l'addition de l'amine secondaire de l'hydrazine sur le carbone en position β de la cétone vinylique suivie de la formation intramoléculaire de l'imine **20** pour donner la pyrazoline **17**. La deuxième voie proposée passe d'abord par la formation de l'imine **21** suivie de l'addition de type *Michael* de l'amine secondaire, un réarrangement prototropique fournirait ensuite la pyrazoline **17** désirée (**Schéma. II. 9**).

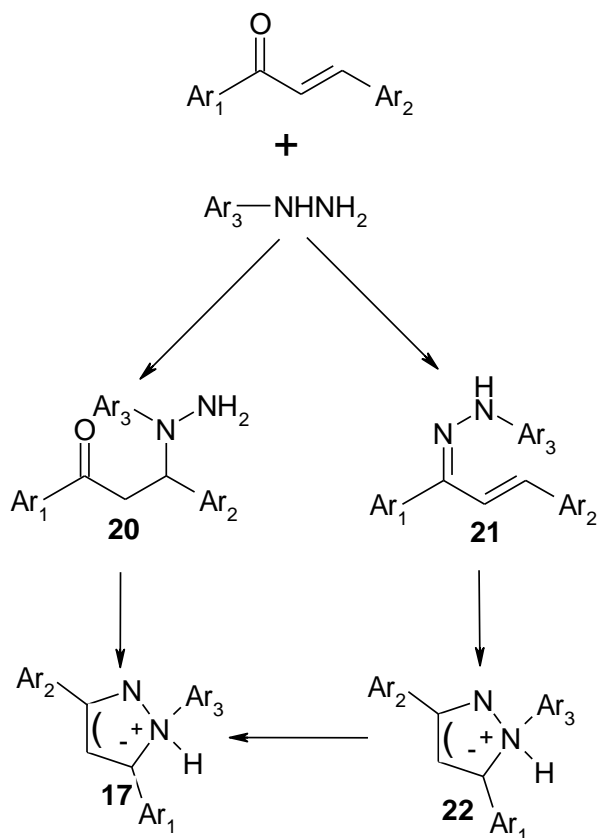
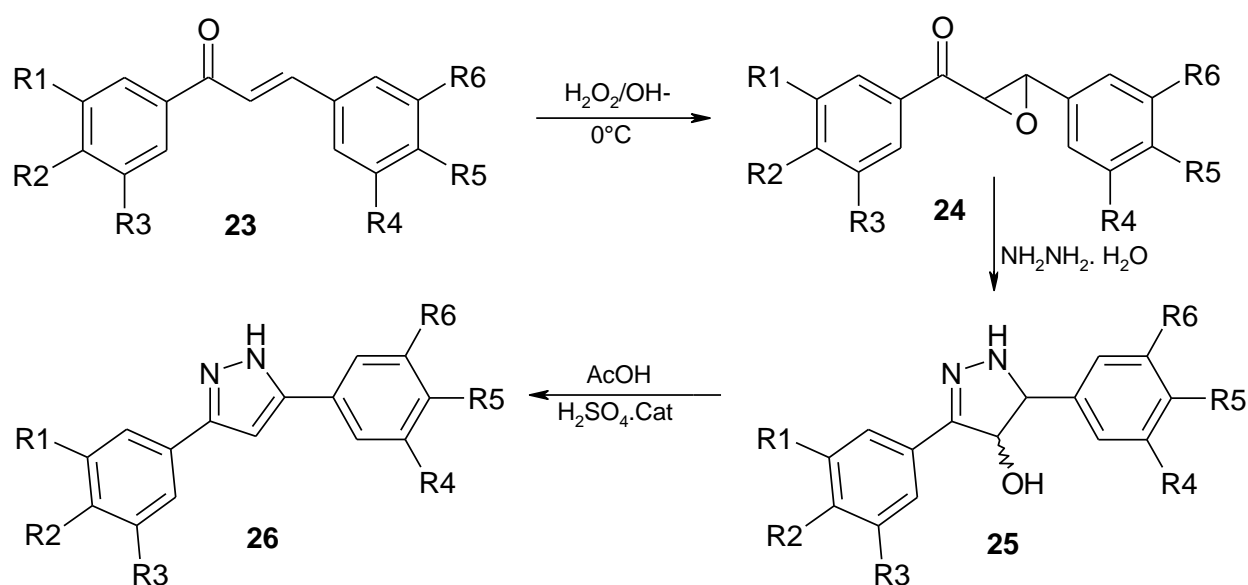


Schéma. II. 9. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir des chalcones.

BHAT et *collaborateurs* [13] ont décrit une méthode de synthèse de 3,5-diaryll-1H-pyrazoles **26** à partir de β -arylchalcone **23** ne nécessitant pas d'étape d'oxydation de l'intermédiaire pyrazoline **25** sont préalablement époxydes puis les époxycétones **24** ainsi obtenues sont mises en réaction avec l'hydrazine pour conduire, après déshydratation, à la formation des pyrales **26** souhaités (**Schéma. II. 10**) [13].



71-83% à partir de l'époxyde

$\text{R1}=\text{H}, \text{OCH}_3$; $\text{R2}=\text{H}, \text{OCH}_3$. $\text{R3}=\text{H}, \text{OCH}_3$; $\text{R4}=\text{H}, \text{OCH}_3$. $\text{R5}=\text{H}, \text{OCH}_3, \text{F}$

Schéma. II. 10. Synthèse des pyrazoles à partir des époxydes chalcones.

II. 3. 5. A partir de cétones vinyliques possédant un groupement partant

Les cétones α, β -éthylénique possédant un groupement partant peuvent réagir avec les dérivés d'hydrazines pour former les pyrazolines qui, après l'élimination du groupement partant, fournissent les pyrazoles désirés (**Schéma. II. 11**).

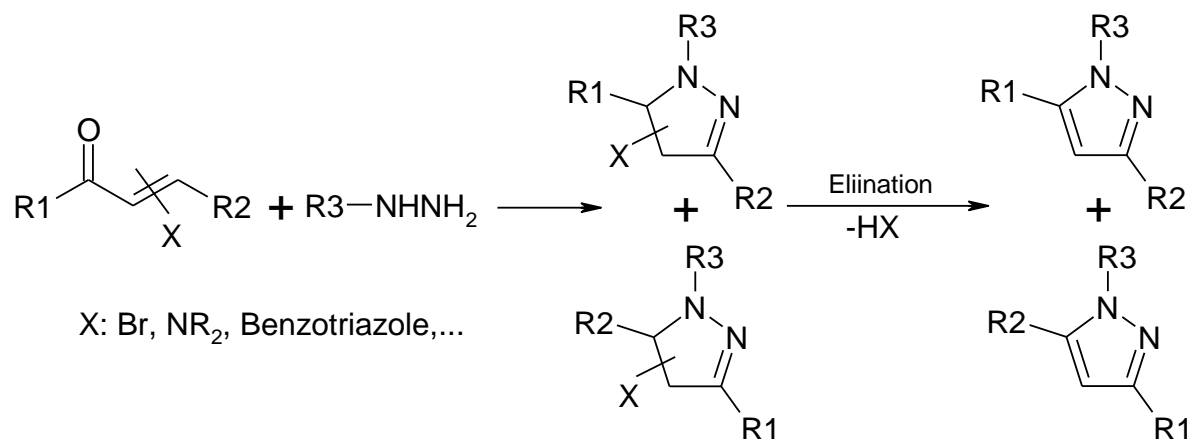


Schéma. II. 11. Synthèse des pyrazoles à partir de cétones vinyliques possédant un groupement partant.

II. 3. 6. A partir des énaminodicétone

La cyclocondensation d'énaminodicétone **27** non symétrique sur divers dérivés de l'hydrazine a été étudiée dans le cas de la tert-butylhydrazine et de la carboxyméthyl hydrazine. Les divers pyrazoles **28** et **29** sont obtenus régiospécifiquement et avec de bons rendement. Il est à noter que, dans le cas du carboxyle méthyl hydrazine, la réaction conduit directement aux pyrazoles **29** correspondants (schéma. II. 12) [14].

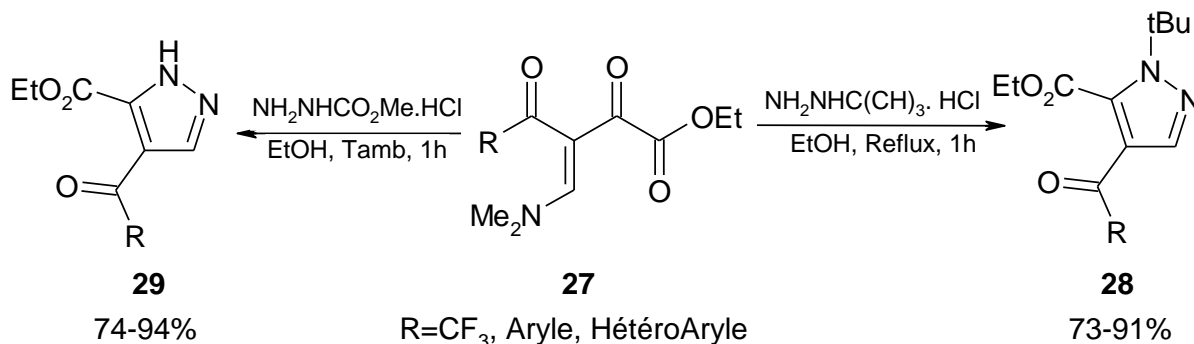


Schéma. II. 12. Synthèse des pyrazoles à partir énaminodicétone.

Sur le plan mécanistique, il a été proposé que, dans un premier temps, le dicétone **27** réagisse avec l'hydrazine pour former l'adduit **30**. L'élimination de diméthylamine forme ensuite le composé insaturé **31**, le quel subit une réaction de cyclisation intramoléculaire déshydratante pour conduire au pyrazole **28** correspondants (Schéma. II. 13).

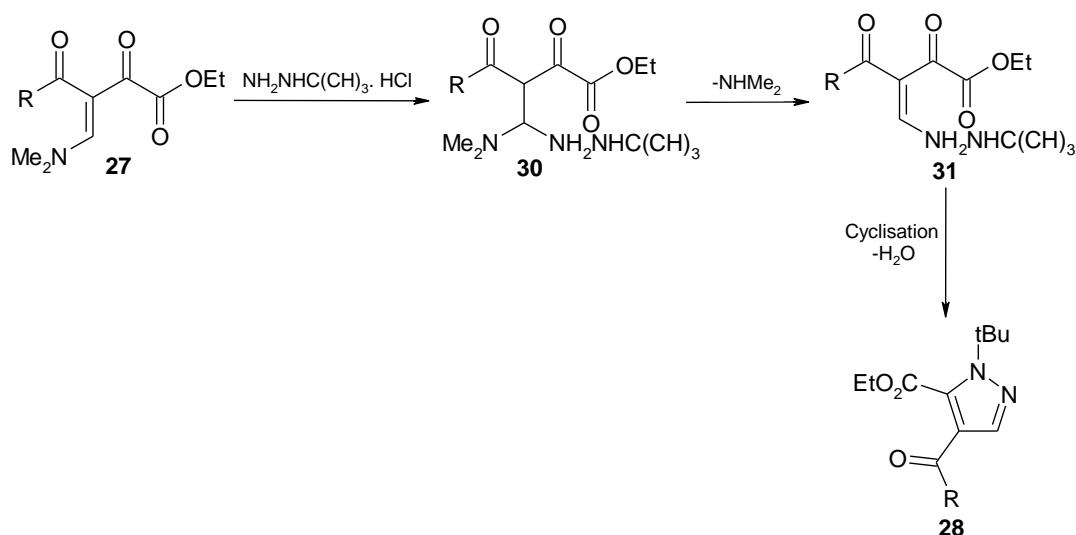
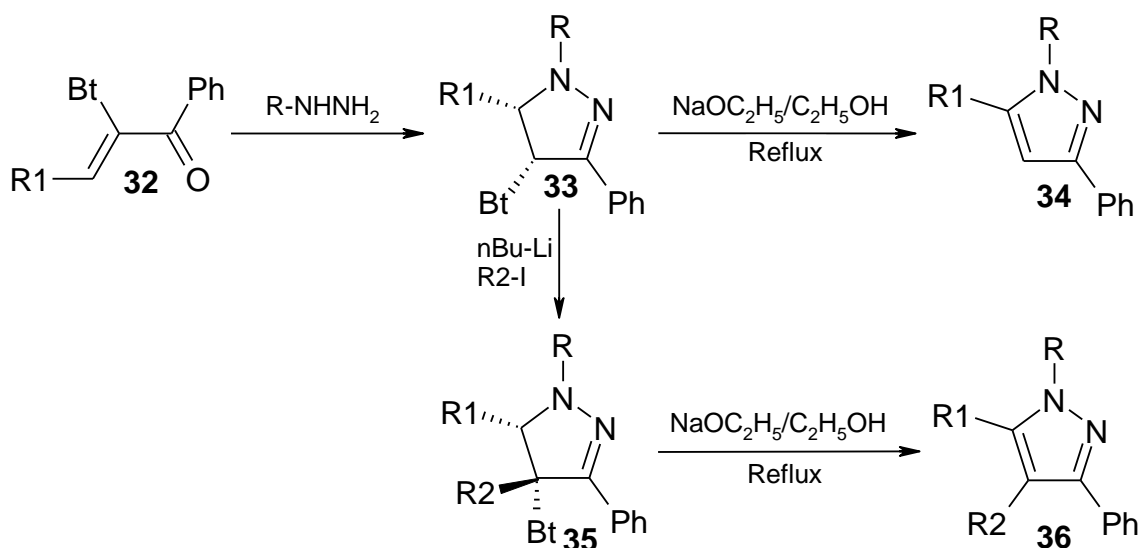


Schéma. II. 13. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir énaminodicétone.

II. 3. 7. A partir des benzotriazolylénones

Le 5-Alkyl ou (aryle) pyrazoles est obtenu **34** grâce à une réaction de condensation régiosélective des α -benzotriazolylénones **32** sur les méthyl et phényle hydrazines [14]. Les pyrazolines intermédiaire **33** sont ensuite traitées en milieu basique pour donner les pyrazoles attendus avec des rendements de 50% à 94% après élimination de benzotriazole. L'intérêt de l'utilisation du groupement benzotriazole réside dans le fait que le proton en position α est rendu plus acide et permet donc une fonctionnalisation en position 4 du noyau pyrazolines, permettant ainsi d'accéder à des pyrazoles tétra substitués **36** (Schéma. II. 14).



R=Me, R1=Ph, 90%; 4-MeC₆H₄, 86%; i-Pr, 50% Bt: Benzotriazole

R= Ph, R1=4-MeC₆H₄, 81%; 3-pyridyl, 94%; i-pr, 60%

R3=alkyl, allyl, benzyl; 73-99%.

Schéma. II. 14. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir benzotriazolylénones.

II. 3. 8. A partir des β -amino énonnes

Alberola et *collaborateurs* ont étudié la régiosélectivité de la réaction de diverses β -aminoénonnes **37** sur différentes monoalkyl, acétyl, méthoxycarbonyl hydrazines et semicarbazide. Le mécanisme proposé passe par addition de type *Michael* de l'amine primaire de l'hydrazine, suivie d'une réaction de cyclisation puis d'une déshydratation (vois a). Lorsque les groupements R1=R3=tBu les auteurs ont caractérisé l'intermédiaire **38** qui

valide le mécanisme proposé. Ces derniers suggèrent également deux mécanismes (voies b ou c) pour la formation de l'autre régioisomères (**Schéma. II. 15**) [15, 16].

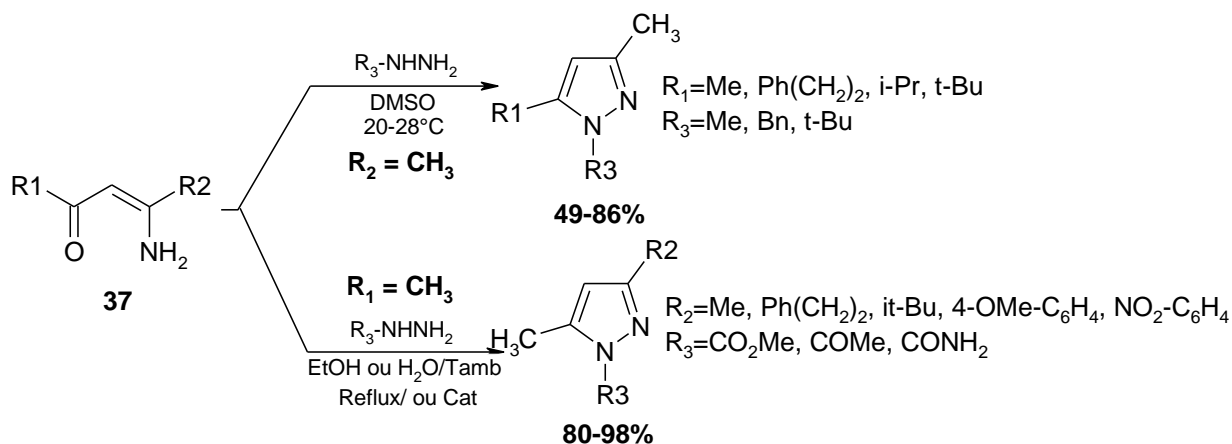


Schéma. II. 15. Synthèse des pyrazoles à partir des β -aminoétones.

✓ Voie a

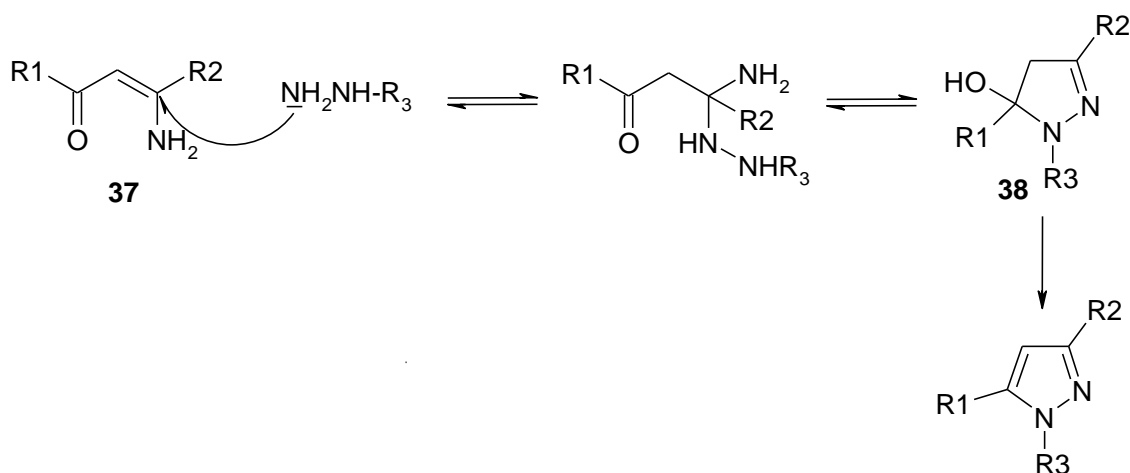


Schéma. II. 16. Mécanisme de formation des pyrazoles (Voie a).

✓ Voie b et c

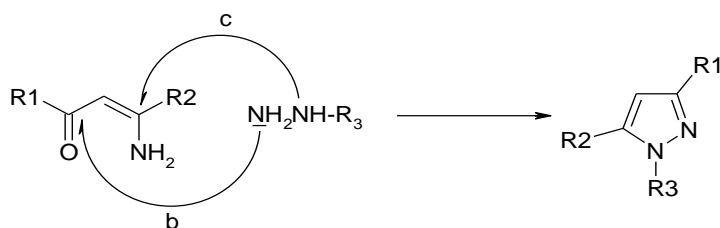


Schéma. II. 17. Mécanisme de formation des pyrazoles (Voies b et c).

II. 3. 9. A partir des chalcones

Les dérivés de chalcones **39** préparés par condensation de diverses acétophénone avec des dérivés de benzaldéhyde, peuvent être de bons précurseurs pour accéder aux pyrazoles (pyrazolines) **40**, lorsqu'ils réagissent avec l'hydrazine ou ces dérivés (thiosemicarbazide). Cette réaction s'effectue dans solvant polaire, généralement l'éthanol ou méthanol et nécessite un chauffage à reflux pendant une durée de 8h au plus (**Schéma. II. 18**) [17].

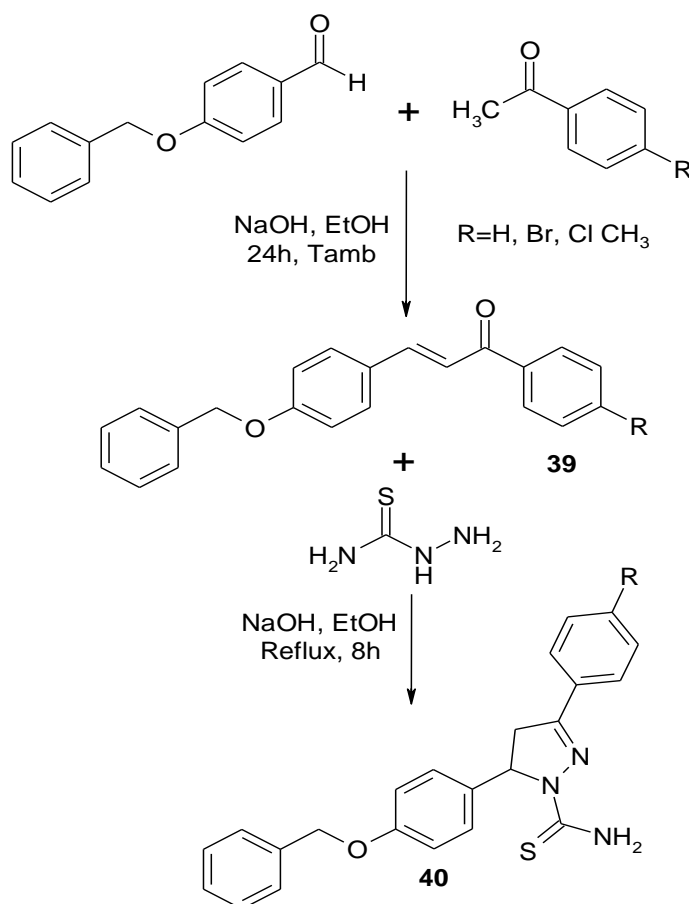


Schéma. II. 18. Synthèse des pyrazoles à partir des chalcones.

II. 3. 10. A partir des α -bromoétones

Les α -bromoétones **43** dérivées de chalcones **41** sont également d'excellents substrats pour la formation de pyrazoles **44** par des réactions de cyclocondensation avec des dérivés de l'hydrazine [18]. Celles-ci sont générées in situ à partir de dibromochalcones **42**, ces dernières étant préparées en deux étapes par condensation de *Claisen-Schmidt* d'une méthylarylacétone

39 sur divers aldéhydes **40** en milieu basique, suivie d'une dibromation des chalcones ainsi obtenues (**Schéma. II. 19**).

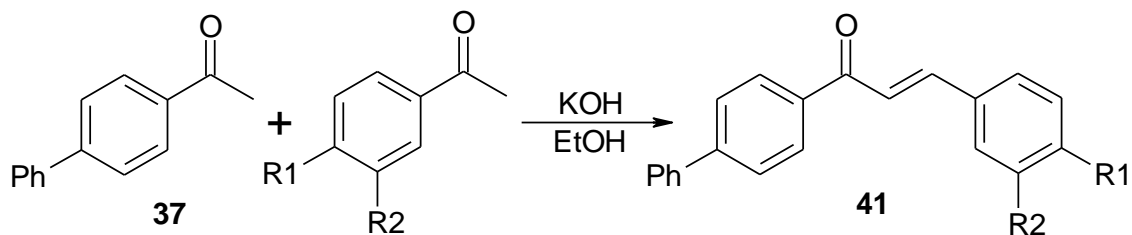


Schéma. II. 19. Synthèse des chalcones.

