

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria

The Minister of Higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.
BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد تلمسان
كلية الطب- د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

HETEROCYCLES AZOTES :

Synthèse, identification et activité antibactérienne

Présenté par :

AGUILI Nebia

BELAL Sabah

Soutenu le :

20 Octobre 2022

Jury

Président :

Pr. BENSALD Okkacha

Professeur en chimie

Membres :

Dr. BENGHANEM Soumia

Dr. BEGHADADI Sara El-Mansouria

Dr. BOUMEHDI Faiza

Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Assistante en chimie thérapeutique

Encadrante :

Dr. LOUZIM Habiba

Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Co-Encadrante :

Dr. BENHAZIL Imene

Assistante en microbiologie

Année universitaire 2021-2022

« Le hasard favorise les esprits préparés »,

Louis PASTEUR

Remerciements

En premier lieu nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force, la patience et la volonté d'entamer et d'achever ce modeste travail.

Nous tenons ensuite à adresser nos plus vifs remerciements aux personnes qui nous font l'honneur de participer au jury de ce mémoire.

Dans ce cadre, Nous remercions tout particulièrement **Pr. BENSAID Okkacha** qui nous a honoré de présider le jury et évaluer ce travail. Veuillez trouver l'expression de notre admiration et nos sentiments les plus respectueux.

Nos vifs remerciements vont également à notre encadrante **Dr. LOUZIM Habiba**. Nous sommes très reconnaissantes, nous la remercions beaucoup pour la confiance qu'elle nous a toujours accordée, pour le temps précieux qu'elle nous a consacré, pour sa patience, son soutien inconditionnel et ses conseils avisés à la hauteur de ses compétences qui ont contribué à enrichir ce travail.

Nous remercions aussi **Dr. BENHAZIL Imen** d'avoir accepté de co-diriger ce travail.

Nous exprimons notre sincère gratitude aux **Dr. BENGHANEM Soumia**, **Dr. BEGHDADI Sara** et **Dr. BOUMEHDI Faiza** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail et pour le plaisir qu'ils nous font en acceptant de faire partie des membres du jury. Nous leurs manifestons nos profonds respects pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué durant notre formation.

Un grand merci à toute l'équipe du service de microbiologie de CHU de Tlemcen pour leur accueil chaleureux et leurs aides précieuses.

Nous remercions toute l'équipe pédagogique du département de pharmacie de la faculté de médecine de Tlemcen pour nous avoir accompagné durant nos études universitaires.

Nos remerciements ne seraient pas complets sans mentionner, **Mme SELADJI Dalila**, ingénieur de laboratoire de chimie thérapeutique qui, à travers sa disponibilité permanente en étant toujours à notre service et son soutien, on a réussi à finaliser notre étude.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'élaboration de ce projet.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, je n'arriverais jamais à leur exprimer ma sincère gratitude.

À mes chers parents qui m'ont toujours soutenue et motivée tout au long de mes études. Sans eux, je n'aurais certainement pas réussi. Leur soutien, encouragement et prières m'ont toujours donné de la force pour affronter les obstacles et pour persévérer et prospérer dans la vie. Qu'ils trouvent ici le témoignage de mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu les préserver et leur procurer santé et bonheur.

A ma famille et mes proches pour leur amour, soutien et encouragement.

A ma chère binôme Nebia, pour son aide, ses efforts et encouragements durant ces six ans. Je suis heureuse de l'avoir rencontré et d'avoir passé d'agréables moments ensemble. Je lui souhaite un avenir plein de réussite et de bonheur.

A mes chères amies. Merci pour tous les meilleurs souvenirs, expériences et aventures que nous avons passés. Merci pour être ma deuxième famille. Je vous souhaite un futur radieux plein de succès et réussite.

A toute ma promotion 2016 Pharmacie de la faculté de médecine de Tlemcen.

A tous mes enseignants qui ont contribué à ma formation ainsi que pour les connaissances qu'ils m'ont procurées durant mes études.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Sabah

Dédicace

A mes chers parents: Lakhdar & BELKNADIL Houaria

Leur patience, leur soutien, leur encouragement dans les moments difficiles, les sacrifices et tous les efforts consentis pour moi et mes études depuis ma naissance font de moi ce que je suis devenue.