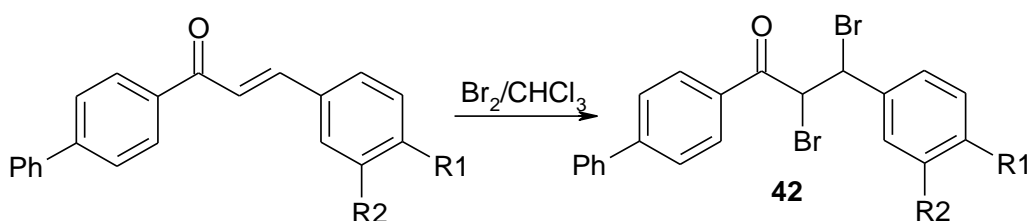


Schéma. II. 20. Bromation des chalcones.

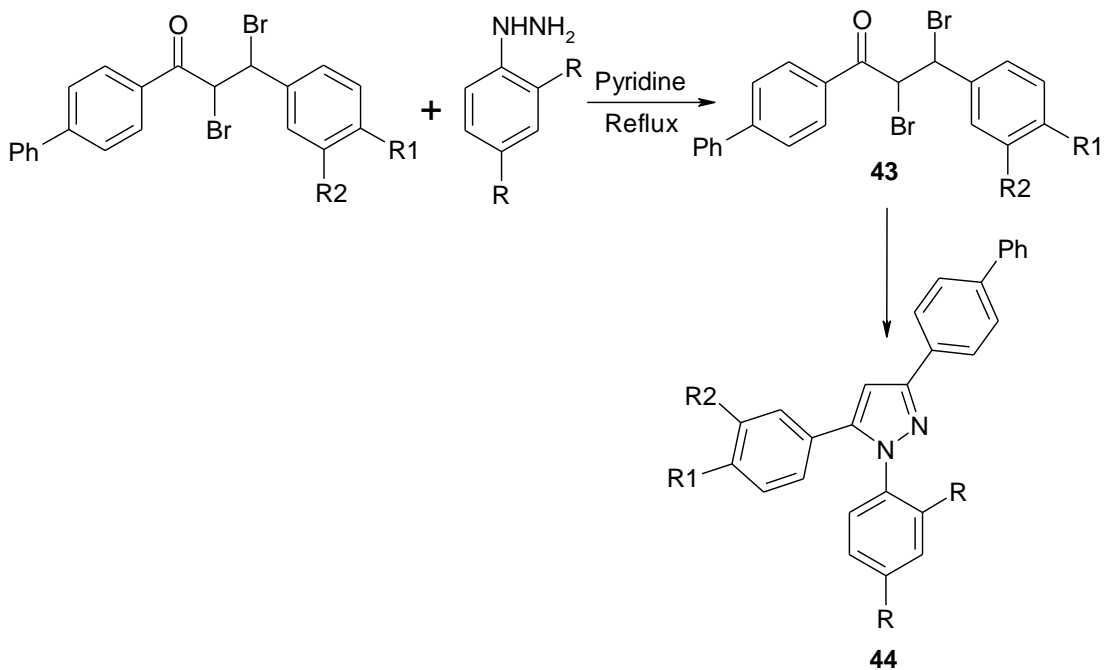


Schéma. II. 21. Synthèse des pyrazoles à partir de dibromo-chalcone.

II. 4. Les cycloadditions 1,3-dipolaire

D'autres méthodes permettant d'accès au noyau pyrazole font appel à des réactions de cycloaddition (2+3) entre un cycle (ou une oléfine) et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazo, les sydnones ou encore les nitrilimines.

II. 4. 1. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des composés diazo

II. 4. 1. 1. Le diazométhane

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un composés de type diazo a été utilisée pour la première fois par *Pechmann* en 1889 [19]. Cette réaction conduit initialement à la formation de l'intermédiaire 3-H-pyrazole **45**, lequel subit ensuite une réaction de réarrangement sigmatropique (1,3) pour conduire aux 1H-pyrazoles **46** correspondants (schéma. II. 22).

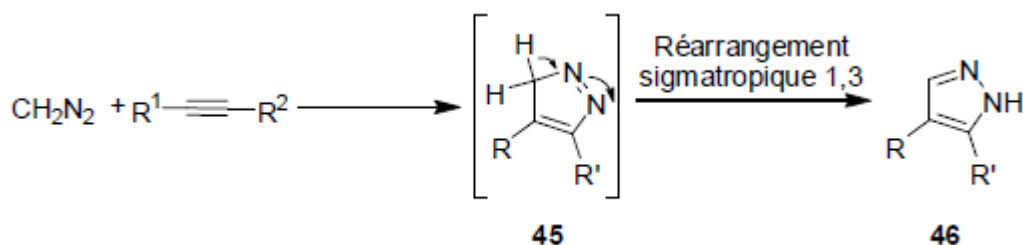


Schéma. II. 22. Cycloaddition des alcynes avec le diazométhane.

Une application de la méthode de *Pechmann* à la synthèse de trifluorométhylpyrazoles proposée en 1984 par *Kobayashi* et collaborateurs [20]. Des mélanges de régioisomères ont été obtenus à partir de divers arylacétylènes **47**, le diazométhane en excès jouant également le rôle d'agent méthylant. Les autres ont montré que la réaction de cycloaddition était hautement sélective (20 :1) mais que la méthylation par le diazométhane était, quant à elle, non sélective. Lorsque la triple liaison est substituée par un groupement arylique riche en électrons comme *p*-anisyle **47b**, on observe un ralentissement de la réaction sans effet notable sur la régiosélectivité. A l'inverse, la présence d'un groupement électroattracteur tel qu'un groupement nitro **47c** conduit à une augmentation de la vitesse de réaction et du rendement. Là encore, aucun effet sur la régiosélectivité n'a été noté.

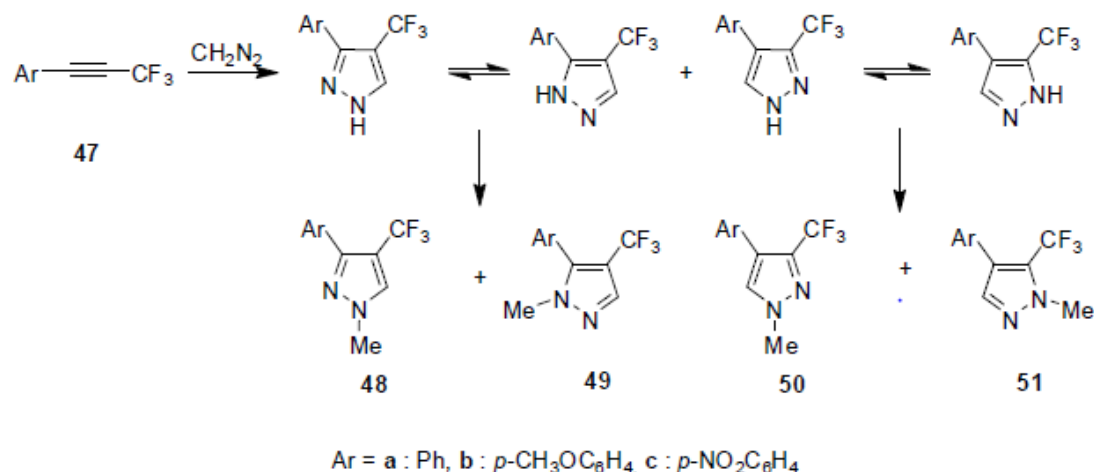


Schéma. II. 23. Cycloaddition des alcynes substitués avec le diazométhane.

II. 4. 1. 2. Les composés diazocarbonylés

Les composés électrodéficients de type diazocarbonylés sont moins réactifs que le diazométhane mais ils ont le grand avantage de présenter une plus grande stabilité, même à haute température, pouvant ainsi être utilisés sans précaution particulière. Ces composés, notamment l' α -diazocétate d'éthyle **52**, les α -diazocarboxylates de méthyle **54**, ainsi que des diazoacétates cyclique, ont été utilisés pour la première fois en 2004 dans une réaction de cyclisation 1,3-dipolaire catalysée par le chlorure d'indium (III) dans l'eau [21]. L'acide de Lewis, en se coordonnant au groupement carbonyle du propilate et permet ainsi la réaction sans dégradation du composé diazocarbonylés. Dans les mêmes conditions, la réaction de divers α -diazocarboxylates d'aryle **54** sur le propilate de méthyle a conduit à la formation de deux régioisomères **56** et **58**.

Après cyclisation, le composé minoritaire **56** est obtenu par une migration du groupement ester sur l'atome d'azote voisin. Le composé majoritaire **58** serait, quant à lui, obtenu par une migration du groupement arylique sur l'atome de carbone adjacent (intermédiaire **57**) suivi d'un réarrangement prototropique (**schéma. II. 24**).

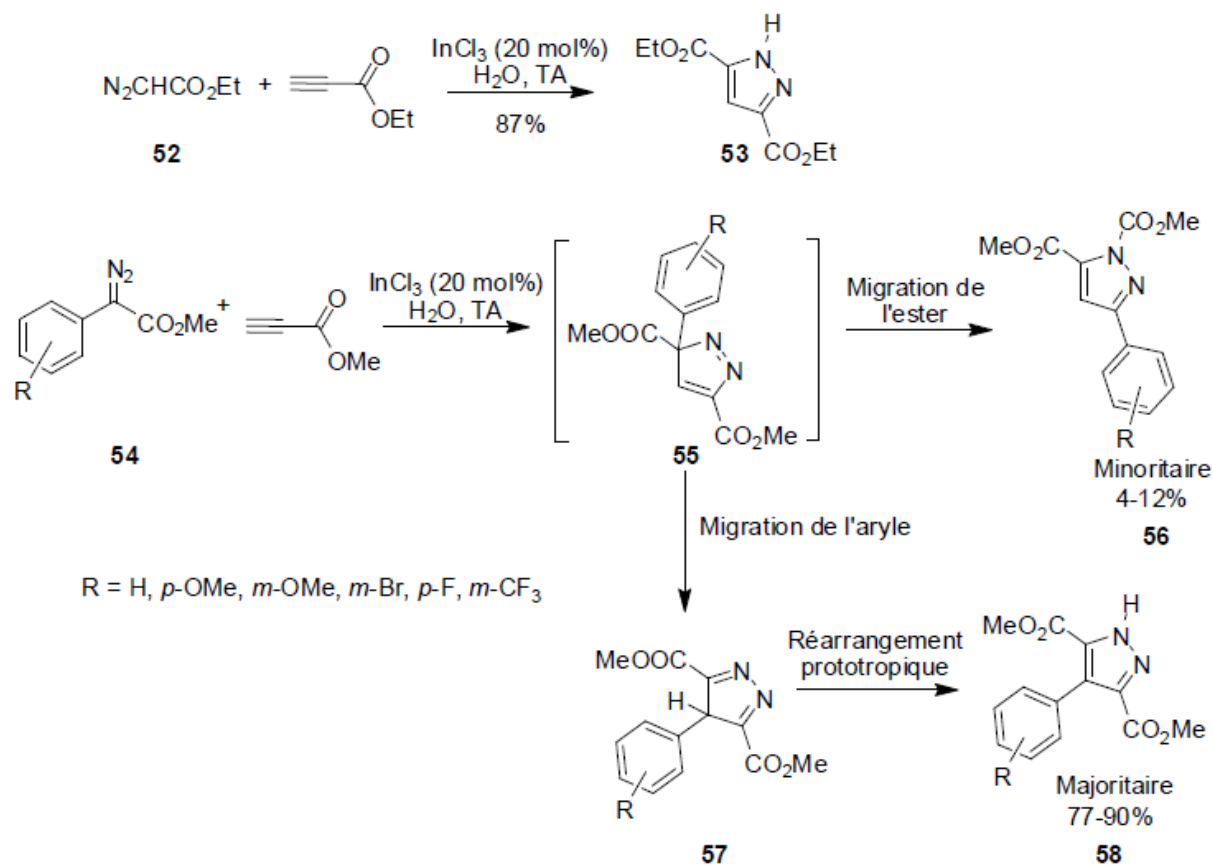


Schéma. II. 24. Réaction des composés diazocarbonylés avec les alcynes.

Une autre approche développée par *Qi* et *Ready* fait intervenir une cycloaddition par inverse d'électrons [22]. Une activation de la réaction de cycloaddition par le cuivre permet une plus grande tolérance de groupes fonctionnels (Schéma. II. 25).

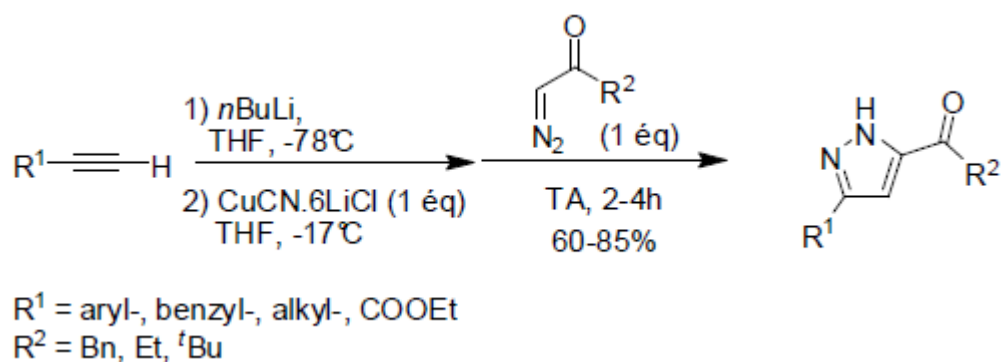


Schéma. II. 25. Cyclocondensation catalysée par le cuivre.

Le cuivre joue le rôle d'un groupement électrodonneur. La réaction de cycloaddition entre le diazocarbonylés et l'acétylénique **59** génère un intermédiaire pyrazole cuivre **60** qui subit une

tautomérisation pour former l'intermédiaire **61**, lequel après hydrolyse fournit le produit final (schéma. II. 26).

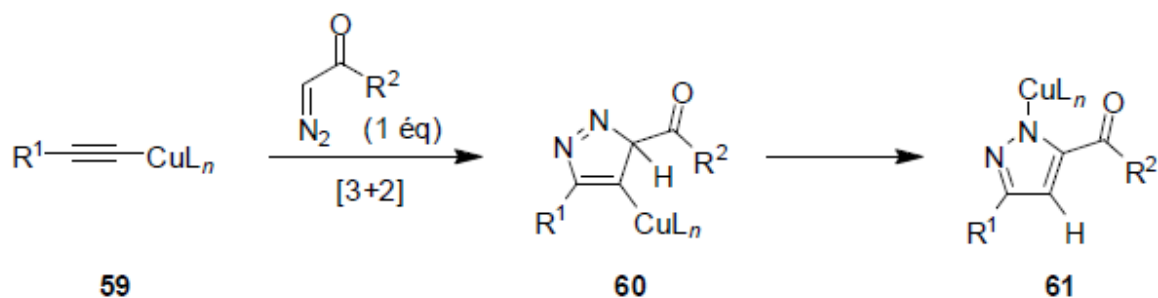


Schéma. II. 26. Formation de l'intermédiaire pyrazole cuivre.

En 2007, l'équipe de *Miller* publie la synthèse de silylpyrazoles **62** via une réaction de cycloaddition (3+2) entre le triméthylsilylacétylène et le diazoacétate d'éthyle, en absence de solvant [23]. Cette réaction a ensuite été généralisée à d'autres dérivés acétyléniques par *Legros* et *collaborateurs* (schéma. II. 27) [24]. Les acétyléniques peu réactifs tels que le triméthylsilylacétylène et le phénylacétylène réagissent respectivement en 24h et 48h sur l' α -diazocétate d'éthyle **52**. Après 48h de chauffage, aucune réaction n'est observée avec l'hexyne. Par ailleurs, la réaction de l' α -diazophénylacétate de méthyle **54a** sur le propiolate d'éthyle donne lieu, comme dans le cas développé précédemment par *Li*, à une migration du groupement aryle. Le composé **65** est ainsi isolé avec un rendement de 60% après 16h de chauffage.

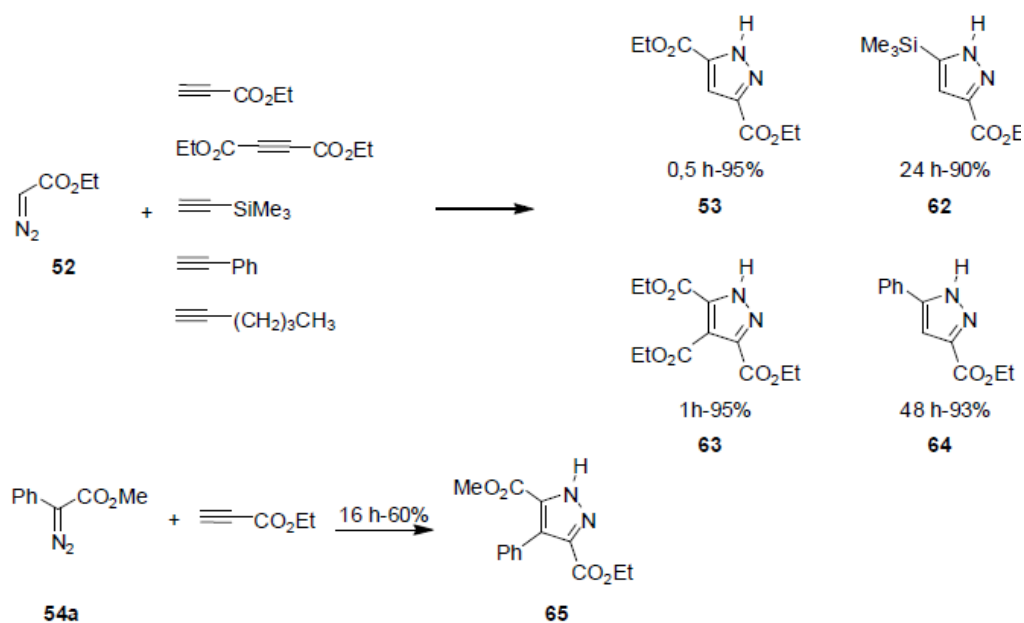


Schéma. II. 27. Synthèse des silylpyrazoles.

De manière intéressante, la mise en jeu de diazoacétates cycliques dérivés de la 1-indanone **66a** et de l' α -tétralone **66b** donne lieu à une extension de cycle initiée par l'attaque de l'atome d'azote du noyau pyrazole **68** sur la fonction carbonyle des précurseurs diazo (schéma. II. 28 et schéma. II. 29). Les composés tricycliques **67a-e** sont ainsi isolés avec des rendements de 40% à 90%.

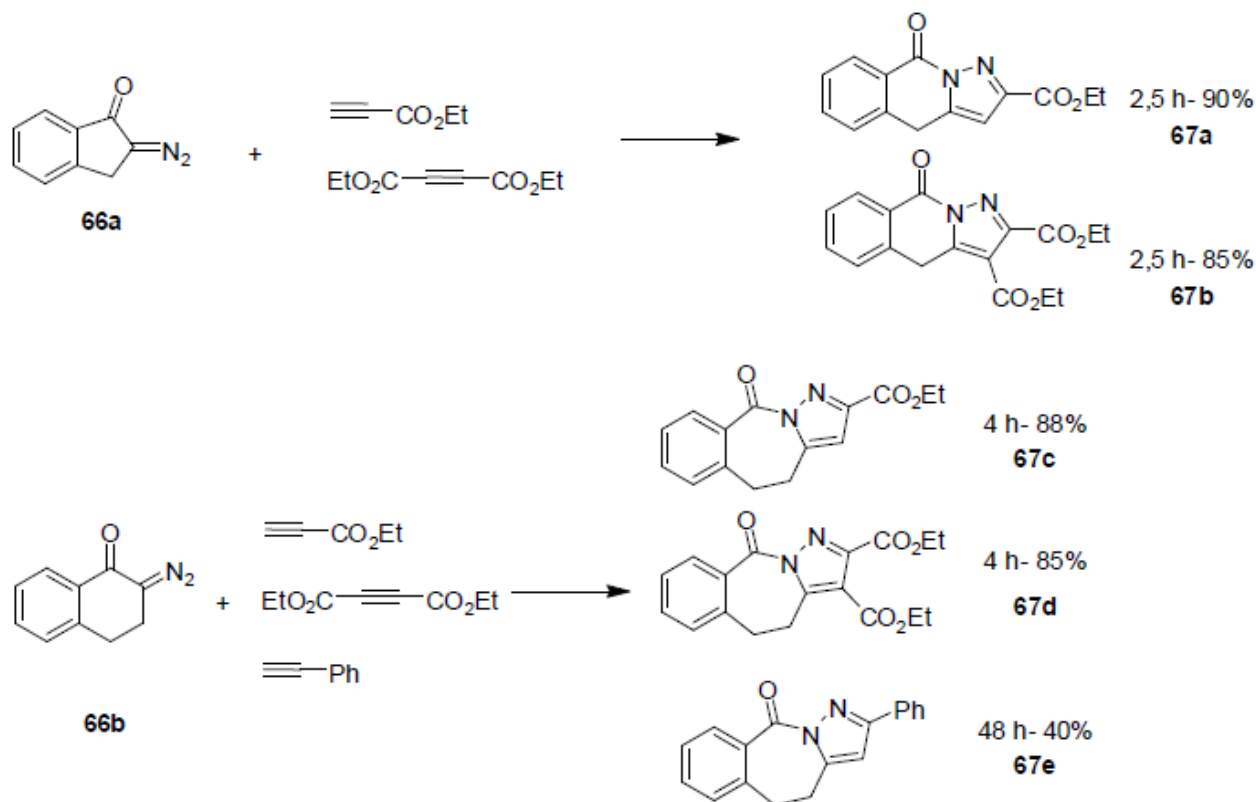


Schéma. II. 28. Reaction entre diazocyclique et groupement alcyne.

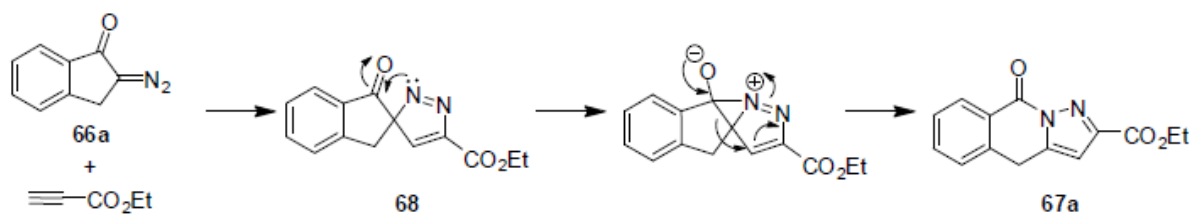


Schéma. II. 29. Réactions entre diazocycliques et alcynes.

Au début de ce chapitre, nous avons présenté diverses méthodes de préparation de pyrazoles à partir de cétones α , β -éthylénique possédant un groupement partant, ce dernier permettant l'aromatisation des pyrazolines intermédiaires. La réaction des nitroalcane **69** sur le

diazoacétate d'éthyle **52** est basé sur le même type de stratégie : après cycloaddition et élimination du groupement nitro, le pyrazole désiré **70** est formé par migration 1,3-prototropique [25]. Il est à noter que l'utilisation des α -carboéthoxynitroalcènes conduit à de meilleurs rendements (schéma. II. 30).