Je tiens à leur témoigner ma gratitude, mon amour et mon affection. Puisse Dieu, tout puissant leur combler de santé, de bonheur et leur procurer une longue vie.

A mes chères tantes: Khadidja, Bakhta, Nacera, Rabia, Rachida, souad, Nouria. A tous les membres de ma grande famille: AGUILI & BALKNADIL. Qu'ALLAH puisse vous accorder une longue vie, santé, et paix.

A ma soeur et mon frère: Rihab & Mouhamed. Merci d'avoir été toujours présent pour moi. Merci pour vos soutiens continus et vos encouragements. Que ce modeste travail soit l'expression de mon amour. J'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour vous tous.

A ma chère binôme Sabah. En souvenir des bons moments passés ensemble et pour l'amitié inconditionnelle qui nous réunit. Pour les aventures que nous avons vécues et pour toutes celles qui nous attendent.

A mes chères amies Fatima, Guzel, Sanaa, Houda, Ikram, Amel, Kamilia, Hanen, Amina Imen et Narimen. Je vous remercie pour votre agréable compagnie et encouragement. Je vous dédie ce travail avec mes souhaits de réussite et de succès.

A LA PROMOTION de Pharmacie 2016 ET A TOUTE LA FAMILLE D'INTERNES.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Nebia

Table des matières

INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	4
Chapitre I : Les hétérocycles azotés	5
1. Généralité sur les hétérocycles	5
1.1. Types d'hétérocycles monocycliques	6
1.1.1. Hétérocycles saturés (Hétérocycloalcanes)	6
1.1.2. Systèmes partiellement insaturés (hétérocycloalcènes)	6
1.1.3. Systèmes hétéroaromatiques	6
1.2. Sources des composés hétérocycliques	6
2. Hétérocycles azotés	7
2.1. Présentation dans la nature	7
2.2. Caractéristiques structurales des hétérocycles azotés	10
2.3. Méthodes de synthèse des hétérocycles azotés	11
2.3.1. Chalcone comme synthon dans la synthèse des hétérocycles	11
2.3.2. Réaction de Hantzsch	13
2.3.3. Concept de « chimie verte »	13
2.4. Classification des composés N-hétérocycliques	14
2.4.1. Hétérocycles comportant un seul atome d'azote dans leur cycle	15
2.4.1.1. Hétérocycles azotés à trois et quatre chaînons	15
2.4.1.2. Hétérocycles azotés à cinq chaînons	16
2.4.1.3. Hétérocycles azotés à six chaînons	17
2.4.1.4. Hétérocycles à sept chaînons ou plus	18
2.4.2. Hétérocycles comportant deux atomes d'azotes dans leur cycle	18
2.4.2.1. Hétérocycles azotés à trois et quatre chaînons	18
2.4.2.2. Hétérocycles azotés à cinq chaînons	19
2.4.2.3. Hétérocycles azotés à six chaînons	21
2.4.2.4. Hétérocycles azotés à sept chaînons	22
2.4.3. Triazoles	23
2.4.4. Hétérocycles azotés macrocycliques	24
2.4.5. Les hétérocycles azotés fusionnés	24
2.5. Applications des hétérocycles azotés	26
2.5.1. Intérêts médicaux	26
2.5.2. Intérêts chimiques	27
2.5.3. Domaine des teintures	28
Chapitre II : Les chalcones	29
1. Généralité sur les chalcones	29
2. Différentes méthodes de synthèse des chalcones	30
2.1. Condensation de Claisen-Schmidt	30
2.2. Synthèse de chalcones par irradiation micro-ondes	31
2.3. Réaction de Heck	31

2.4. Couplage par isomérisation de Sonogashira.....	31
2.5. Réaction de couplage Suzuki-Miyaura.....	32
2.6. Oléfination de Julia-Kocienski	32
2.7. Acylation de Friedel-Crafts	33
2.8. Synthèse one-pot des chalcones	33
3. Réactivités des chalcones	34
3.1. Réaction d'oxydation.....	34
3.2. Réaction de réduction	34
3.3. Réaction d'addition	35
3.4. Réactions de cyclisation des chalcones	35
4. Activités biologiques des chalcones.....	36
4.1. Activité antimicrobienne	36
4.2. Activité anti-VIH.....	38
4.3. Activité anticancéreuse.....	39
4.4. Activité antimalarique	40
4.5. Activité anti-inflammatoire	40
4.6. Activité antioxydante.....	41

PARTIE PRATIQUE : SYNTHÈSE, IDENTIFICATION ET ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES HÉTÉROCYCLES AZOTÉS ET DES CHALCONES	43
REACTIFS, MATÉRIELS ET MÉTHODES	44
1. Synthèse	46
1.1. Préparation des chalcones.....	46
1.1.1. Réaction mise en jeu	46
1.1.2. Réactifs	48
1.1.3. Matériels	49
1.1.4. Mode opératoire.....	49
1.1.5. Première méthode	49
1.1.6. Deuxième méthode	50
1.2. Synthèse des hétérocycles azotés (condensation des chalcones).....	50
1.2.1. Réaction mise en jeu.....	50
1.2.2. Réactifs	51
1.2.3. Matériels	51
1.2.4. Mode opératoire.....	52
1.2.5. Condensation avec la guanidine	52
1.2.6. Condensation avec l'hydrazine.....	52
1.2.7. Condensation avec la phénylhydrazine.....	52
2. Caractérisation.....	53
2.1. Caractères organoleptiques.....	53
2.2. Test de solubilité.....	53

2.3. Détermination du point de fusion	53
3. Evaluation de l'activité biologique.....	54
3.1. Activité antibactérienne	54
RESULTATS	56
1. Synthèse et identification des molécules	57
1.1. Préparation et identification des chalcones	57
1.1.1. Synthèse par la première méthode	57
1.1.2. Synthèse par la deuxième méthode.....	58
1.1.3. Caractérisation des chalcones	59
1.1.3.1. Caractères organoleptiques	59
1.1.3.2. Tests de solubilité	59
1.1.3.3. Point de fusion	60
1.2. Préparation et identification des produits de condensation	60
1.2.1. Déroulement et suivi du protocole de synthèse	60
1.2.2. Caractérisation de composés de condensation.....	63
1.2.2.1. Caractères organoleptiques	63
1.2.2.2. Test de solubilité.....	65
1.2.2.3. Mesure du point de fusion	66
2. Evaluation de l'activité antibactérienne	66
DISCUSSION	71
1. Préparation et identification des composés synthétisés.....	72
1.1. Préparation des chalcones (Protocole suivi, Rendements obtenus)	72
1.1.1. Première méthode	72
1.1.2. Deuxième méthode	72
1.1.3. Comparaison entre les deux méthodes.....	73
1.2. Préparation de produit de condensation	73
1.2.1. Condensation avec la guanidine	73
1.2.2. Condensation avec l'hydrazine.....	72
1.2.3. Condensation avec la phénylhydrazine.....	73
1.3. Identification des composés synthétisés	74
2. Evaluation de l'activité antibactérienne	77
CONCLUSION.....	79
Résumé	81
Abstract.....	81
ملخص	81
Références	82

Liste des figures

Figure 1 : Hétérocycles azotés à quatre chaînons et quelques ses dérivés	16
Figure 2 : Hétérocycles azotés à cinq chaînons et quelques ses dérivés	17
Figure 3 : Hétérocycles azotés à six chaînons	17
Figure 4 : Hétérocycles azotés à sept chaînons et quelques ses dérivés	18
Figure 5 : Hétérocycles comportant deux atomes d'azotes dans leur cycle	19
Figure 6 : Dérivé de 3,5-diamino-N-aryl-1H-pyrazole-4-carbothioamide	19
Figure 7 : Imidazole et quelques ses dérivés	21
Figure 8 : Dérivés de la 1,2-diazépine	23
Figure 9 : Structure de DMP 323	23
Figure 10 : Structure des triazoles	23
Figure 11 : Hétérocycles azotés macrocycliques	24
Figure 12 : Structure générale de l'indole et l'indométacine	24
Figure 13 : Structure de la quinoléine	25
Figure 14 : Médicaments dérivés de la quinoléine	25
Figure 15 : Isoquinoléines et ces dérivés	26
Figure 16 : Structure des chlorophylles a et b avec leur configurations absolues	27
Figure 17 : Complexe palladium-bisNHC	27
Figure 18 : Structure de la curcubituril	28
Figure 19 : Structure générale de l'indigo	28
Figure 20 : Structure générale des chalcones	29
Figure 21 : Chalcones à activités anti VIH	38
Figure 22 : Dérivés de chalcones ayant une activité anticancéreuse	39
Figure 23 : Composés de chalcone inhibiteurs de la production de TNF- α	41
Figure 24 : Structure de la xanthohumol	41
Figure 25 : Nouvelles chalcones et leurs analogues allylés	42
Figure 26 : Chalcone fluorée	42
Figure 27 : Banc KOFFLER	54
Figure 28 : Procédé de la réalisation de l'évaluation de l'activité antibactérienne ...	55
Figure 29 : Montage de synthèse	57
Figure 30 : Aspect des produits de condensation	64
Figure 31 : Test de solubilité	65
Figure 32 : Résultats de l'antibiogramme	70
Figure 33 : Paroi des Gram- et Gram	78