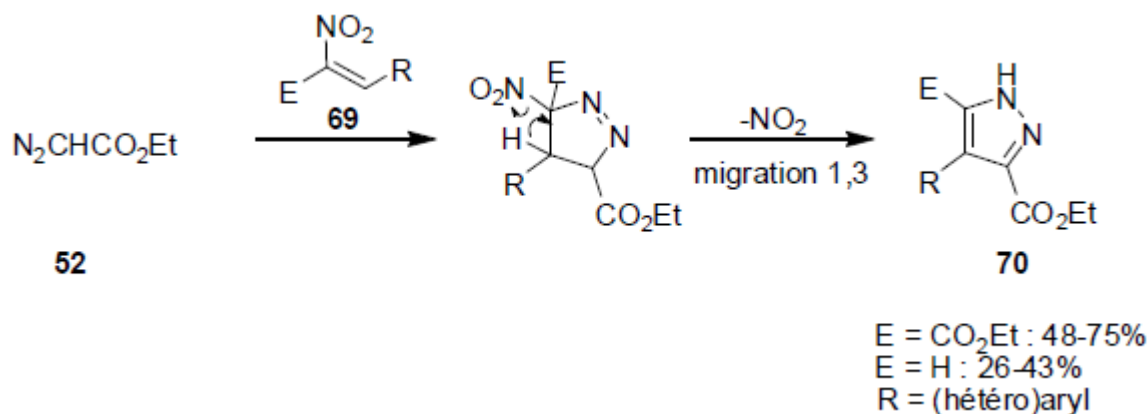


Schéma. II. 30. Réactions entre diazocycliques et α -nitroalcènes.

De manière intéressante, le groupement nitro peut également être conservé lors de l'utilisation d' α -bromo α -nitroalcènes. Dans ce cas, c'est l'atome d'halogène qui subit l'élimination (schéma. II. 31).

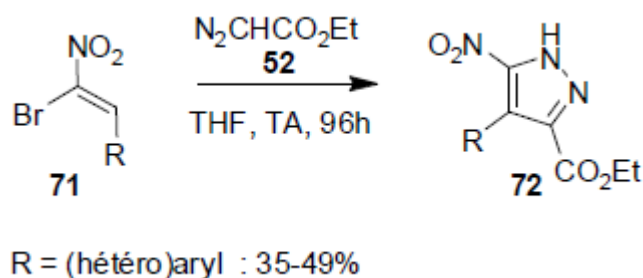


Schéma. II. 31. Réactions entre diazocycliques et α -bromo α -nitroalcènes.

II. 4. 1. 3. Les composés diazosilylés

L'utilisation du triméthylsilyldiazométhane **73** dans les cycloadditions 1,3-dipolaires a également été documentée. Par exemple, le groupe de *González-Nogal* a présenté, en 2007,

la synthèse de silyle de stannylpyrazoles **74** via une réaction de cycloaddition entre le triméthylsilyldiazométhane et des silyl- ou stannylacétylènes (**schéma. II. 32**) [26].

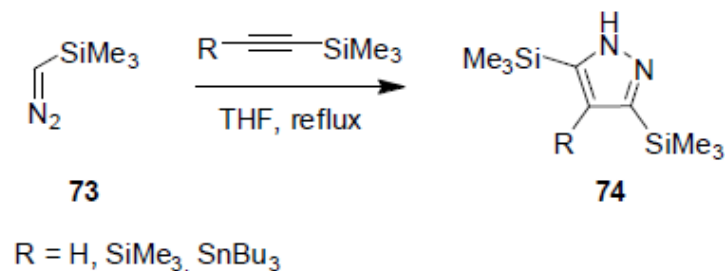


Schéma. II. 32. Cycloaddition entre le triméthylsilyldiazométhane et des silyl- ou stannylacétylènes

Le triméthylsilyldiazométhane **73** peut également être pré fonctionnalisé [27]. Ainsi, la réaction du bromure de diazo(triméthylsilyl)méthylmagnésium sur des aldéhydes ou des cétones conduit aux 2-diazo-2-(triméthylsilyl)éthanol **75**, les quels peuvent être engagés dans une cycloaddition (3+2) avec le propiolate d'éthyle ou l'acétylénédicarboxylate de diméthyle pour conduire à la formation de 1H-pyrazoles di ou trisubstitués **76** (**schéma. II. 33**).

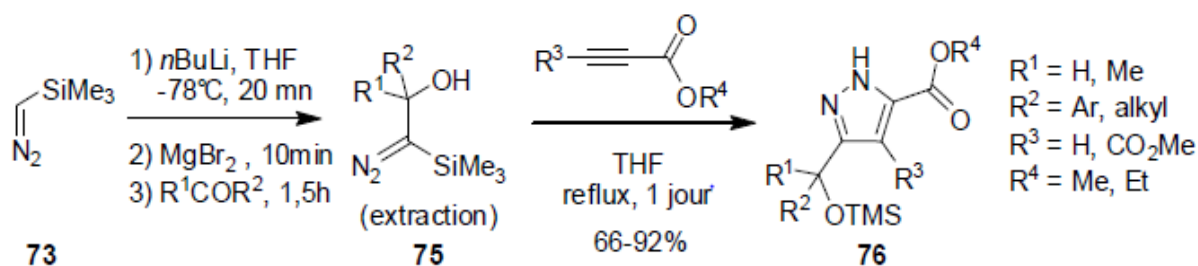


Schéma. II. 33. Formation de 1H-pyrazoles di ou trisubstitués.

II. 4. 2. Les sydnones

Les pyrazole peuvent être également obtenus par une réaction de cycloaddition des sydnones **78** sur un alcyne substitué [28]. Les sydnones sont généralement préparées par nitrosation des N-arylglycines **77** suivie d'une cyclisation dans l'anhydride acétique (**schéma. II. 34**).

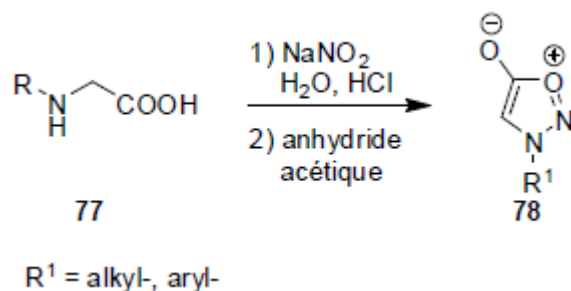


Schéma. II. 34. Cyclisation des synndones en pyrazoles

Les pyrazoles sont obtenus par une réaction de cycloaddition de type (3+2), après expulsion de dioxyde de carbone de l'adduit initial **79** et **80**. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, décrite pour la première fois par *Rolf Huisgen* en 1962, a essentiellement mis en jeu des esters acétyléniques et conduit généralement à un mélange de deux régioisomères **81** et **82** (schéma. II. 35) [29].

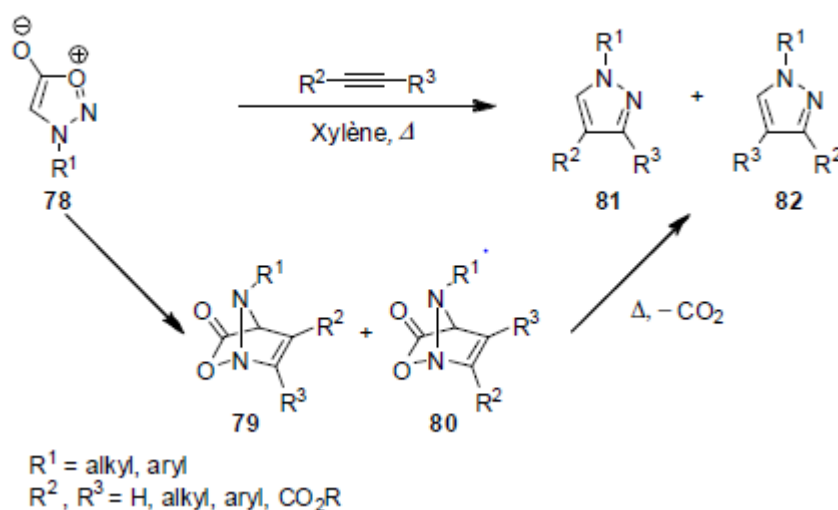


Schéma. II. 35. Cycloaddition (3+2) entre synndones et les alcynes.

II. 4. 3. Les nitrilimines

Les nitrilimines sont instables à température ambiante, elles peuvent néanmoins être générées in situ de diverses façons : par oxydation d'aldhydes hydrazones, par thermolyse des tétrazoles substituées en position 2 et 5, ou encore par dégradation photochimique des synndones. Cependant, la méthode la plus courante est la déhydrohalogénéation d'halohydrazones effectuée in situ par addition d'une base telle que la triéthylamine. Mises en

présence de composés 1,3-dicarbonylés, ou de certains insaturés, les nitrilimines conduisent à la formation de pyrazoles (**schéma. II. 36**).

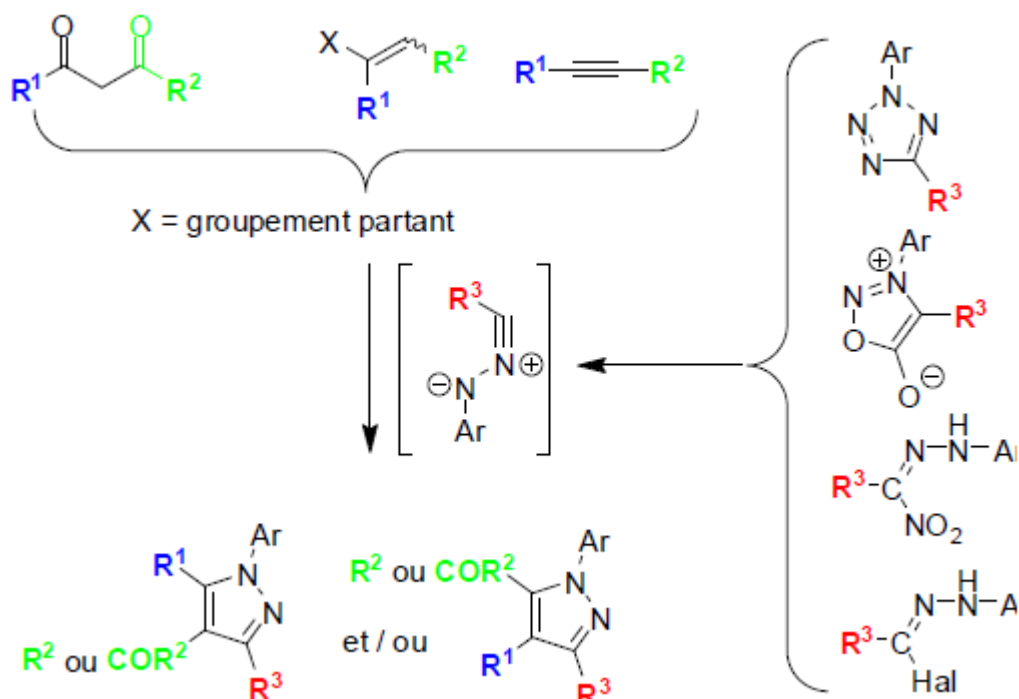
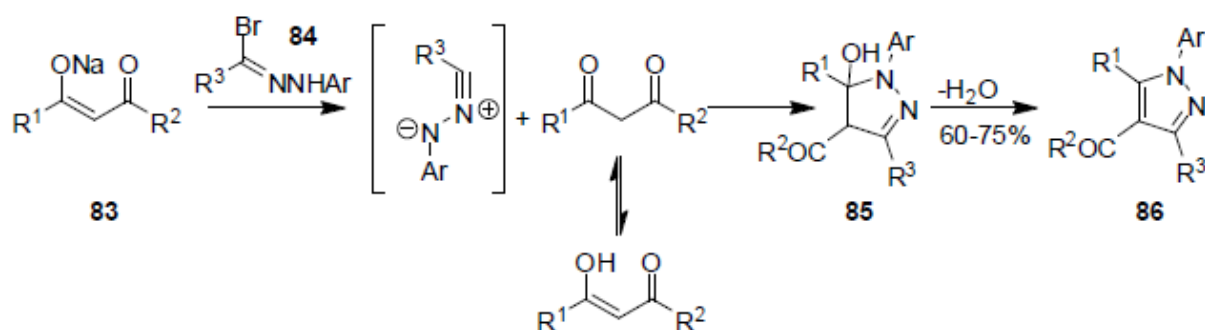


Schéma. II. 36. Synthèse des pyrazoles à partir des nitrilimines

En 1973, *Shawali et Hassaneen* mettent en évidence la réaction entre les énolates de β -dicétones et de β -cétoesters **83** et les halohydrazones **84** formant, après déshydratation du composé **85**, divers pyrazoles carbonylés **86** en position 4 (**schéma. II. 37**) [30].



$R^1 = \text{Me, Ph}$

$R^2 = \text{Me, Ph, OEt}$

$R^3 = \text{Ph, 2-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Schéma. II. 37. Synthèse des pyrazoles à partir des énolates et des halohydrazones.

En 1983, le groupe de *Huisgen* présente la synthèse de pyrazoles par réaction de dérivés acétyléniques et de diphénylnitrilimines **89** générées in situ à partir d'une α -chlorobenzylidénephénylhydrazine **87** ou d'une α -nitrobenzylidénephénylhydrazine **88** par élimination respective d'acide chlorhydrique ou d'acide nitreux (schéma. II. 38) [31].

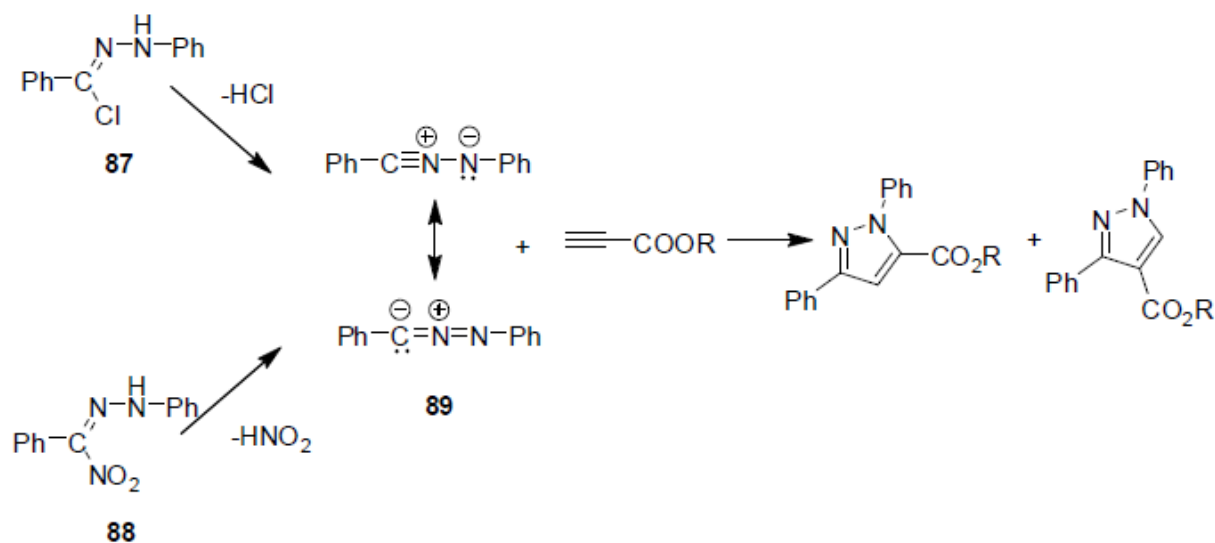


Schéma. II. 38. Synthèse de pyrazoles par réaction de dérivés acétyléniques et de diphénylnitrilimines

Les diphénylnitrilimines peuvent également être obtenues par thermolyse ou photolyse des 2,5-diphényltétrazoles **90**. Il semble important de noter que, quel que soit le mode de génération de la nitrilimine, le ratio (**91**, **92**) obtenu reste inchangé (schéma. II. 39).

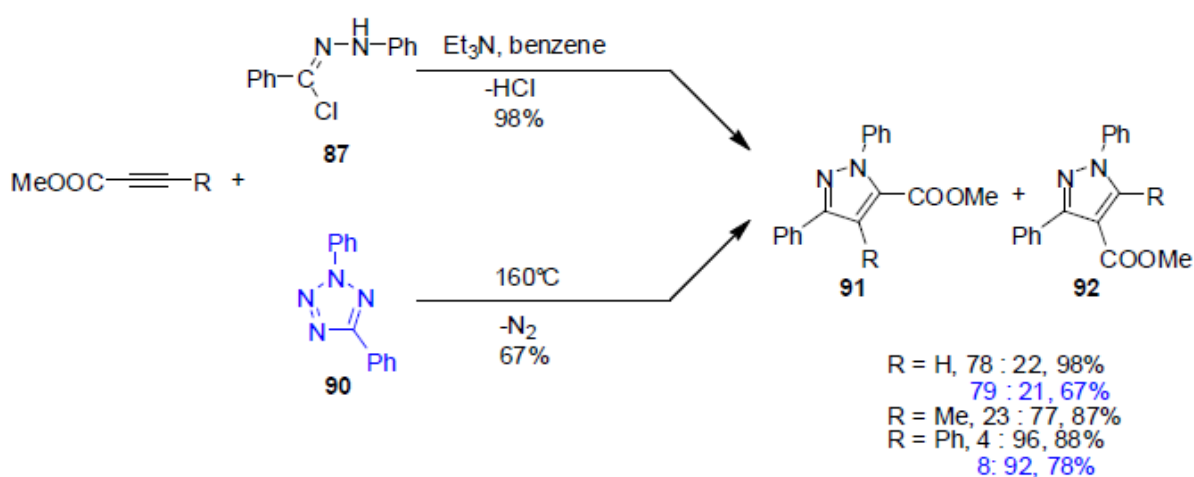


Schéma. II. 39. Synthèse de pyrazoles par réaction de dérivés acétyléniques et de diphénylnitrilimines.

Deux ans plus tard, le groupe de *Zecchi* applique cette stratégie à la synthèse de sulfonylés **93** et **94** en utilisant cette fois-ci des phénylsulfonylacétylènes [**32**]. Là encore, la régiosélectivité obtenue est indépendante du mode de génération de la diphenylnitrilimine (schéma. II. 40).

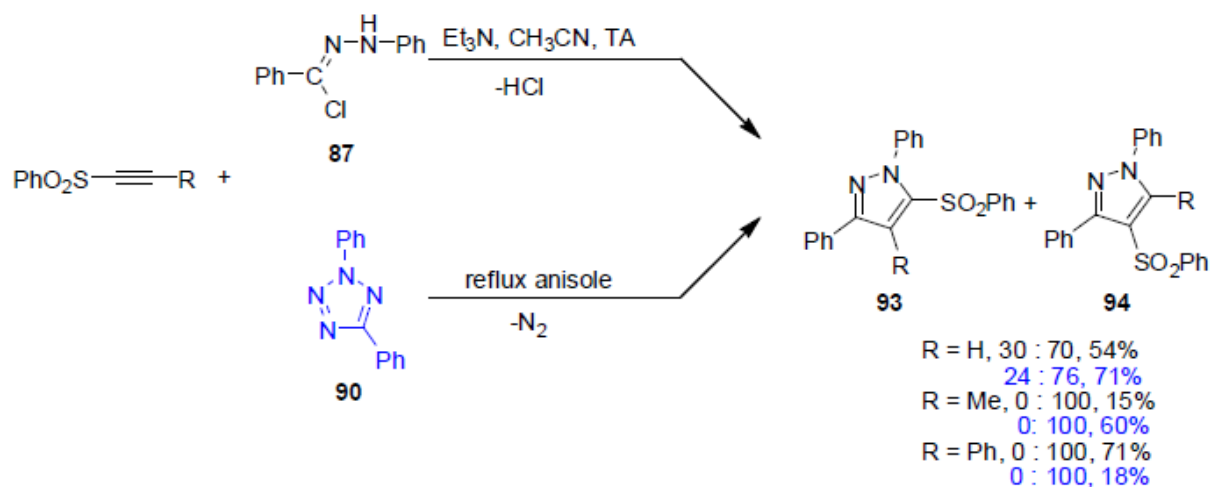
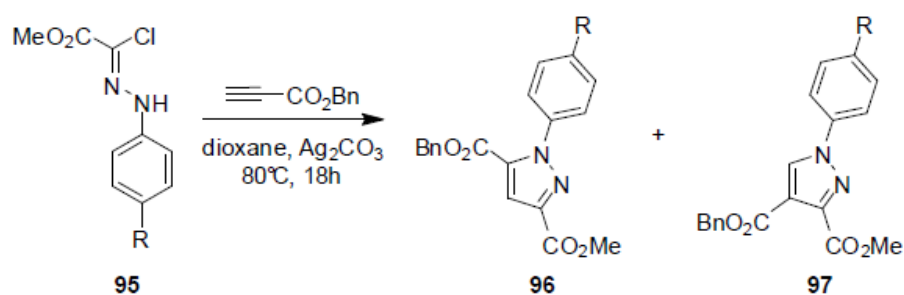


Schéma. II. 40. Synthèse des pyrazoles sulfonylés.

De manière intéressante, il a été montré que la régiosélectivité des cyclisations 1,3-dipolaire de nitrilimines sur des dérivés acétylénique pouvait éventuellement être à l'aide d'un acide de Lewis. En effet, lors de la réaction entre le propiolate de benzyle et des nitrilimines porteuses d'une fonction ester **95**, une meilleure régiosélectivité et des rendements supérieurs sont obtenus en présence de carbonate d'argent et d'une quantité catalytique de triflate de scandium (schéma. II. 41) [**33**].



Sans Sc(OTf)₃ pour R = F 61%, 74:26
 R = CO₂Me 58%, 52:48
 R = OMe 84%, 53:47

Avec 10 mol% de Sc(OTf)₃ pour R = F 90%, 21:79
 R = CO₂Me 88%, 18:82
 R = OMe 92%, 9:91

Schéma. II. 41. Cyclisation 1,3-dipolaire de nitrilimines sur des dérivés acétylénique.

L'observation par les autres d'une régiosélectivité en faveur du pyrazole substitué en position 4 permet de supposer un mécanisme dans lequel les groupements ester de la nitrilimine et de l'alcyne seraient chélatés par l'acide de Lewis lors de l'état de transition (**Fig. II. 4**).

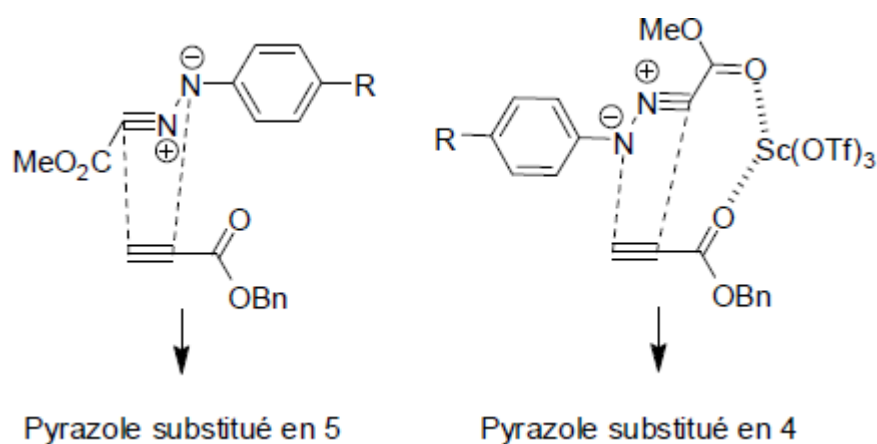


Figure. II. 5. Structure de pyrazole substitué en 4 et en 5.

Par rapport à la voie de synthèse classique mettant en jeu la condensation de dérivés d'hydrazines sur les dicétones, l'utilisation de nitrilimines trouve un intérêt sur le plan du contrôle de la régiosélectivité. En effet, la synthèse du Celecoxib (inhibiteur de cyclooxygénases (COX-2) développé par Searl-Monsanto) via l'utilisation de dicétones et d'hydrazines aryliques conduit à un mélange de deux régioisomères requérant ainsi une étape supplémentaire de séparation. La réaction de nitrilimines **98** générées in situ par élimination d'acide chlorhydrique ou phénylesulfoniques sur des énamines **99** ou **100** permet la synthèse régiosélective du Celecoxib ou de son isomère **101** en fonction du positionnement du groupement partant azoté porté par l'oléfine (**schéma. II. 42**) [34].

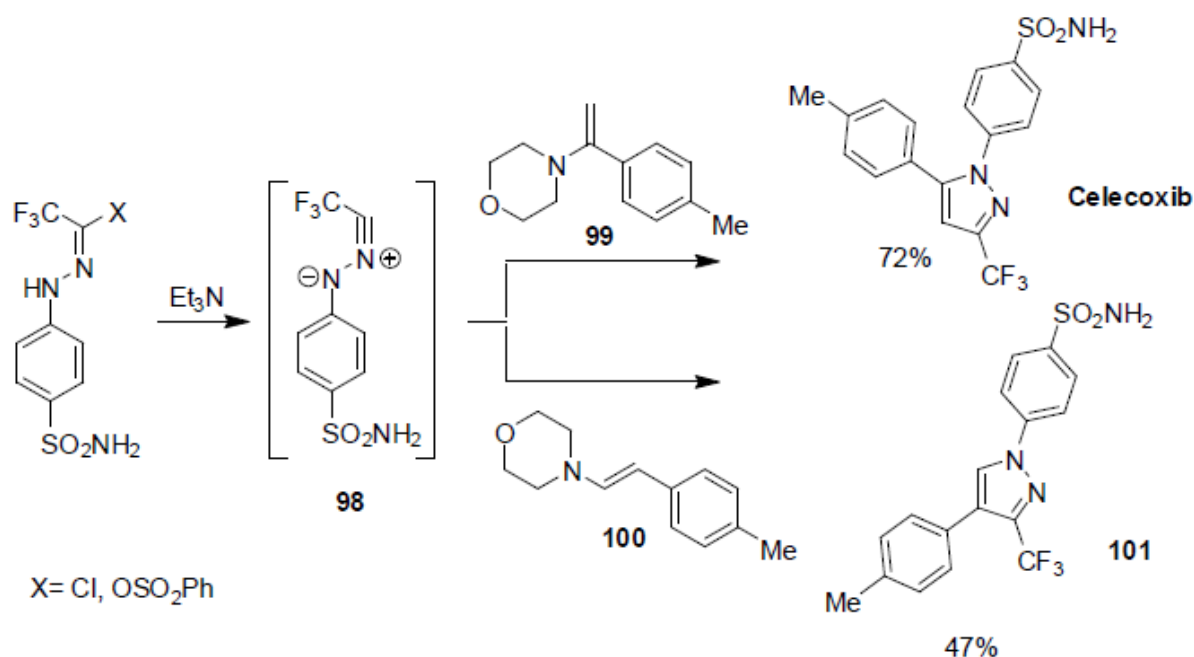


Schéma. II. 42. Synthèse du Celecoxib via l'utilisation de dicétones et d'hydrazines aryliques.

Comme illustré ci-dessous, les α -bromoaldéhydes **102** sont également d'excellents substrats pour ce type de transformation (**schéma. II. 43**) [35].

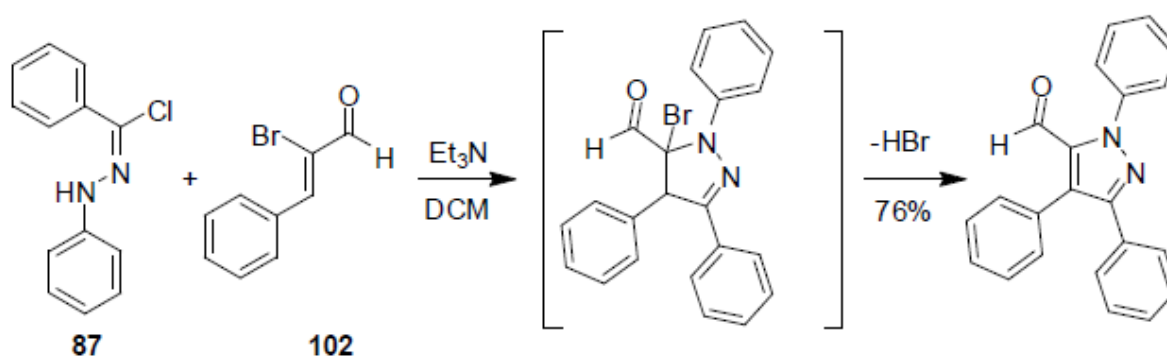


Schéma. II. 43. Pyrazole préparés par les α -bromoaldéhydes et les hydrazones.

II. 5. Formation in situ d'hydrazones

En 2006, *Deng* et *Mani* décrivent la réaction entre une hydrazone **103** et une nitrooléfine **104** pour former sélectivement des pyrazoles 1,3,5-trisubstitués **105** (**schéma. II. 44**) [36].

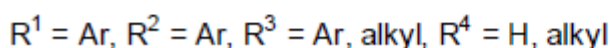
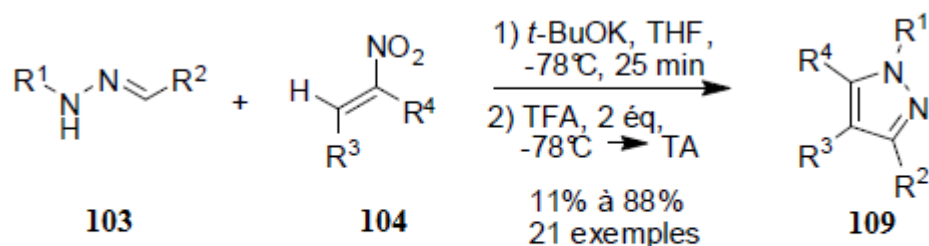


Schéma. II. 44. Synthèse des pyrazoles via les hydrazones et les nitrooléfinés

Les hydrazones **103** sont obtenues après réaction de l'hydrazine sur l'aldéhyde correspondant puis la nitrooléfine **104** est introduite dans le milieu réactionnel. Les rendements sont moindres lors de l'utilisation d'arylhyaazines électrodéficientes par rapport aux alkylhydrazines. Le mécanisme proposé par les auteurs passe par une réaction 1,3-dipolaire réversible, en compétition avec une réaction d'addition de Michael irréversible conduisant à l'adduit **106** Cette dernière devient prédominante lorsque le substituant R_3 de la nitrooléfine est électro attracteur. La pyrazolidine intermédiaire **107** est alors oxydée lentement à l'air en pyrazole **105** est obtenu après une élimination rapide d'acide nitreux (schéma. II. 45).

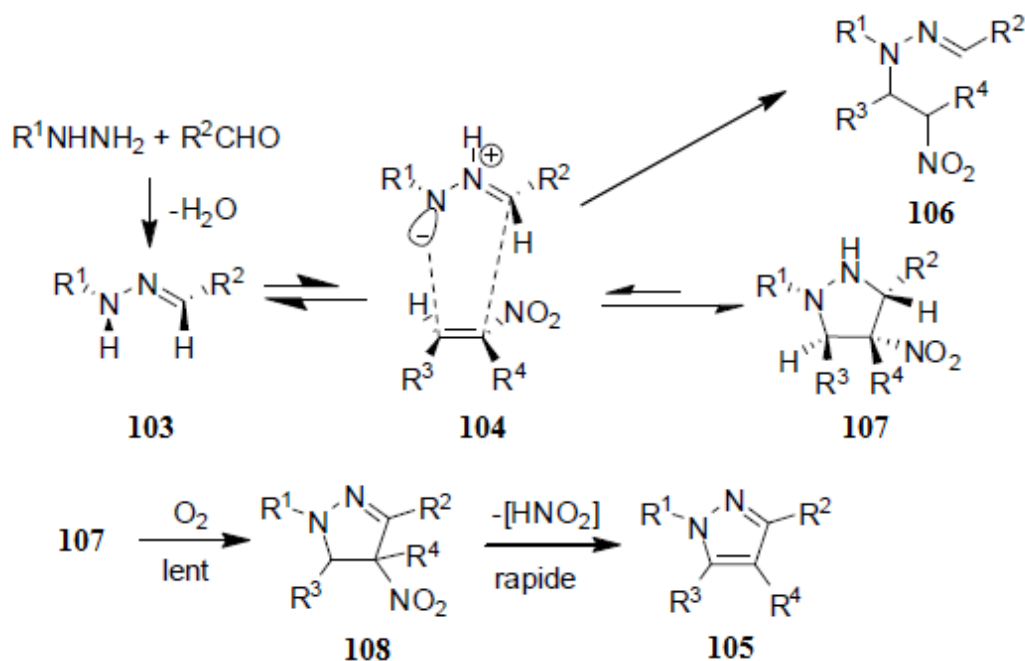


Schéma. II. 45. Mécanisme de formation de pyrazole.

A la suite de ces travaux, les même auteurs ont proposé une autre stratégie de synthèse basée sur l'utilisation des même substrats et conduisant de manière sélective à des pyrazoles substitués en position 1,3 et 4. Dans cette nouvelle approche, la cyclocondensation des nitrooléfines **104** sur les hydrazones **103** est réalisée à l'aide d'une base forte comme le *t*-BuOK [37]. Après traitement par un acide fort, le pyrazole **109** désiré est obtenu sous la forme d'un seul régioisomères (schéma. II. 46).

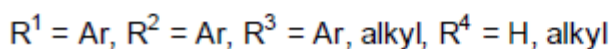
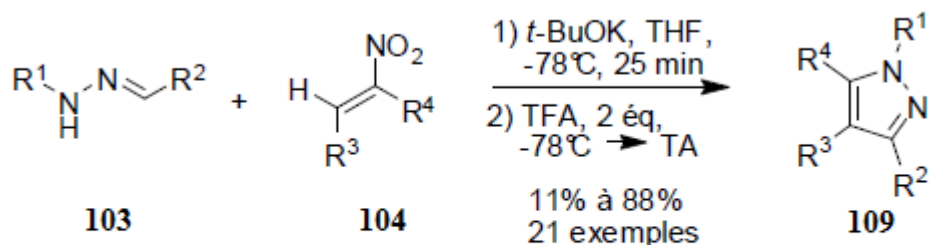


Schéma. II. 46. Mécanisme de formation de pyrazole à partir de hydrazone.

Le mécanisme proposé par les auteurs passe par une addition de *Michael* de l'hydrazone déprotonée **110** sur la nitrooléfine **104** pour donner l'intermédiaire **111**. Une cyclosation intramoléculaire fournit ensuite l'intermédiaire **112**, lequel, en présence de TFA, aboutit de manière irréversible au composé **113**. Après élimination d'acide nitreux et oxydation, les pyrazoles tétrasubstitués **109** sont obtenus (schéma. II. 47).

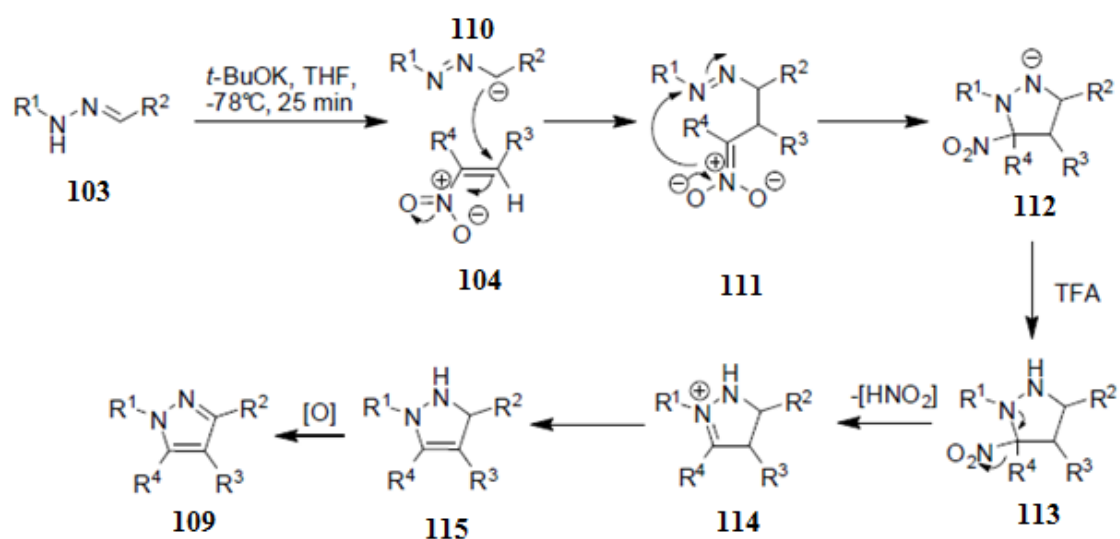


Schéma. II. 47. Mécanisme de formation de pyrazole par l'addition de *Michael*.

La complémentarité de ces deux approches est illustrée dans le schéma suivant. Selon les conditions de la réaction, il est possible d'accéder sélectivement à chacun des deux composés régioisomères **105a** et **109a** (schéma. II. 48).

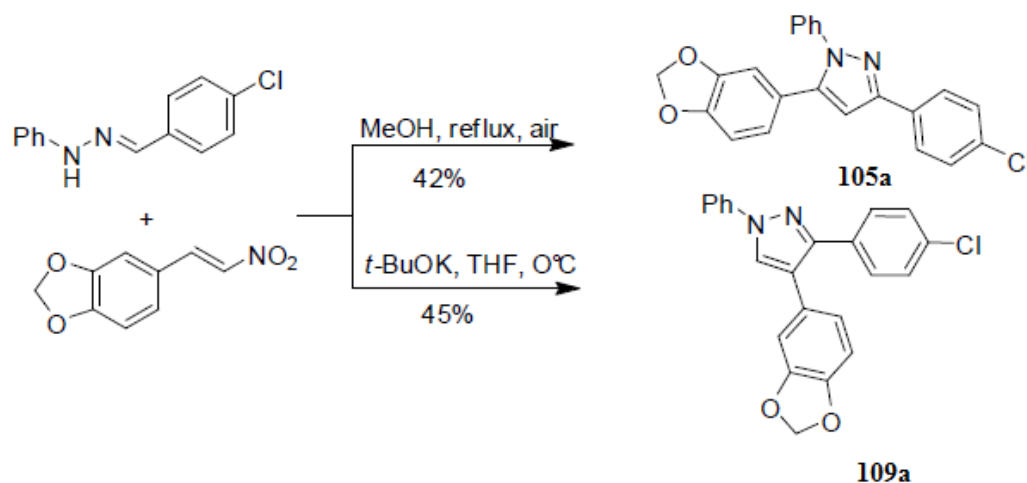


Schéma. II. 48.

II. 6. Conclusion

Les pyrazoles constituent une plateforme importante en chimie, en particulier en chimie organique, chimie pharmaceutique, agrochimie et en biologies. Le motif pyrazolique se trouve dans de nombreux médicaments et produits doués d'activités pharmacologiques très intéressantes. En plus, le pyrazole et ces dérivés peuvent trouver diverses applications dans le domaine de l'inhibition de la corrosion des métaux, notamment dans les solutions acides. De point de vue synthétique les pyrazoles jouent un rôle majeur dans la synthèse et l'élaboration des produits de hautes valeurs biologiques et pharmacologiques.

L'importance de cette famille d'hétérocycle a été rapportée dans nombre de travaux et articles. Cette importance a poussé les chimistes organiciens et les chercheurs à mettre en évidence de nouvelles méthodes et procédés permettant l'accès aux pyrazoles. Nous présentons dans ce travail la synthèse et la caractérisation de quelques dérivés de pyrazoles qui peuvent être utilisés plus tard dans plusieurs applications telles que (l'activité biologique, intermédiaire en synthèse organique, la catalyse ou à l'inhibition de la corrosion des aciers en milieu acide). Les molécules de pyrazole auxquelles nous nous sommes intéressés sont des pyrazoles ou pyrazolines 3,5-disubstitués par de nouveaux groupements phényles qui ont été synthétisés par une méthode plus simple décrite plus haut qui consiste à la

Chapitre II : Pyrazoles et ses dérivés

cyclocondensation déshydratante de quelques dérivés de chalcones en utilisant un dérivé d'hydrazine qui est le thiosemicarbazide comme entité nucléophile dans l'éthanol comme solvant et en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium. Les chalcones ou cétones α, β -insaturés utilisés comme entités électrophiles pour la préparation des pyrazoles sont obtenus par condensation de *Claisen-Schmidt* en faisant réagir l'acétophénone (nucléophile) avec des aldéhydes substitués comportent comme centres électrophiles.

References Bibliographies

- [1] T. Eicher, S. Hauptmann, *the Chemistry of Heterocycles, Edition George ThiemeVerlag Stuttgart-New York*, **1995**, 179.
- [2] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2597.
- [3] H. v. Pechmann, *Chem Ber*, **1898**, *31*, 2950.
- [4] (a) R. Huisgen, R. Grashley, H. Gotthardt, R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 48. (b) J. S. Clovis, W. Fliege, R. Huisgen, *Chem. Ber*, **1983**, *116*, 3062.
- [5] (a) N. T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332.
- [6] C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1467.
- [7] H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2895.
- [8] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2597.
- [9] F. Gosselin, P.D. O'Shea, R.A. Webster, R.A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett*, **2006**, 3267
- [10] C. Moureu, R. Delange, *Bull. Soc. Chem. Fr*, **1901**, *25*, 302.
- [11] B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis*, **2004**, 43.
- [12] Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2833.
- [13] B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 1135.
- [14] F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synlett*, **2008**, 1673.
- [15] A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang and M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6787.
- [16] A. Alberola, A. G. Ortega, M. L. Sadaba, M. C. Sanudo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 4061
- [17] O. I. El-Sabbagh, *European Journal of Medicinal Chemistry*; **44** (2009) 3746-3753. **1999**, *51*, 2675.
- [18] A. A.-H Abdel-Rahman, A. E.-S. Abdel-Megied, M. A. M. Hawata, E. R. Kasem, M. T. Shabaan, *Monatsh. Chem.*, **2007**, *138*, 889.
- [19] H. V. Pechmann, *chem. Ber*, **1898**, *31*, 2950.

- [20] Y. Kobayashi, Yamashita, K. Takahashi, H. Kuroda, I. Kumadaki, *chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 4402.
- [21] N. Jiang, C-J. Li, *Chem. Commun.*, **2004**, 394.
- [22] X. Qi, J. M. Ready, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3242.
- [23] M. J. Barnes, R. Conroy, D. J. Miller, J. S. Mills, J. G. Montana, P. K. Pooni, G. A. Showell, L. M. Walsh, J. B. H. Warneck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 354.
- [24] D. Vuluga, J. Legos, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Green Chem.*, **2009**, 11, 156.
- [25] J. W. Xie, Z. Wang, W. J. Yang, L. C. Kong, D. C. Xu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4352.
- [26] A. M. González-nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 224.
- [27] Y. Hari, S. Tsuchida, R. Sone, T. Aoyama, *Synthesis*, **2007**, 3371.
- [28] D. Browne, J. Taylor, A. Plant, J. Harrity, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 396.
- [29] Huisgen, R. Grashley, R. Gotthardt, H. Schmidt, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 48.
- [30] A. S. Shawali et H. M. Hassaneen, *Tetrahedron*, **1972**, 29, 121.
- [31] J. S. Clovis, W. Fliege, R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 3062.
- [32] P. D. Croce, C. La Rosa, G. Zecchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 12, 2621.
- [33] B. F. Bonini, M. C. Franchini, Gentili, E. Locatelli, A. Ricci, *Synlett*, **2009**, 2328.
- [34] L. M. Oh, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7943.
- [35] S. Dadiboyena, E. J. Valente, A. T. Hamme II, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1341.
- [36] X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3505.
- [37] X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1307.



TROISIEME CHAPITRE

*Synthèse et caractérisation des
chalcones et pyrazoles.*

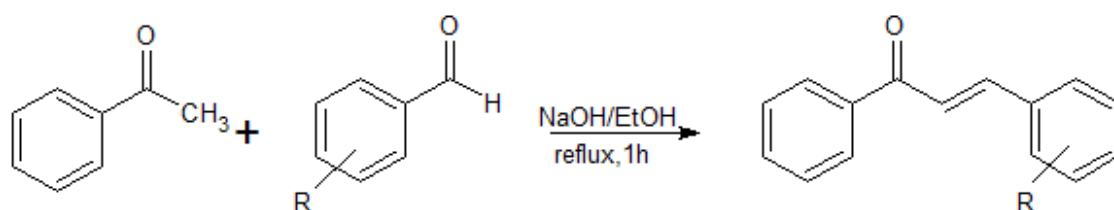


III. Synthèse et caractérisation des chalcones et pyrazoles

III. 1. Introduction

Les chalcones occupent une place importante parmi les produits naturels, ce sont des intermédiaires clés dans la biosynthèse des flavonoïdes [1-4]. Elles peuvent être obtenues par condensation aldolique de dérivés d'acétophénones et de benzaldéhydes substitués (catalyse acide ou basique). Les chalcones sont les syntones principaux dans la synthèse des nombreux composés hétérocycliques tel que les pyrazoles, les thiazoles et autres. La condensation de *Claisen-Schmidt* est la méthode la plus simple mise en évidence pour la préparation des chalcones. Cette réaction consiste à faire réagir l'acétophénone sur les dérivés de benzaldéhyde en présence d'un catalyseur basique tel l'hydroxyde de sodium [5-7]. Les chalcones sont de meilleurs précurseurs pour la synthèse des pyrazoles, cependant la condensation des dérivés carbonyles α , β -insaturés, en plus particulièrement les cétones insaturés, notamment les dérivés de la chalcone avec les hydrazines et ces dérivés tel le thiosemicarbazide conduit aux pyrazoles 3,5-disubstitués avec des rendements satisfaisants. Le présent travail porte sur la synthèse et la caractérisation de quelques dérivés de pyrazole ou pyrrolidines en utilisant les chalcones préalablement préparés comme réactifs de départ. En outre, des analogues de chalcone comme les dérivés de benzylidène acétone ont été synthétisés par la même réaction (*Claisen-Schmidt*) en utilisant l'acétone (propanone) comme nucléophile avec des dérivés de benzaldéhyde. Le plan général de notre synthèse est donné dans les schémas suivants.

✓ Synthèse des chalcones par réaction de *Claisen-Schmidt*



R=H, o-OMe, m-OMe, -N(CH₃)₂,...

Schéma. III. 1. Plan générale de synthèse de chalcones.

✓ Synthèse des dérivés dibenzylidèneacétone

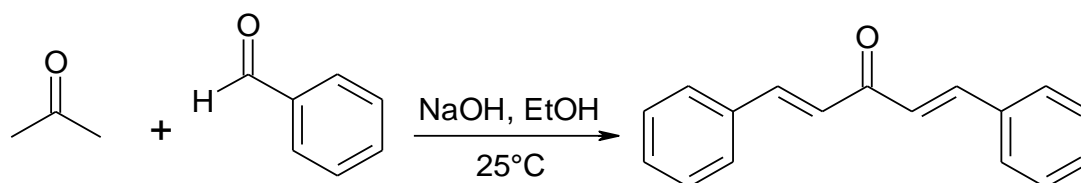


Schéma. III. 2. Plan générales de synthèse de dibenzylidèneacétone.

✓ Synthèse des pyrazoles par condensation des chalcones avec thiosemicarbazide

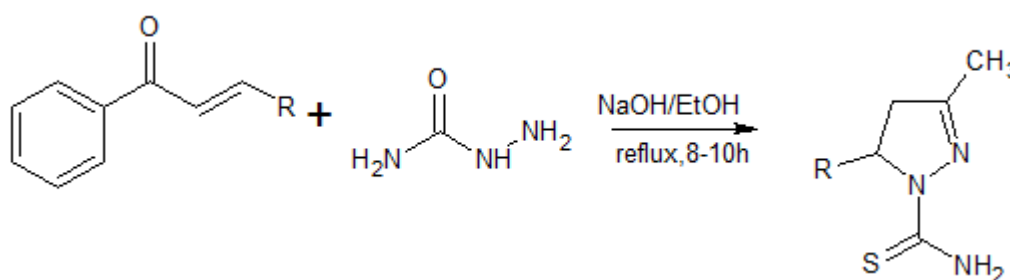


Schéma. II. 3. Plan général de synthèse des pyrazoles.