Liste des tableaux

Tableau I : Présentation des hétérocycles azotés dans les alcaloïdes.....	9
Tableau II : Hétérocycles azotés à trois chaînons et quelques ses dérivés.....	15
Tableau III : Médicaments à base de pyrimidine	22
Tableau IV : Etude évaluant le pouvoir antibactérien des chalcones.....	37
Tableau V : Etudes évaluant l'activité anticancéreuse des chalcones	39
Tableau VI : Etudes évaluant l'activité antimalarique des chalcones.....	40
Tableau VII : Molécules à synthétiser.....	45
Tableau VIII : Aldéhydes et cétones aromatique utilisés.....	48
Tableau IX : Quantités de réactifs et solution utilisées dans la réaction	48
Tableau X : Réactifs communs aux synthèses	48
Tableau XI : Code des chalcones synthétisées.....	50
Tableau XII : Code des chalcones synthétisées	50
Tableau XIII: Réactifs de condensation utilisés.....	51
Tableau XIV : Code des hétérocycles synthétisés	51
Tableau XV : Code des hétérocycles synthétisés.....	53
Tableau XVI : Rendements obtenus par la synthèse.....	58
Tableau XVII : Rendements obtenus par la synthèse	58
Tableau XVIII : Observation des produits de synthèse à l'œil nu	59
Tableau XIX : Résultats des tests de solubilités des chalcones synthétisés.....	60
Tableau XX : Mesures des températures de fusion de chalcones	60
Tableau XXI : Modification apportées au protocole initial de synthèse.....	61
Tableau XXII : Rendements obtenus par la condensation	62
Tableau XXIII : Aspect de produits de condensation synthétisés.....	64
Tableau XXIV: Résultats des tests de solubilités des produits de condensation	65
Tableau XXV : Mesure de températures de fusion des hétérocycles azotés.....	66
Tableau XXVI : Résultats de l'activité antibactérienne de l'ensemble des molécules synthétisées à la concentration 0.1mg/ml	66
Tableau XXVII : Résultats de l'activité antibactérienne de l'ensemble des molécules synthétisées à la concentration 1mg/ml	67
Tableau XXVIII : Résultats de l'activité antibactérienne de l'ensemble des molécules synthétisées à la concentration 10mg/ml	68
Tableau XXIX : Comparaison de ZI entre les chalcones et les produits de condensation correspondant contre <i>S. aureus</i>	69
Tableau XXX : Comparaison de ZI entre les chalcones et les produits de condensation correspondant par apport à <i>P. aeruginosa</i>	69
Tableau XXXI: Comparaison de ZI entre les chalcones et les produits de condensation correspondant par apport à <i>E. coli</i>	70