III. 2. Synthèses des chalcones et dérivés

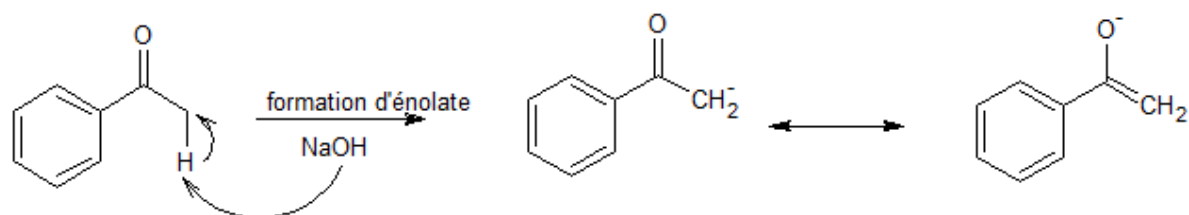
Les chalcones employées dans cette synthèse ont été préparés via la réaction de *Claisen-Schmidt*. Cette dernière consiste à faire réagir une cétone phénylique telle que l'acétophénone comme entité nucléophile sur des aldéhydes aryliques comme les dérivés de benzaldéhyde qui sont comportés comme des sites électrophiles. La réaction s'effectue dans l'éthanol comme solvant polaire protique et en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium comme base permet la déprotonation des hydrogènes en α de l'acétophénone est la formation des énolates (réactifs nucléophiles) qui seront condensés sur le carbonyle (réactifs électrophiles) des aldéhydes pour donner les chalcones décrites dans le schéma III. 1 et schéma III. 2.

III. 2. 1. Mécanisme de formation des chalcones

Le mécanisme de la réaction de *Claisen-Schmidt* passe d'abord par la formation de l'entité énolate formée par déprotonation d'un hydrogène en α du carbonyle de l'acétophénone par l'ion hydroxyle fourni par la base NaOH. L'énolate ainsi formée se condense sur le carbonyle de l'aldéhyde pour donner un composé β -hydroxycétone qui se

déshydraté sous l'effet de la température en une cétone α , β -insaturé ou chalcone désirée (Schéma. III. 4).

✓ Formation d'énanolate en présence de la base NaOH



✓ Addition nucléophile de l'énanolate sur le carbonyle de l'aldéhyde

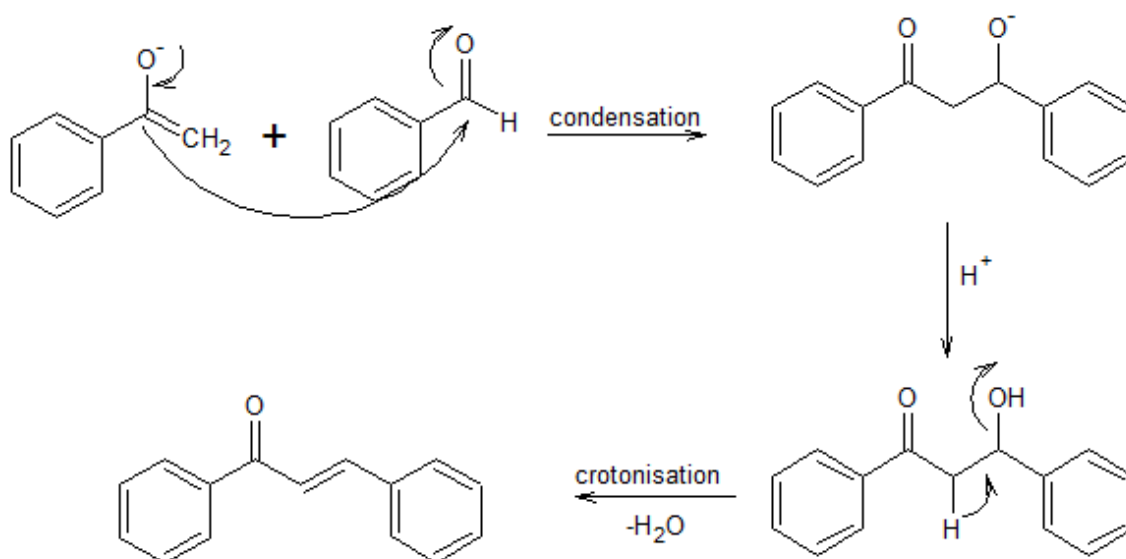


Schéma. III. 4. Plan Générales de formation de Chalcones.

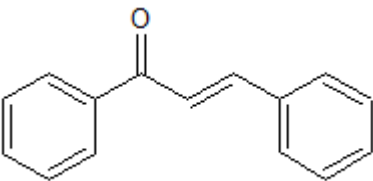
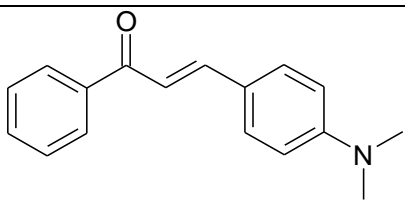
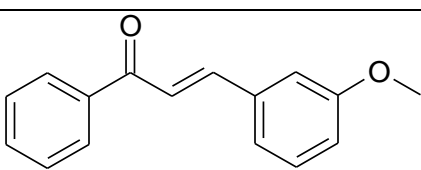
III. 2. 2. Mode opératoire de chalcone et dérivée

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'une agitation, surmonté d'un réfrigérant à reflux, dissoudre **3g** d'hydroxyde de sodium dans **20 ml** d'eau. Puis ajouter ensuite **20 ml** d'éthanol absolu. Ajouter en une seule fois **6g** d'acétophénone fraîchement distillée puis **5.3g** benzaldéhyde pur. Agiter et porter à reflux pendant une durée de 1-2h, en maintenant une bonne agitation. Refroidir ensuite le mélange réactionnel dans un bain de glace, tout en agitant. La chalcone de couleur jaune pâle précipite au bout de 30 mn, le produit est filtré sur Büchner, lavé avec de l'eau glacée jusqu'à pH neutre, puis avec un peu d'éthanol glacé. A la fin la chalcone est recristallisée dans l'éthanol.

III. 2. 3. Résultats expérimentaux

Les structures, les points de fusion, ainsi que les rendements des produits obtenus pendant cette partie expérimentale, à savoir les chalcones sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau. III. 1. Résultats de synthèse des chalcones.

Structure	T _f (°C)	R %
 <p>1,3-diphénylprop-2-ène-1-one</p>	55	85
 <p>3-(4-(diméthyl amino)phenyl)-1-phenyl pro-2-en-1-one</p>	112	54.2
 <p>3-(3-méthoxy)phenyl)-1-phenyl pro-2-en-1-one</p>	60	70

III. 2. 4. Résultats spectrales des chalcones (IR (cm⁻¹), RMN ¹H et RMN ¹³C (ppm))

1,3-diphénylprop-2-ène-1-one: Rt: 85 %; Tf: 55°C; Recristalliser dans éthanol.

- IR (cm⁻¹): 3055.77–3027.94 (C–H, aromatique), 1661.51 (C=O, carbonyle), 1573.79 (C=C, olefin) **Figure. III. 1.**
- RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, d(ppm)): 8.18 (d, 2H, Ha), 7.99 (d, 1H, Hb), 7.58 (d, 1H, Hc), 7.45–7.65 (m, 8H, Hd) **Figure. III. 2.**

- RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz, $d(\text{ppm})$): 189.67 (C1), 122.51 (C2), 144.51 (C3), 138.01 (C4), 135.11 (C4), 133.64 (C7), 131.12 (C7'), 128.61–129.27 (C5, C6, C8 et C9), 128.11–128.38 (C50, C60, C80 et C90) **Figure. III. 3.**

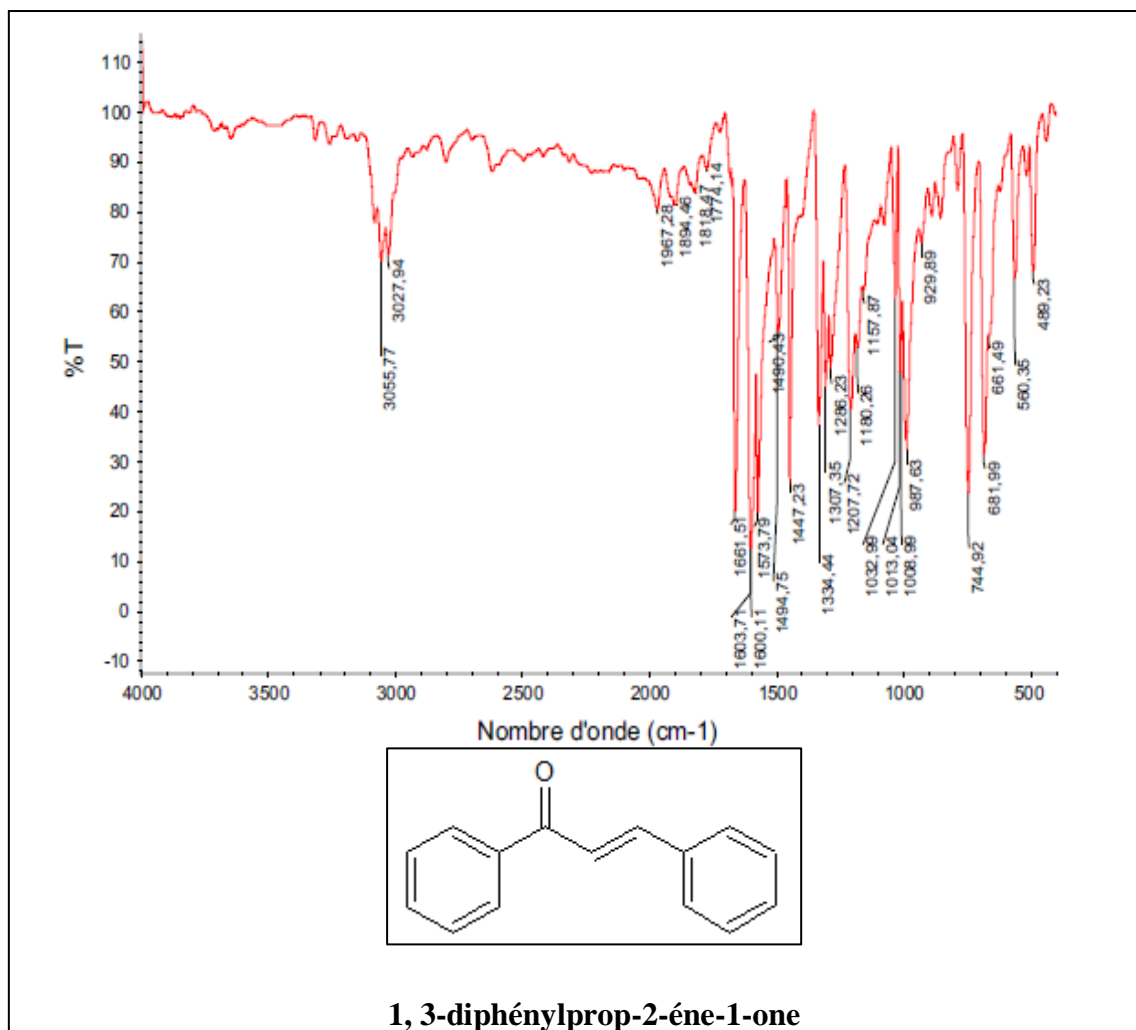


Figure. III. 1. Spectre IR de chalcone 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one

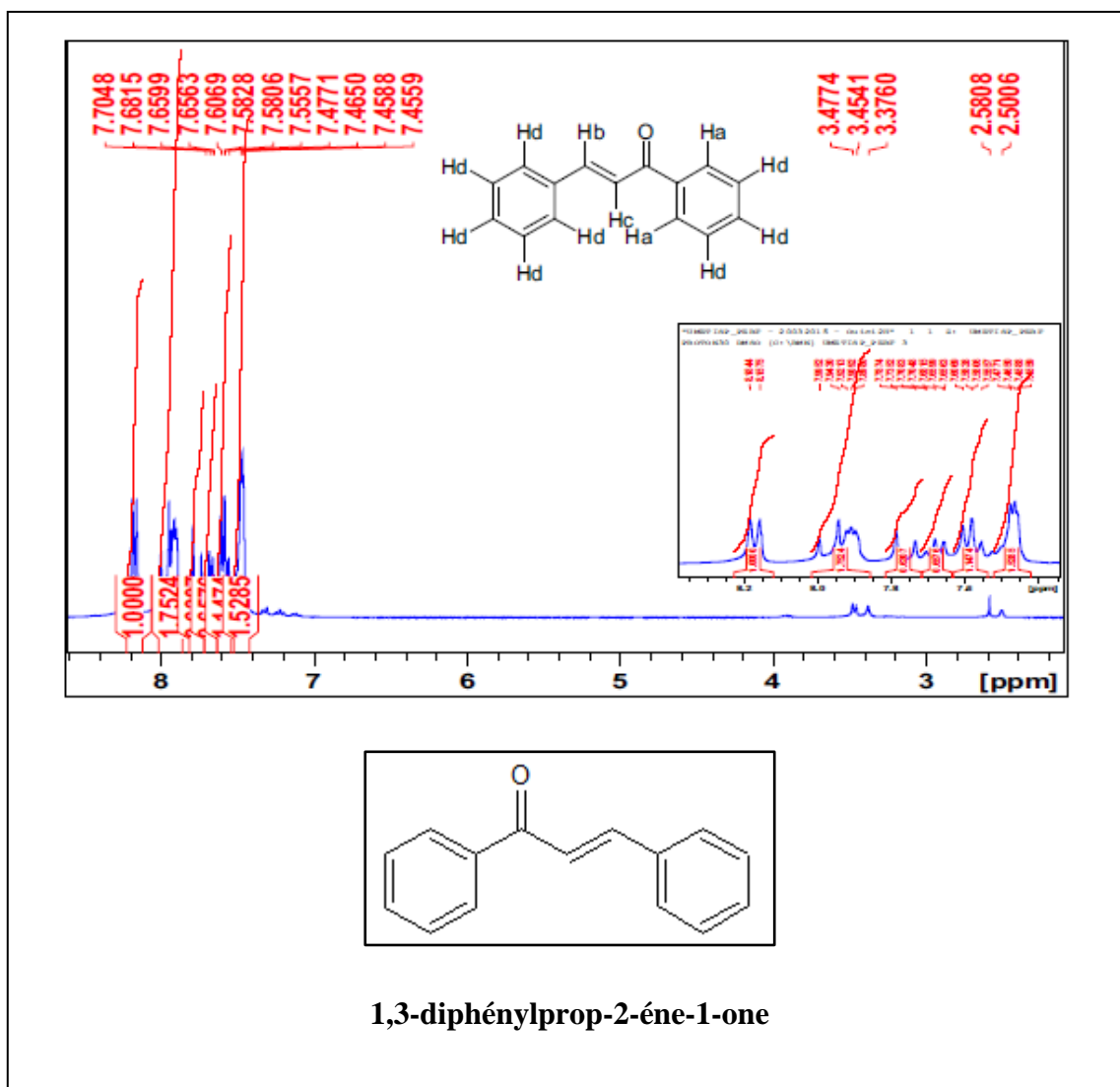


Figure. III. 2. Spectre RMN ¹H de chalcone 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one

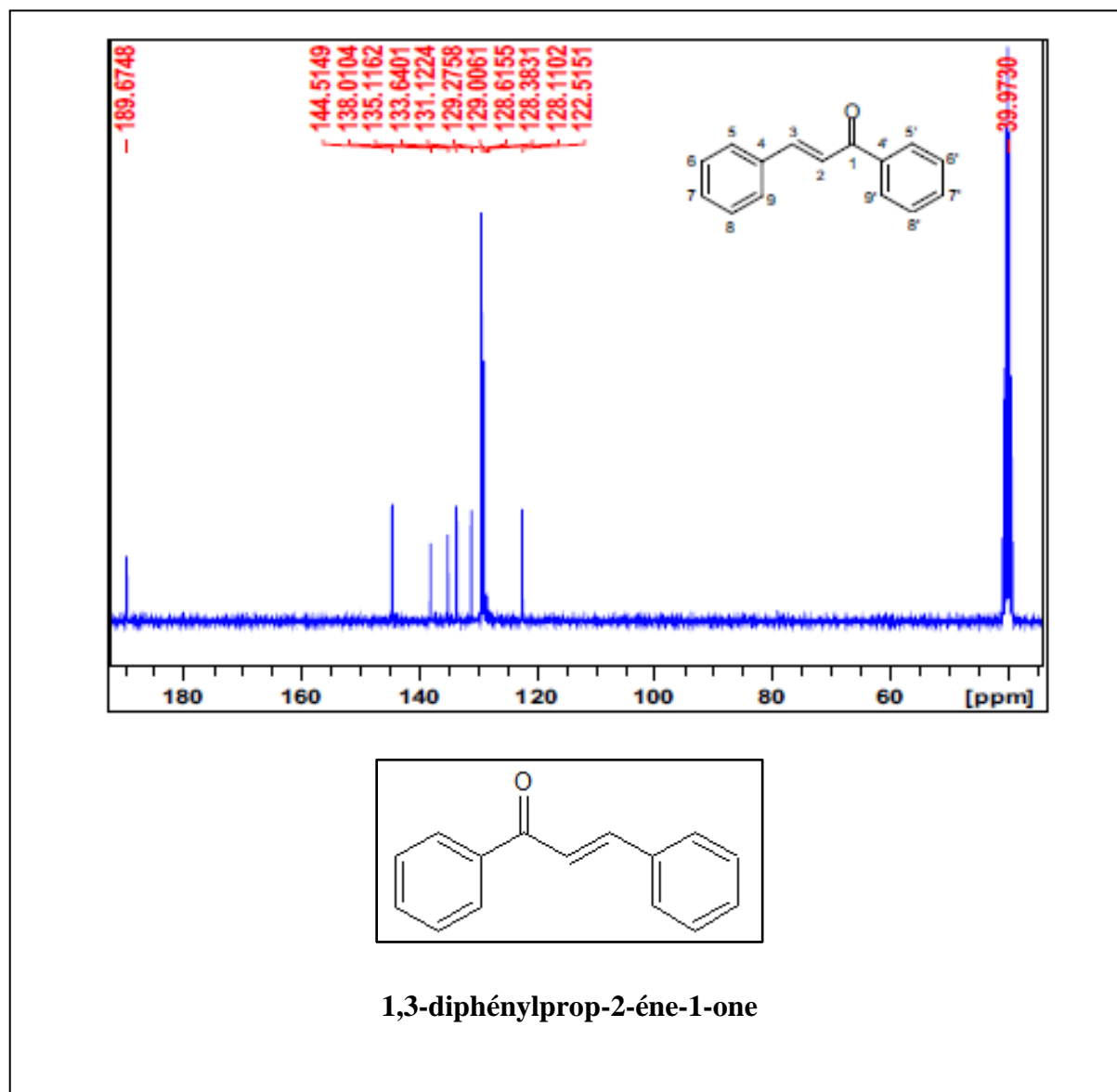


Figure. III. 3. Spectre RMN ^{13}C de chalcone 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one

3-(3-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one: Rt:70 %; Tf: 60°C; Recristalliser dans le éthanol.

- **IR (Cm^{-1})**: 3050.13 (C–H, aromatique), 2955.15–2831.66 (C–H, OCH_3), 1655.35 (C=O, carbonyle), 1572.94 (C=C, oléfine), 1259.81 (C–O, OCH_3) **Figure III. 4.**
- **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, d(ppm))**: 8.17 (d, 2H, Ha), 7.94 (d, 1H, Hb), 7.59 (d, 1H, Hc), 7.03–7.67 (m, 8H, Hd), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) **Figure III. 5.**
- **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz, d(ppm))**: 189.68 (C1), 122.76 (C2), 144.51 (C3), 160.11 (C6) 137.98 (C40), 136.52 (C4), 133.66 (C70), 113.83 (C5), 117.23 (C7), 55.77 (C10) **Figure III. 6.**

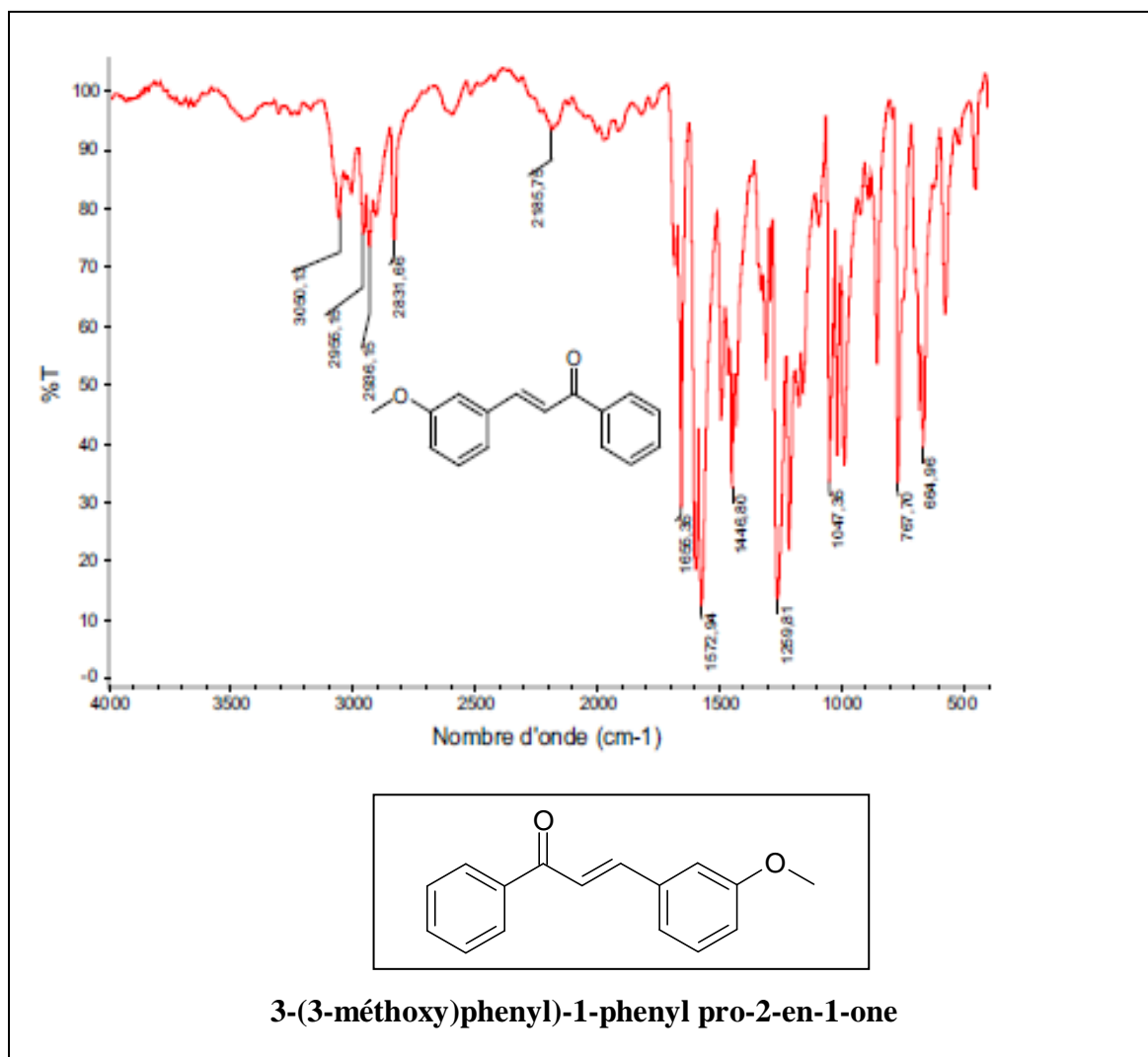


Figure. III. 4. Spectre IR de chalcone 3-(3-méthoxy)phenyl)-1-phenyl pro-2-en-1-one

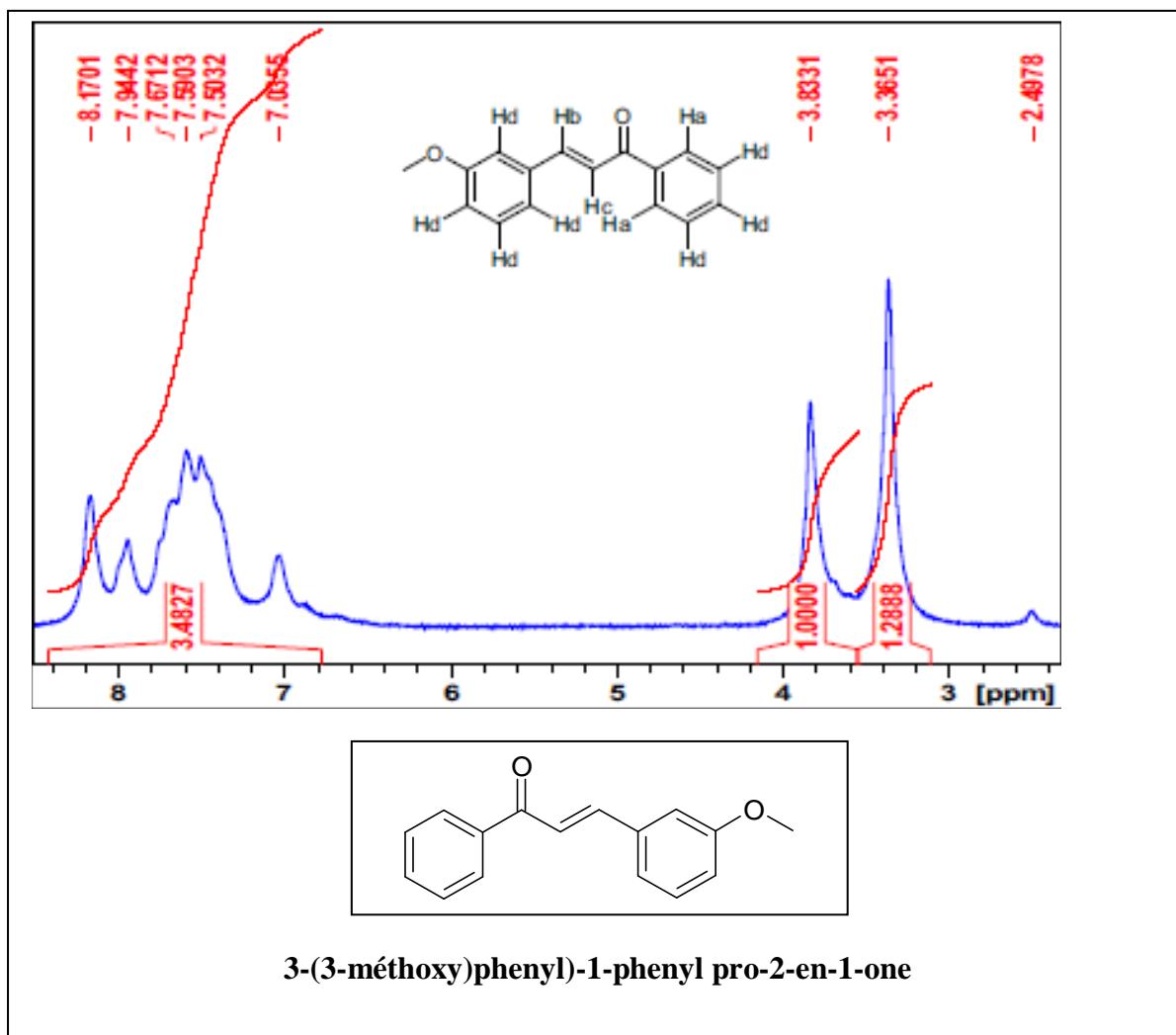


Figure. III. 5. Spectre RMN ^1H de chalcone 3-(3-méthoxy)phenyl)-1-phenyl pro-2-en-1-one

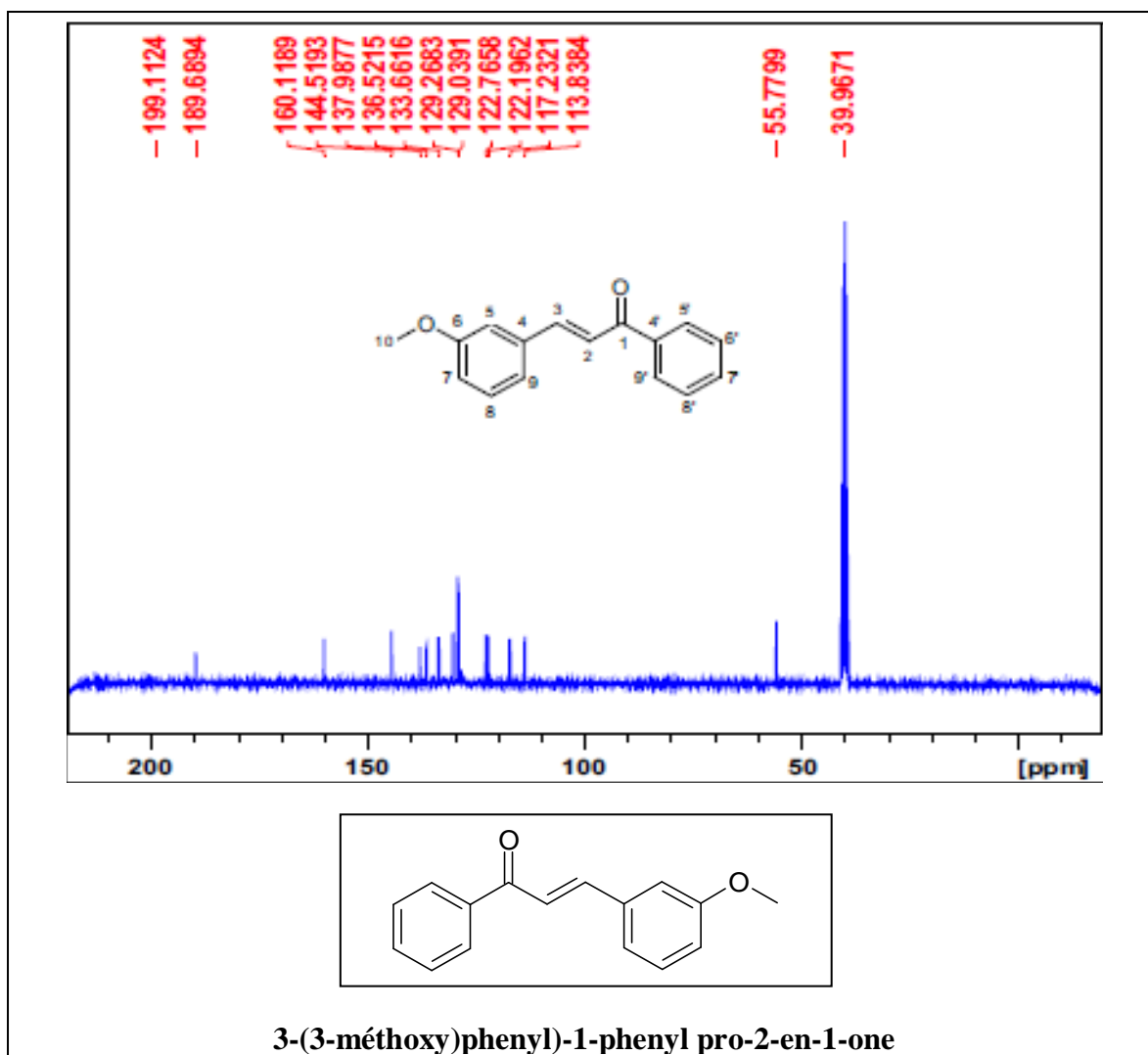


Figure. III. 6. Spectre RMN ^{13}C de chalcone 3-(3-méthoxy) phényle)-1-phenyl pro-2-en-1-one.

III. 3. Synthèse des dérivés de dibenzylacétone

La synthèse des dérivés dibenzylidènes acétone s'effectue par la même réaction et dans des conditions douces, en effet la réaction se déroule à la température ambiante (**Schéma. III. 2**).

III. 3. 1. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de cette réaction est similaire que la réaction précédente (synthèse de chalcone), c'est-à-dire l'énolate de l'acétone se réagira avec le carbonyle des aldéhydes suivie d'une déshydratation. En outre la propanone à subir une double déprotonation en présence d'un excès de la base (**Schéma. III. 5**).

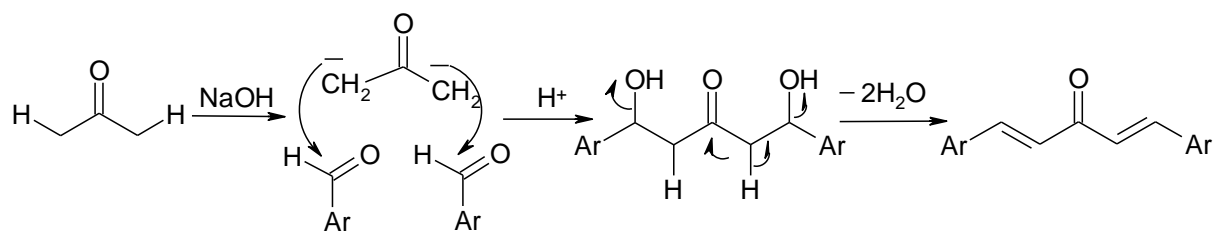


Schéma. III. 5. Mécanisme de formation de dibenzylidène acétone

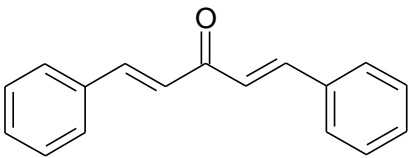
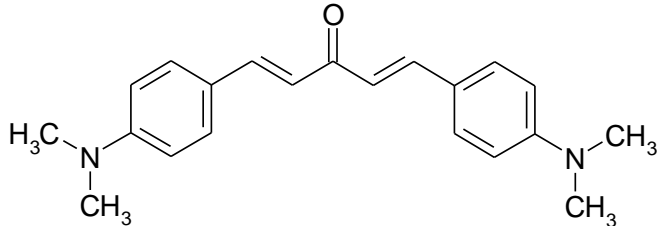
III. 3. 2. Mode opératoire

On pèse **6.7g** de la soude NaOH en la dissout dans **50ml** d'eau distillée puis en lui rajouté **40 ml** d'éthanol en appelle cette solution **A**. On mélange **6.2 ml** de benzaldéhyde avec **3 ml** d'acétone en appelle cette solution **B**. On met la solution **A** dans un ballon et en lui ajouté la moitié de la solution **B** on laisse à température ambiante pendant **15 mn**, après on ajoute la deuxième moitié de la solution **B** et en continue l'agitation pendant 30 mn. En laisse le produit refroidir à température ambiante. Le dibenzylacétone de couleur jaune foncée obtenu est filtre, puis recristallise dans l'éthanol.

III. 3. 3. Résultats expérimentaux

Les structures, les points de fusion, ainsi que les rendements des produits obtenus pendant cette partie expérimentale, à savoir les dérivés de dibenzylidènes sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau. III. 2. Résultats de synthèse des dibenzylidèneacétone.

Structure	T _f (°C)	R %
 <p>1,5-diphénylpenta-1,4-diene-3-one</p>	108-109	77.94
 <p>1,5-bis(4-(diméthylamino)phényl)penta-1,4-dien-3-one</p>	190	42.65

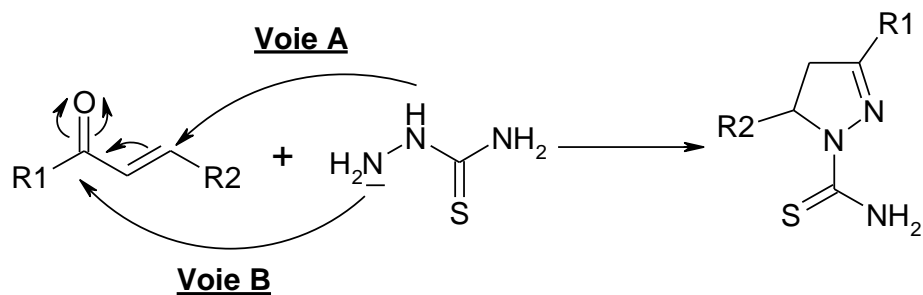
III. 4. Synthèse de pyrazole et dérivée

Les pyrazoles synthétisés dans ce travail par l'une des méthodes décrites dans le chapitre. II, sont utilisés dans la suite de ce chapitre pour la préparation des hétérocycles pyrazoliques. En effet, le procédé suivi pour la préparation des pyrazoles consiste à la condensation des dérivés de la chalcone obtenus avec un dérivé de l'hydrazine qui est de notre cas le thiosemicarbazide en utilisant l'éthanol comme solvant protique polaire. D'une façon générale, notre synthèse est basée sur la cyclisation intermoléculaire déshydratante des intermédiaires réactionnels hydrazones [8, 9]. Cependant, les chalcones obtenus sont ensuite engagés dans une réaction avec le thiosemicarbazide en milieu basique dans l'éthanol. La réaction nécessite un chauffage à reflux durant 6 à 8h au plus [10]. Le plan général de cette synthèse est illustré dans le schéma III. 3.

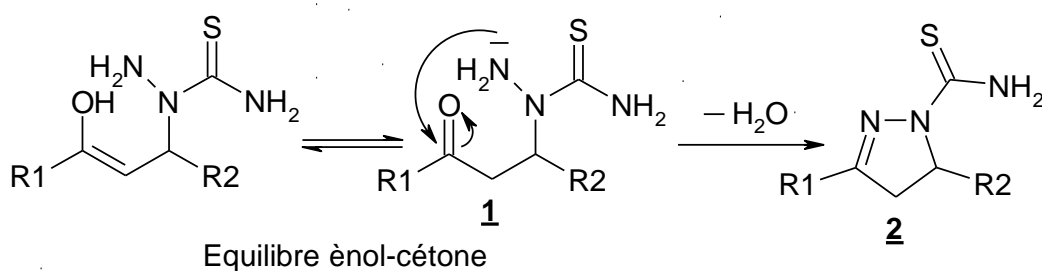
III. 4. 1. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme d'accès aux pyrazole a été décrit par plusieurs auteurs en proposant deux voies pour expliquer la régiosélectivité obtenue. La première voie (voie A) passerait par l'addition de l'amine secondaire de l'hydrazine sur le carbone en position β de la cétone vinylique (du chalcone) suivie de la formation intramoléculaire de l'imine **1** pour donner la pyrazoline **2**. La deuxième voie proposée passe d'abord par la formation de l'imine **3** suivie de

l'addition de type *MICHAEL* de l'amine secondaire, un réarrangement prototropique **4** fournirait ensuite la pyrazoline **2** désirée (**Schéma II. 6**).



Voie A: Formation d'un β -aminocétone, Cyclisation intramoléculaire déshydratante



Voie B: Formation d'une imine, Cyclisation intermoléculaire et réarrangement prototropique

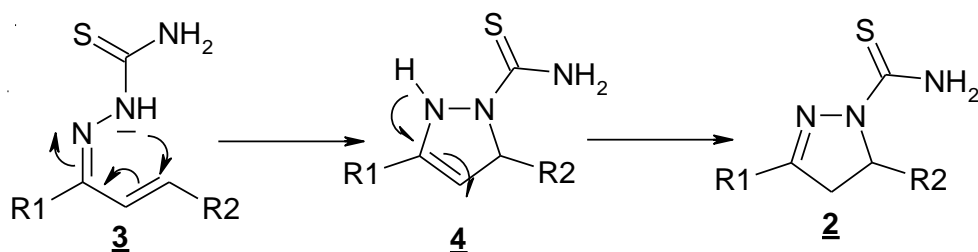


Schéma III. 6. Mécanisme d'obtention des pyrazoles à partir des chalone

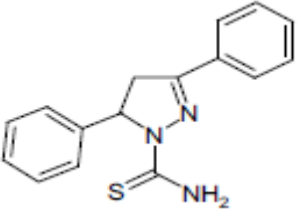
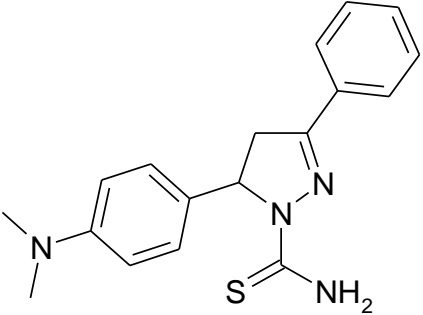
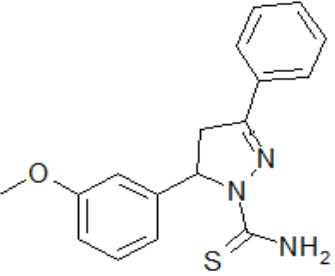
III. 4. 2. Mode opératoire

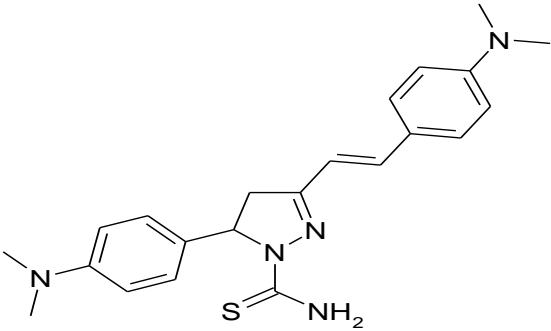
Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2 g de NaOH dans 30 ml d'éthanol ensuite 4,16 g (0,02mol) de la chalcone et 2 g (0,02 mol) de thiosemicarbazide ont été ajoutés. Le mélange est agité et porté à reflux pendant 8-10 h. À la fin de ce temps, le mélange réactionnel est refroidit dans un bain glace. Les pyrazoles DAP et DDP de couleur orange et rouge brique respectivement, sont recristallisés dans un mélange eau-éthanol.

III. 4. 3. Résultat expérimentale

Les structures, les points de fusion, ainsi que les rendements des produits obtenus pendant cette partie expérimentale, à savoir les dérivés de pyrazole sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau. III. 3. Résultats de synthèse des pyrazoles.

Structure	T _f (°C)	R %
 <p>3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide</p>	202	57
 <p>5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide</p>	220	67.36
 <p>5-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide</p>	190	67

 <p>5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide</p>	<p>185</p>	<p>77.77</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	---------------------

III. 4. 4. Résultat spectrales des pyrazoles (IR (cm⁻¹), RMN ¹H et RMN ¹³C (ppm))

3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide R%:57%; T_f:202°C; recristalliser dans éthanol.

- IR (cm⁻¹): 3479.08–3344.21 (NH₂), 3053.44 (C–H, aromatique), 1599.20 (C=C, aromatique) **Figure. III. 7.**
- RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, d(ppm)): 3.10–3.36 (dd, 1H, C2–Ha pyrazole), 3.85–3.95 (dd, 1H, C2–Ha pyrazole), 5.90–5.95 (dd, 1H, C3–Hb pyrazole), 7.11–8.084 (m, 10H, ArH+ s,2H, NH₂) **Figure. III. 8.**
- RMN ¹³C (DMSO-d₆, 300 MHz, d(ppm)): 176.57 (C10), 155.39(C1), 143.46 (C4), 131.35 (C40), 125.74–131.02 (C5–C9 et C50–C90), 63.30 (C3), 42.85(C2) **Figure. III. 9.**

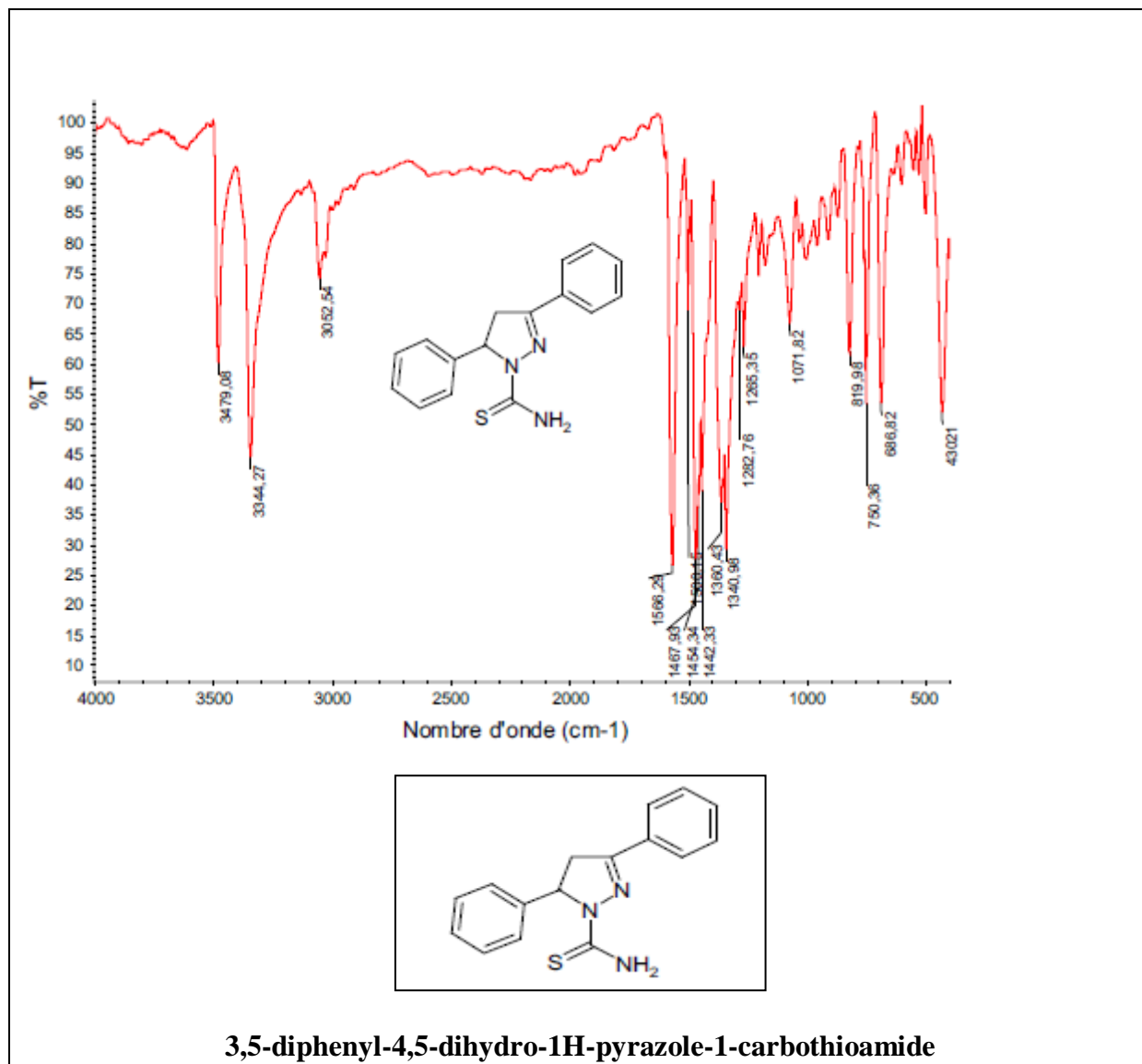


Figure. III. 7. Spectre IR de chalcone 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