Liste des schémas

Schéma 1 : Sources des composés hétérocycliques	7
Schéma 2 : Structure et réactivité des systèmes aromatiques à cinq et six chaînons.	10
Schéma 3 : Sites d'addition nucléophiles des chalcones.....	12
Schéma 4 : Réactivité des chalcones avec les bi-nucléophiles	12
Schéma 5 : Réaction de de Hantzsch	13
Schéma 6 : Classification des composés N-hétérocycliques.....	14
Schéma 7 : Synthèse d'un dérivé de la pyrazoline.....	20
Schéma 8 : Synthèse de 1,6-dihydropyrimidines	22
Schéma 9 : Réaction de Claisen-Schmidt	30
Schéma 10 : Synthèse de chalcones dans des conditions d'irradiation micro-ondes sans solvant	31
Schéma 11 : Synthèse de chalcones par couplage de Heck	31
Schéma 12 : Couplage par isomérisation de Sonogashira	32
Schéma 13 : Synthèse de chalcones par couplage Suzuki-Miyaura.....	32
Schéma 14 : Synthèse de chalcones par oléfination de Julia-Kocienski.....	33
Schéma 15 : Synthèse de chalcones par acylation de Friedel-Crafts	33
Schéma 16 : Synthèse de chalcones par la réaction one pot	33
Schéma 17 : Oxydation de la chalcone	34
Schéma 18 : Réductions 1,2 et 1,4 des cétones α , β -insaturées	35
Schéma 19 : Réaction de bromation des chalcones.....	35
Schéma 20 : Réaction de la chalcone avec la phénylhydrazine	36
Schéma 21 : Réaction de la chalcone avec le chlorhydrate de guanidine	36
Schéma 22 : Démarche de la synthèse	45

INTRODUCTION

Les composés hétérocycliques sont considérés comme une classe fondamentale de la chimie organique(1), formant plus de la moitié de tous les composés organiques connus(2). Ils constituent la pierre angulaire de la chimie médicinale(1)et l'élément structurel clé de la conception des médicaments(3).

Les hétérocycles sont omniprésents dans la nature et présentent une grande importance tant en biologie qu'en industrie(4, 5). Leurs sous-unités structurales se trouvent dans un large éventail de substances naturels et de biomolécules tels que les vitamines, les antibiotiques, les alcaloïdes(6), les coenzymes ainsi que les acides aminés essentiels (proline, l'histidine et le tryptophane)(7).

Le règne végétal regorge des milliers de composés hétérocycliques azotés, le plus grand nombre d'entre eux sont basiques et appelés alcaloïdes(8).

L'importance structurelle des N-hétérocycliques dans la conception et l'ingénierie des médicaments est mise en évidence par une étude basée sur la base de données de la United States Food and Drug Administration (USFDA), qui a révélé que 60 % des médicaments à petites molécules ont un N-hétérocycle comme fraction centrale(9).

L'objectif principal de cet humble travail est de synthétiser et identifier certains composés N-hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons par condensation des chalcones (obtenues par synthèse de Claisen-Schmidt) avec l'hydrazine, le phenylhydrazine et la guanidine, réalisées au niveau du laboratoire de graduation de chimie thérapeutique, de la faculté de médecine de tlemcen.

Les chalcones constituent un groupe de composés qui sont très répandues dans le règne végétal. Elles sont des molécules de base pour la biosynthèse des flavonoïdes et des isoflavonoïdes(10-12) et sont des intermédiaires importants pour la synthèse de divers composés hétérocycliques azotés en raison de la présence d'une cétone α , β -insaturée réactive dans leurs structure(13).

L'objectif secondaire de notre étude est de rechercher une éventuelle activité antibactérienne des chalcones et des hétérocycles azotés synthétisés, réalisée au niveau du laboratoire de microbiologie au niveau du CHU Tlemcen.

Notre travail englobe deux parties :

- La première partie étant la partie bibliographique, est composée de deux chapitres :

Le premier chapitre traitera des généralités sur les hétérocycles azotés, leurs synthèse et activité biologique correspondantes.

Le deuxième chapitre présente un aperçu bibliographique sur les chalcones, leurs synthèse réactivité et leurs activité biologique

- La deuxième partie étant la partie expérimentale portant sur la synthèse, l'identification et l'évaluation de l'activité biologique des chalcones et des hétérocycles azotés.

Le manuscrit est clôturé par une conclusion et des perspectives pour l'amélioration de ce travail.

REVUE DE LA LITTERATUR

Chapitre I : Les hétérocycles azotés

1. Généralité sur les hétérocycles :

Les composés hétérocycliques sont définis comme des composés organiques cycliques dont le cycle contient au moins un atome de carbone et un ou plusieurs atomes autre que le carbone appelé hétéroatome. Les hétéroatomes les plus courants sont l'oxygène, l'azote et le soufre(14). Cependant d'autres atomes tels que le phosphore, l'arsenic, l'antimoine, le silicium, le sélénium, le tellure, le bore et le germanium puissent également participer dans la construction des systèmes hétérocycliques(8).