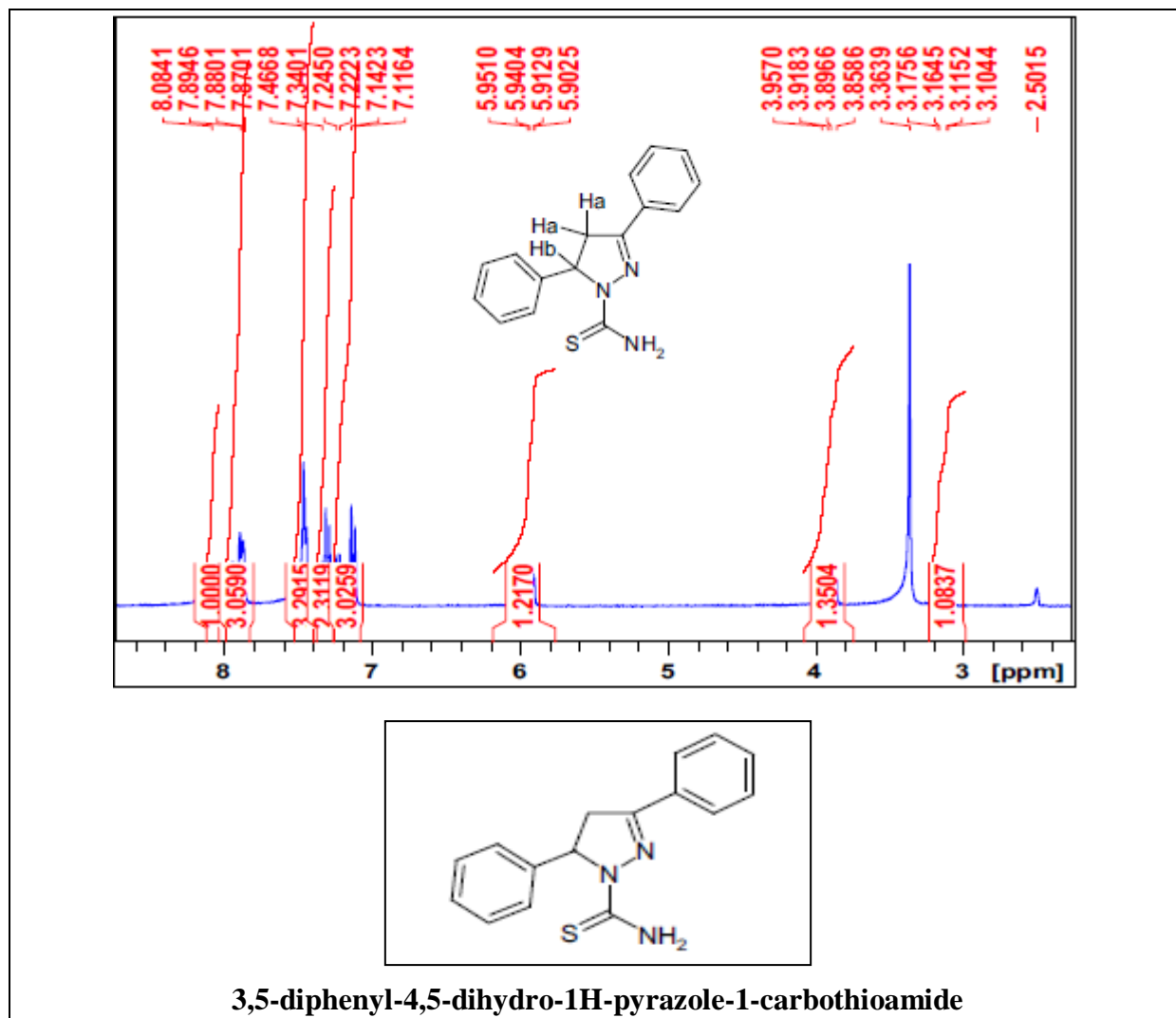


Figure. III. 8. Spectre RMN ^1H de chalcone 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.

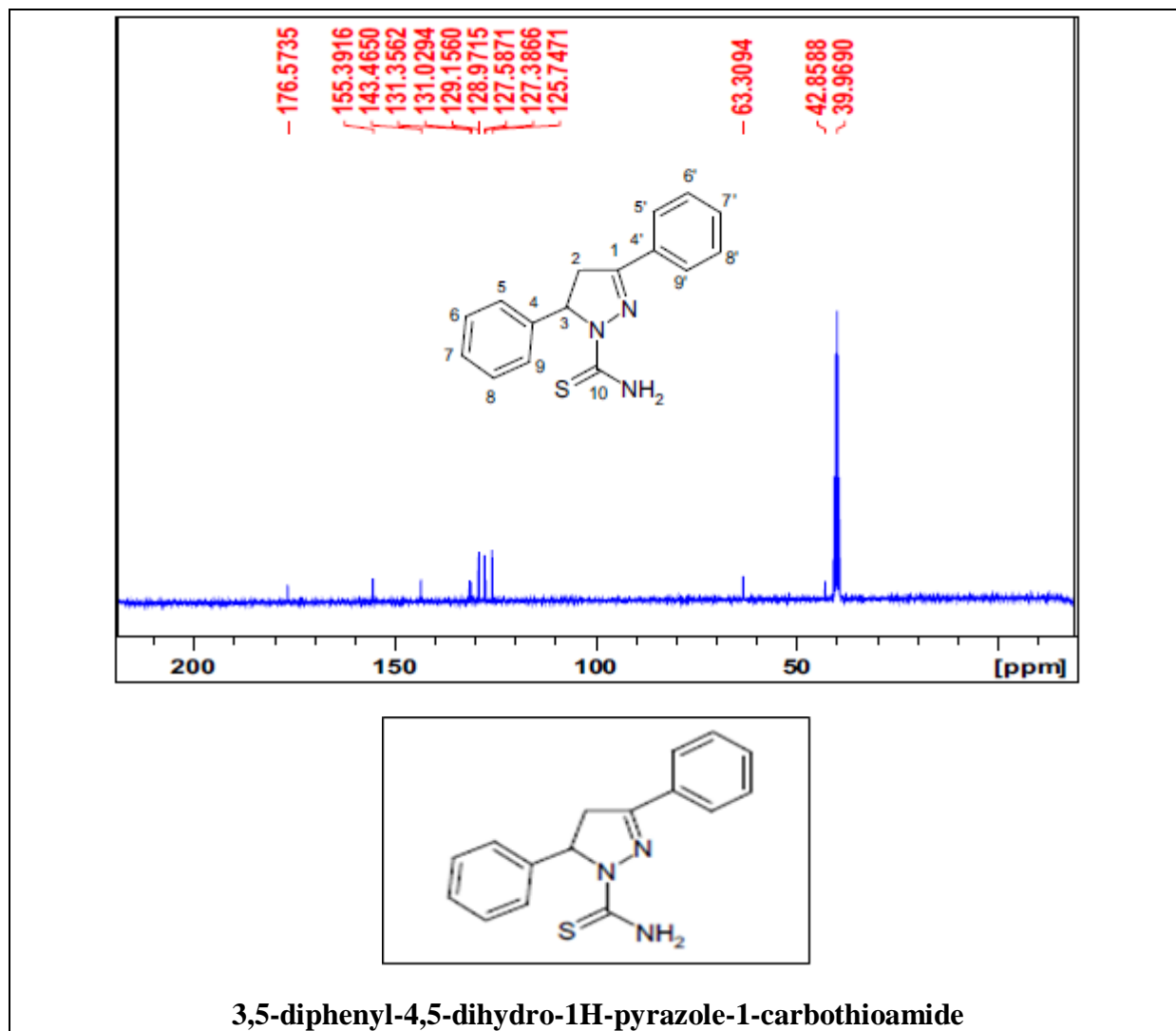


Figure. III. 9. Spectre RMN ^{13}C de chalcone 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

5-(4-(dimethylamino)phenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide:

Rt=67,36%, $T_f = 220^\circ\text{C}$

- *IR* (KBr (cm^{-1})): 1599,20 (C=C aromatique), 3053,44 (C-H, aromatique), 3344,21 - 3479,08 (NH₂). **Figure. III. 10.**
- *RMN*¹H (DMSO, 300 MHz, δ (ppm)): 3,04 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,68-6,80 (m, 2H, H_a et H_b), 7,56-8,00 (m, 9H, H-Ar), 9,66 (s, 2H, NH₂). **Figure. III. 11.**
- *RMN*¹³C (DMSO, 300 MHz, δ (ppm)): 40,23 (C₁₁, C_{11'}), 112,13 (C_{6'}, C_{8'}), 129,06 (C_{5'}, C_{9'}), 143,95 (C_{7'}), 151,98, (C₃), 177,88 (C₁₀). **Figure. III. 12.**

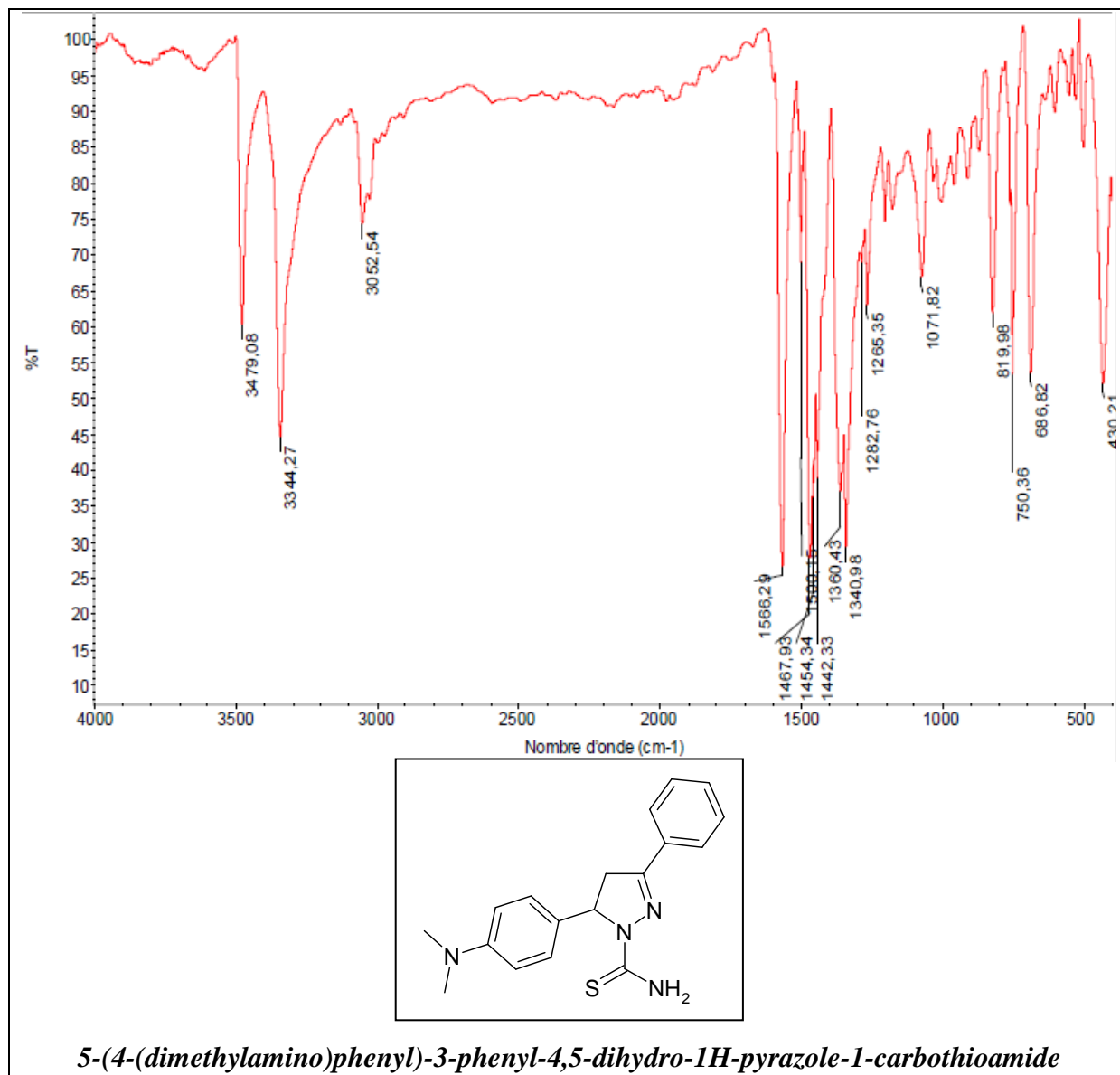


Figure. III. 10. Spectre IR de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

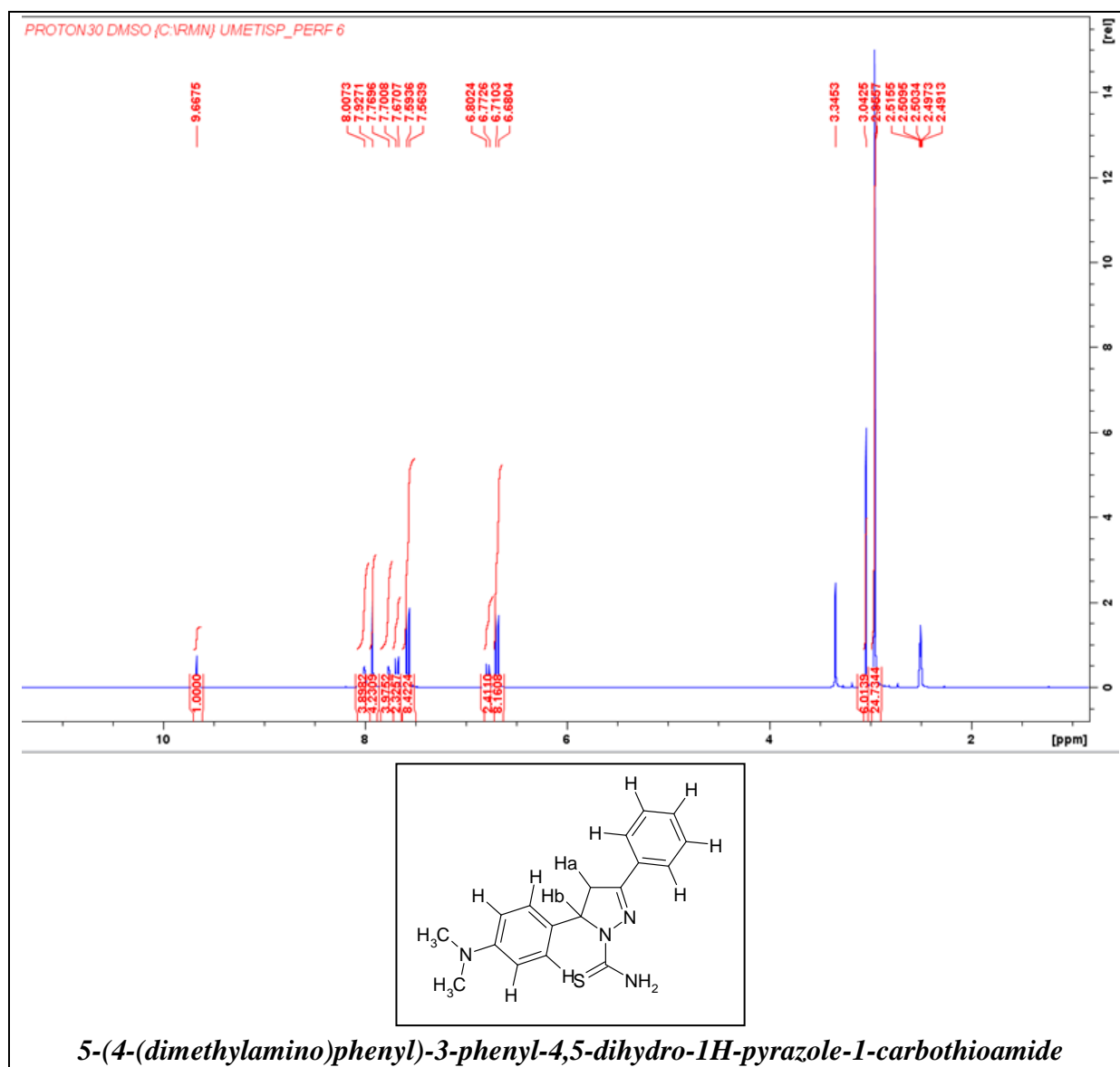


Figure. III. 11. Spectre RMN ^1H de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

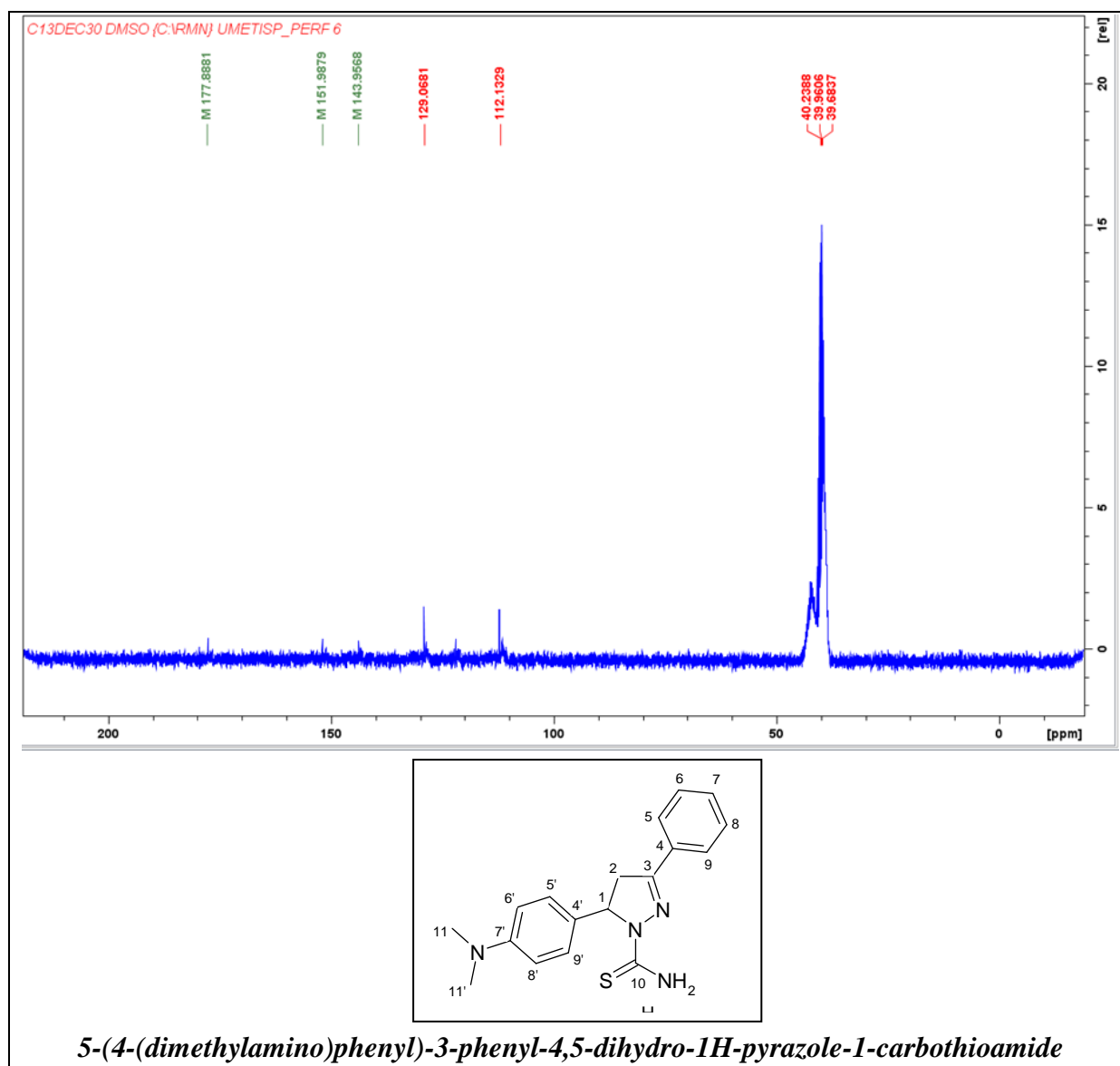


Figure. III. 12. Spectre RMN ¹³C de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

5-(3-méthoxyphényl)-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide R%: 67 %; Tf: 190 °C; recristalliser dans éthanol;

- **IR (Cm-1)**:3428.44–3253.59 (NH₂), 3140–3055.01 (C–H, aromatique), 2999.70–2832.85 (C–H, –OCH₃), 1576.08(C=C, aromatique) **Figure. III. 13.**
- **RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, d(ppm))**: 3.10–3.36 (dd,1H, C2–Ha pyrazole), 3.82–3.93 (dd, 1H, C2–Ha pyrazole+ s, 3H, OCH₃),5.87–5.92 (dd, 1H, C3–Hb pyrazole), 7.11–7.89 (m, 10H, ArH+ s, 2H, NH₂) **Figure. III. 14.**
- **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 300 MHz, d(ppm))**: 176.61 (C10), 159.79 (C6), 155.44 (C1), 145.04 (C4), 131.34 (C40), 127.57–131.03 (C8–C9 et C50–C90), 111.84–112.30 (C5 et C7), 63.22 (C3), 55.42 (C11), 42.81 (C2) **Figure. III. 15.**

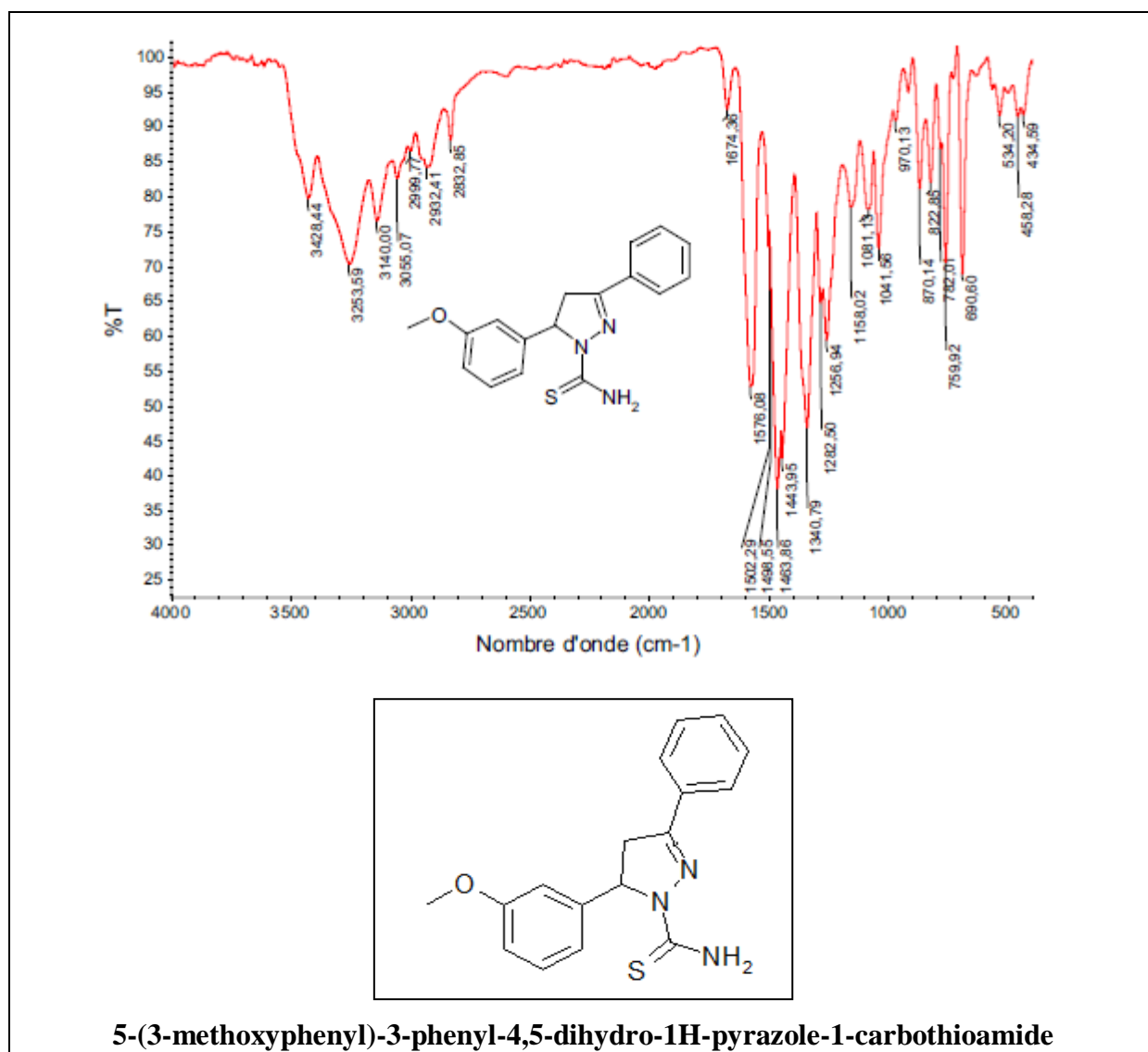


Figure. III. 13. Spectre IR de chalcone 5-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