Les plus connus des composés hétérocycliques sont ceux avec un cycle à cinq ou six chaînons et qui ont un à trois hétéroatomes dans leur noyau, ces derniers peuvent exister sous forme isolée ou dans le cadre d'un système cyclique fusionné(15, 16).

Parmi les composés hétérocycliques simples la pyridine, qui constitue un excellent exemple, où un atome de carbone du benzène est substitué par de l'azote sans affecter l'insaturation et l'aromaticité(8).

Les composés hétérocycliques sont similaires dans la structure générale aux leurs analogues carbocycliques qui ont que des atomes de carbones. Cependant L'insertion d'hétéroatomes dans le squelette carbocyclique lui confère des propriétés physiques et chimiques différentes de celles de leurs analogues à cycle entièrement carboné(4, 17).

Les hétérocycles sont capables de participer à plusieurs réactions. Selon le pH du milieu, ils peuvent se comporter comme des acides ou des bases, formant des anions ou des cations. Plusieurs d'entre eux interagissent facilement avec les électrophiles, les nucléophiles ou les deux. Certains sont sensibles à l'oxydation mais résistants à la réduction, tandis que d'autre sont sensibles à l'hydrogénation mais stables aux agents oxydants. Quelques systèmes hétérocycliques amphotères présentent toutes les propriétés ci-dessus simultanément(17).

Les composés hétérocycliques ont également un intérêt considérable en raison de leur utilisation comme intermédiaires en synthèse organique. Cela est souvent dû au fait que des systèmes cycliques relativement stables peuvent subir de nombreuses étapes de synthèse, puis être clivés au stade de synthèse souhaité pour révéler des groupes fonctionnels supplémentaires(2, 4).

1.1. Types d'hétérocycles monocycliques :

Pour les systèmes monocycliques quatre types d'hétérocycles sont distingués(18) :

1.1.1. Hétérocycles saturés (Hétérocycloalcanes) :

Dans cette classe, il n'y a pas de liaisons multiples entre les atomes du cycle. Les réactions de ces composés sont largement similaires à leurs analogues aliphatiques, par exemple :

- L'oxane (tétrahydropyrane) et le dioxane réagissent comme des éthers dialkyls.
- Le thiane et le 1,4-dithiane réagissent comme des sulfures de dialcyle.
- La pipéridine et la pipérazine comme des amines aliphatiques secondaires.

1.1.2. Systèmes partiellement insaturés (hétérocycloalcènes) :

En fonction de la position de la liaison multiple dans le cycle plusieurs cas sont distingués :

- Premièrement, si la liaison multiple se trouve entre deux atomes C du cycle, comme dans le 3,4-dihydro-2H-pyranne le composé se comporte essentiellement comme un alcène ou alcyne, des énoéthers, des énamines.
- Deuxièmement, si l'hétéroatome participe à la double liaison par exemple dans le cas de $X = O$, le composé se comporte comme un sel d'oxonium, dans le cas de $X = S$ comme un sel de sulfénium, et dans le cas de $X = N$ se réagit comme une imine (azométhines).

1.1.3. Systèmes hétéroaromatiques :

Ce sont des alcènes hétérocycliques qui obéissent à la règle de HÜCKEL et possèdent des électrons π ($4n+2$) délocalisés sur le cycle. Le groupe le plus important de ces composés provient de cycloalcène (benzène). Ils sont appelés hétéroarènes, tels que le furane, le thiophène, le pyrrole, la pyridine et les ions pyrylium et sulfonium. La stabilité et la réactivité des hétéroarènes sont comparables aux composés benzéniques correspondants. Les systèmes antiaromatiques, c'est-à-dire les systèmes avec des électrons délocalisés $4n$, tels que l'oxépine, l'azépine, la thiépine, l'azocine et la 1,3-diazocine, et les cycloalcènes correspondants, ont une stabilité et une réactivité très médiocres.

Cette classification des hétérocycles permet d'estimer leur stabilité et leur réactivité(18).