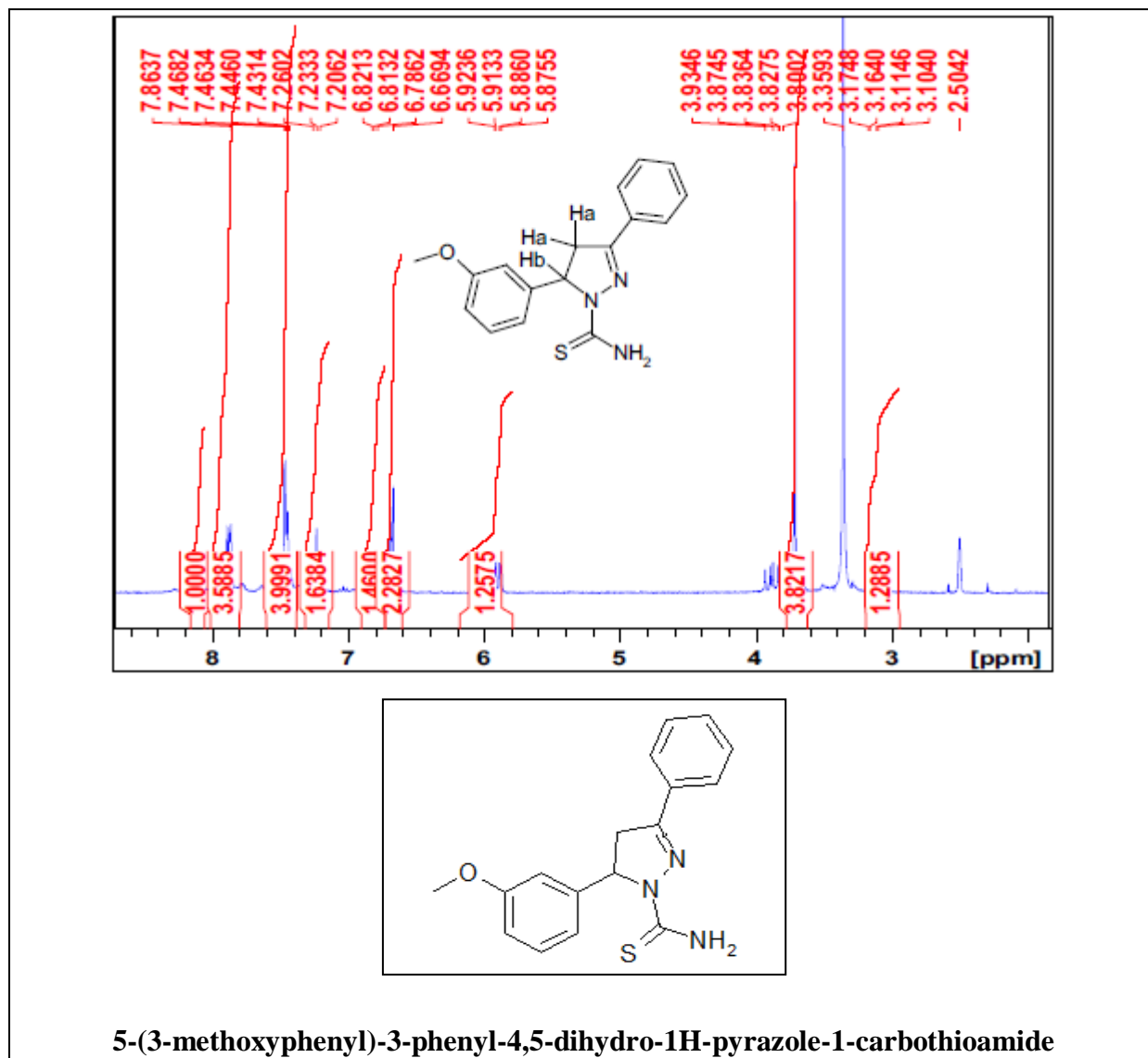


Figure. III. 14. Spectre RMN ¹H de chalcone 5-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

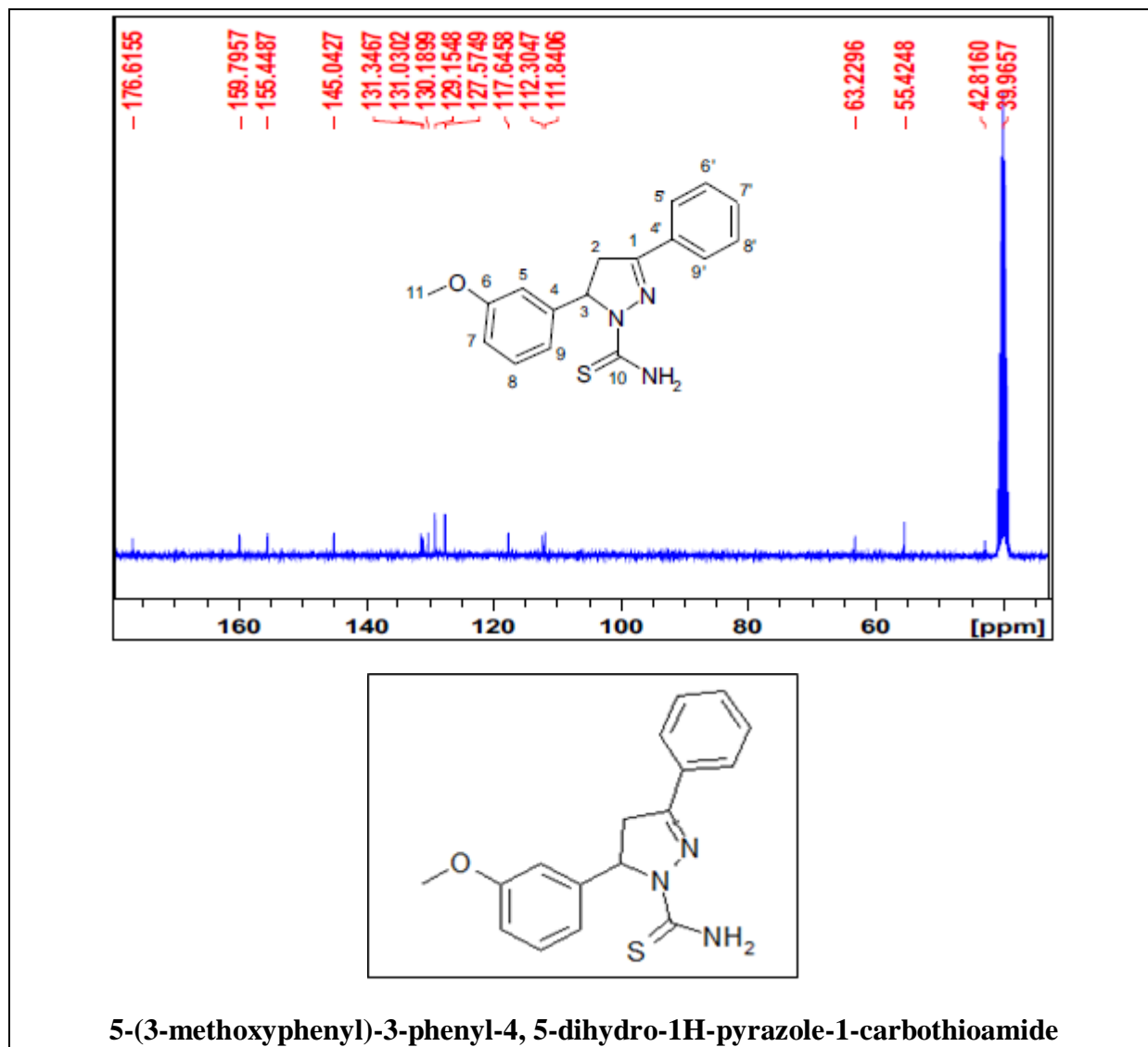


Figure. III. 15. Spectre RMN ^{13}C de chalcone 5-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-(4-(dimethylamino)styryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide: $R_t = 77,77\%$, $T_f = 185^\circ\text{C}$

- RMN ^1H (DMSO, 300 MHz, δ (ppm)): 3,36 (s, 12H, $2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,51-8,00 (m, H_a , H_b , H_c , H_d , 8H, H-Ar.), 9,54 (s, 2H, NH_2). **Figure. III. 16.**
- RMN ^{13}C (DMSO, 300 MHz, δ (ppm)): 40,22 (C_{13} , C_{13}'), 112,13-113,30 (C_8 , C_8' , C_{10} , C_{10}'), 121,46-122,64 (C_5), 129,06-130,54 (C_7 , C_7'), 142,82-144,63 (C_9 , C_9'), 151,83-152,24 (C_3), 177,44 (C_{12}). **Figure. III. 17.**

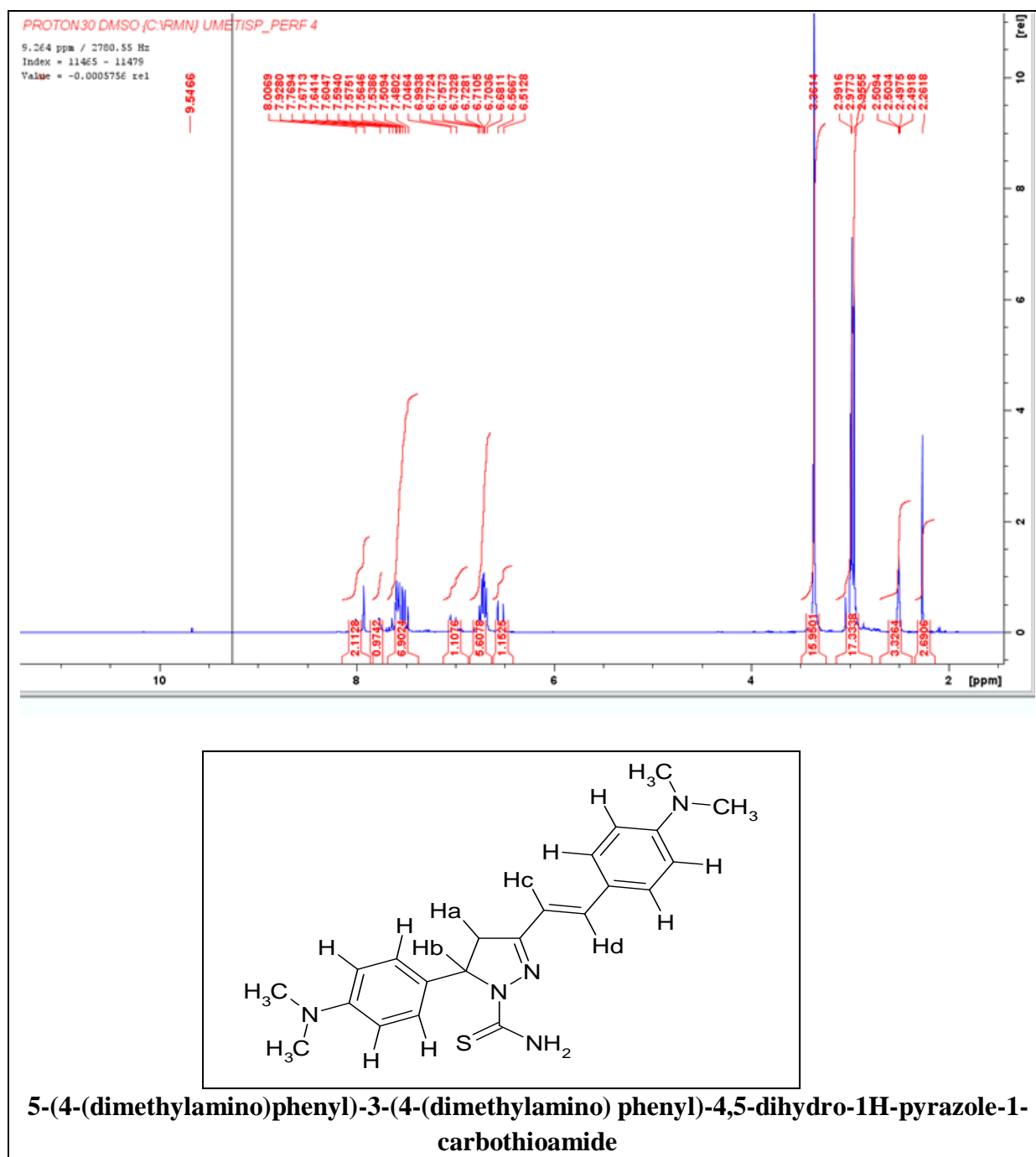


Figure. III. 16. Spectre RMN ^1H de chalcone 5-(4-(diméthylamino)phényl)-3-(4-(diméthylamino)phényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

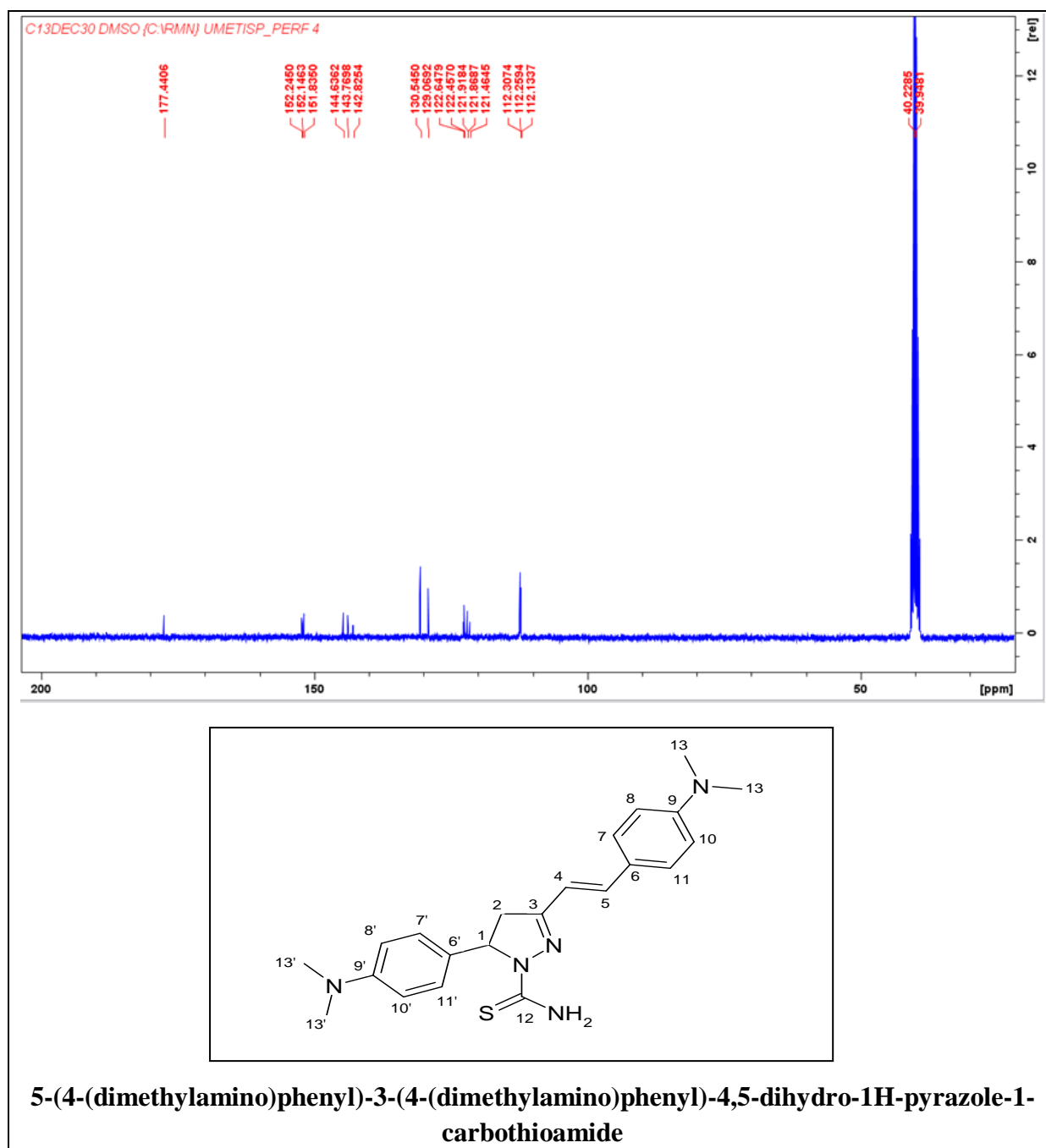


Figure. III. 17. Spectre RMN ¹³C de chalcone 5-(4-(dimethylamino) phenyl)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide

III. 5. Discussion des résultats

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un appareil banc kofler. Les spectres IR des composés synthétisés ont été enregistrés à l'état solide, sous forme de pastilles de KBr, sur un spectrophotomètre Jasco FT/ IR-4200 type A, entre 400 et 4000 cm⁻¹. Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont enregistrés dans le DMSO sur un appareil spectromètre de résonance

magnétique nucléaire de type « AVANCE 300MHz de BRUKER ». Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm. Il est signaler, que les réactifs de base utilisés dans ce travail, à savoir l'éthanol (95%), l'hydroxyde de sodium (98%), l'acétophénone (98%), les dérivés de benzaldéhyde et l'acétone (98%) sont parfaitement pure.

Les chalcones préparés au cours de ce travail ont été purifié et caractérisées afin de les employées comme intermédiaires réactionnelles ou syntones pour la synthèse des hétérocycles de pyrazole. Pour cela les analyses spectrales confirment la pureté de nos produits par l'absence des parasites dans tous les spectres que ce soit d'IR ou RMN. En effet les spectres IR fait apparaitre des bandes d'absorptions à environ 3479.08-3344.21 cm^{-1} , attribuées à la fonction amine primaire $-\text{NH}_2$ de l'entité carbothioamide ($\text{SC}-\text{NH}_2$) lie à l'atome d'azote du cycle pyrazole. Les spectres IR montrent aussi l'absence des bandes observées à 1661-1665 cm^{-1} dans les chalcones ce qui indique clairement la formation probable du noyau pyrazolique [11].

Par ailleurs, les spectres RMN ^1H des pyrazoles révèlent la présence d'un singlet, situé à 8.04-8.09 ppm correspondant au groupement ($-\text{NH}_2$) de l'entité carbothioamide en accord avec la structure proposée plus haut. Les protons des carbones 2 et 3 dans le cycle pyrazole est toutefois observé à 3.95 (H_a) et 3.85 (H_b) respectivement, confirme la cyclocondensation des chalcones avec le thiosemicarbazide. Les cycles aromatiques ou benzéniques sont apparaissent sous forme d'un massif complexe situé dans la région entre 7.11-7.89 ppm et qui correspondant aux protons du ($\text{Ar}-\text{H}$) en accord avec les résultats de la littérature [11,12].

III. 6. Conclusion

Les hétérocycles de la famille pyrazole 3,5-disubstitués ont été synthétisés par la méthode de cyclocondensation d'une dérive hydrazine substituée tel que le thiosemicarbazide avec diverse dérivées de chalcones. Ces dernières sont préparées par condensation de *Claisen-Schmidt* d'une acétophénone avec des aldéhydes substitués. La méthode utilisée constitue une stratégie facile à mise en œuvre et donne de bons résultats. Elle consiste à faire réagir des différentes chalcones avec le thiosemicarbazide dans l'éthanol comme solvant et en présence d'une base (NaOH) permettant la réalisation du cyclocondensation. La réaction nécessite un chauffage à reflux pendant une durée compris entre 8 à 10h, est parfois 24h selon le cas (chalcone).

La méthode de synthèse des pyrazole décrite plus haut est simple pour être appliquée à la préparation des quantités importante de composés organiques. La facilité des protocoles expérimentaux, le faible coût des composés de départ ainsi que les rendements élevés font que des quantités importantes de produits peuvent être préparées avec de bonne pureté.

Référence bibliographique

- [1] Lespagnol, (1971), Belofsky, (2004).
- [2] Inamori, (1991).
- [3] Dahr, (1981).
- [4] Boeck, (2005), Zhengxiang, (2004).
- [5] D. Vuluga, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet Delpon, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 156.
- [6] J.-W. Xie, Z. Wang, W.-J. Yang, L.-C. Kong, D.-C. Xu, *Org. Bio mol. Chem.*, **2009**, *7*,4352.
- [7] A. M. Gonzalez-Nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 224.
- [8] Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2833.
- [9] B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi, *Synth. Commun*, **2005**, *35*,1135.
- [10] H. B. Ouici, O. Benali, A. Guendouzi, *Research on Chemical Intermediates*, DOI 10.1007/s11164-016-2520-0.
- [11] Y. Hari, S. Tsuchida, R. Sone, T. Aoyama, *Synthesis*, **2007**, 3371.
- [12] D. Browne, J. Taylor, A Plant, J. Harrity, *J. Org. Chem.*, 2009, *74*, 396.



Conclusion



Conclusion Générale

Le contenu de ce travail s'articule autour de trois chapitres suivants :

- ✓ Le premier chapitre présente une étude bibliographique sur les dérivés de la chalcones. Il présente l'importance de ces composés de point vue biologique et synthétique, et montre aussi les différentes méthodes de synthèse des chalcones.
- ✓ Le deuxième chapitre est consacré aux dérivés de pyrazole et aux méthodes qui permettent la synthèse et la caractérisation de ces composés.
- ✓ Le troisième chapitre donne les résultats de la synthèse et la caractérisation des dérivés chalcones et pyrazole.

Lors de cette synthèse, nous avons mise en évidence la réaction de *Claisen-Schmidt* ou la condensation aldolique pour préparer les chalcones. Ces derniers sont utilisés pour accéder aux pyrazoles via une cyclocondensation intermoléculaire entre un dérivé de l'hydrazine qui est dans notre cas le thiosemicarbazide et les chalcones préalablement synthétisés. En effet ce procédé permettant l'obtention des produits de bonne pureté avec des rendements similaires avoir élevés à ceux trouvés dans la littérature.

Sommaires toutes, l'étude réalisée a mis en évidence les points suivants.

- ✓ Les dérivés de la chalcone préparés par la réaction de *Claisen-Schmidt* sont obtenus avec des rendements satisfaisants et avec une pureté très importante en accord avec les résultats de la littérature.
- ✓ Les chalcones sont considérés comme meilleurs intermédiaires pour la synthèse des pyrazoles. Cette voie de synthèse des pyrazoles à partir des chalcones constitue une méthode simple et efficace mise en œuvre et donne de bons résultats et des rendements élevés par rapport aux autres méthodes.
- ✓ La détermination de la structure des composés synthétisés, à savoir les chalcones et les hétérocycles de pyrazoles par les différentes méthodes de caractérisation (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C) montre la présence de quelques signaux caractéristiques confirmant l'obtention des composés de la chalcones ainsi que la cyclisation de ces derniers en pyrazoles.
- ✓ Les différents composés synthétisés seront appliqués plus tard dans des travaux concernant l'activité biologique ou comme inhibiteurs de la corrosion des métaux dans les milieux acides.