1.2. Sources des composés hétérocycliques :

Les composés hétérocycliques peuvent être obtenus par les méthodes suivantes(7) :

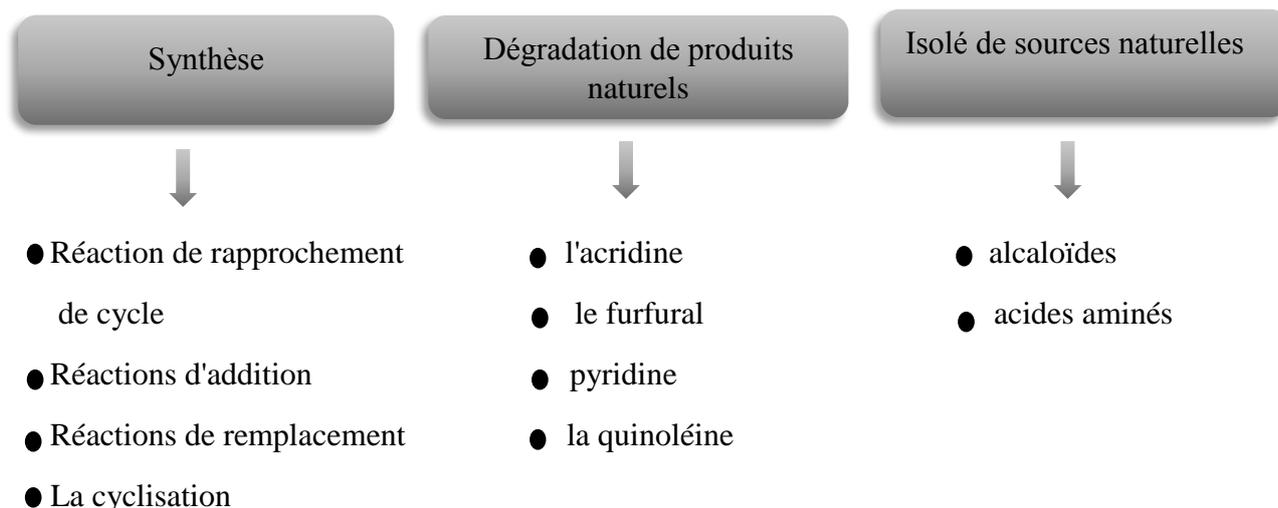


Schéma 1 : Sources des composés hétérocycliques.

Sur la base des hétéroatomes présents dans la structure cyclique, les composés peuvent être classés en hétérocycles oxygénés, azotés ou soufrés(1).

2. Hétérocycles azotés :

Les hétérocycles azotés sont des éléments de base précieux en chimie organique, d'une part en raison de leur réactivité, et d'autre part en raison de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique(19, 20). En effet, ils dominent le domaine de la biochimie, de la chimie médicinale, des colorants, de la science photographique et sont de plus en plus importants dans de nombreux autres domaines, tels que les polymères, les adhésifs et l'ingénierie moléculaire(19).

2.1. Présentation dans la nature :

L'omniprésence des N-hétérocycles dans les composés biologiquement actifs peut être attribuée à leur stabilité et à leur efficacité opérationnelle dans le corps humain, ainsi qu'au fait que les atomes d'azote sont facilement liés par des liaisons hydrogènes à l'ADN(21).

- **ADN et ARN :**

Ces acides nucléiques sont constitués de bases azotées puriques (adénine et guanine) et pyrimidiques (cytosine et l'uracile pour l'ARN, tandis que pour l'ADN l'uracile est remplacé par la thymine)(22).

- **Acides aminés :**

Dans la nature le pyrrole et ses dérivés sont retrouvés dans deux α -aminoacides, la : proline et l'hydroxyproline(22).

Le tryptophane est un acide aminé essentiel formé par biosynthèse, à partir de l'indole(22).

L'histidine est un acide aminé basique présente une squelette imidazolé dans leur structure(22).

- **Hormones :**

La sérotonine, 5-hydroxytryptamine ou 5-HT est une hormone tissulaire vasoconstrictrice et un neuromédiateur actif dans les neurones tryptaminergiques. Elle est issue d'une 5-hydroxylation du tryptophane(22).

La mélatonine N-acetyl-5- méthoxytryptamine (dérivé de l'indole) est une hormone secrétée par la glande pinéale (alias épiphyse)(22).

L' Acide indol-3-acétique (AIA) ou auxine est une hormone qui intervient dans la croissance des plantes(22).

Les cytokinines sont des phytohormones qui stimulent les divisions cellulaires et dont la structure est liée à celle de l'adénine(22).

- **Vitamines :**

La Cyanocobalamine ou vitamine B₁₂ est un dérivé pyridinique qui est obtenue par fermentation de *Streptomyces griseus*(22).

L'acide nicotinique et nicotinamide sont des composés vitaminiques à l'origine du coenzyme NADH(22).

La vitamine B6 ou complexe B (pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine) se retrouve avec une concentration élevée dans la viande, le foie, les œufs, le lait frais et aussi, les légumes verts, les céréales complètes et les noix(22).

-La riboflavine ou vitamine B2 est une isoalloxazine trisubstituée synthétisée par les plantes et un grand nombre de microorganismes telle que la levure *Ashbya gossypii*(22).

- **Composés cycliques tétra nucléaires pyrroliques :**

- L' hémoglobines et myoglobine (le transport par le sang de l'oxygène) et les chlorophylles (chez les plante) (22).

- Les cytochromes a, b, c (le transfert des électrons dans la chaîne respiratoire) et les cytochromes P₄₅₀ (la métabolisation des molécules endo et exogènes)(22).

- **Molécules d'origine naturelle à intérêt médicinale :**

- La mitomycine A est produite par *Streptomyces ceaspitosus*. C'est un agent alkylant dérivé de l'aziridine(22).
- Les pénicillines et les céphalosporines naturelles sont des antibiotiques β -lactamique dérivés de l'azetidine. Ils sont produits par *Penicillium* et *Cephalosporium* respectivement(22).
- Antibiotiques dérivés de la pyrimidine, bléomycines A2 et B2 produits par *Streptomyces verticillus*(22).

- **Colorants naturels :**

L'indigo colorant bleu obtenu par fermentation et oxydation à l'air de l'indoxyle libéré par une substance contenue dans les plantes indigènes(22).

- **Insectes :**

Les phéromones sont des composés aza-hétérocycliques secrétées par les glandes exocrines des insectes tels que la phéromone de trace de la fourmi *Atta texana*, coupeuse de feuilles et la phéromone sexuelle d'un papillon mâle, *Licorea ceres*. Elles permettent la communication et provoquent une attraction sexuelle entre les insectes(22).

- **Alcaloïdes :**

Les hétérocycles azotés existent aussi dans la nature sous forme d'alcaloïde(22).

Tableau I : Présentation des hétérocycles azotés dans les alcaloïdes(22).

Alcaloïde	Espèce	Partie de la plante
La réserpine	<i>Rauwolfia</i>	La racine
La quinine	<i>Cinchona</i>	L'écorce
La nicotine	<i>Nicotiana tabacum</i>	Les feuilles
	<i>Erythroxylon coca</i>	
	<i>Withania somnifera</i>	
L'arécoline	<i>Areca catechu L</i>	Les noix
La (R)-(-)-pelletierine	<i>Punica granatum</i>	L'écorce et les racines
Morphine	<i>Papaver somniferum</i>	Des capsules de pavot
Codéine	<i>Papaver alba</i>	Des capsules de pavot
L'ergotamine L'ergocornine Sécoergoline	<i>Claviceps purpurea</i>	L'ergot du seigle
La yohimbine	<i>Corynanthe yohimbeun</i>	L'écorce

2.2. Caractéristiques structurales des hétérocycles azotés :

L'azote a un effet significatif sur l'activité du squelette hétérocyclique. D'une part, l'azote a une paire d'électrons dans l'hétérocycle et donc elle est faiblement basique. En revanche, la liaison polaire N-H est faiblement acide. Ces propriétés des éléments azotés permettent au squelette N-hétérocyclique de se combiner avec une variété de molécules bioactives, améliorant ainsi la biodisponibilité des produits naturels hétérocycliques de l'azote et leur conférer d'excellentes activités physiologiques(23).

Prenant l'exemple des hétérocycles à cinq chaînons tels que le pyrrole et le pyrazole qui forment généralement des composés riches en électrons en raison de la participation de la seule paire d'électrons de l'atome d'azote dans la liaison π conjuguée cyclique et subissent des réactions électrophiles(schéma 2)(23).

Cependant la seule paire d'électrons d'atomes d'azote hétérocycliques à six chaînons tels que la pyridine et la quinoléine ne participe pas à la conjugaison et forme généralement des composés déficients en électrons, qui sont sujets à des réactions nucléophiles(schéma 2)(23).

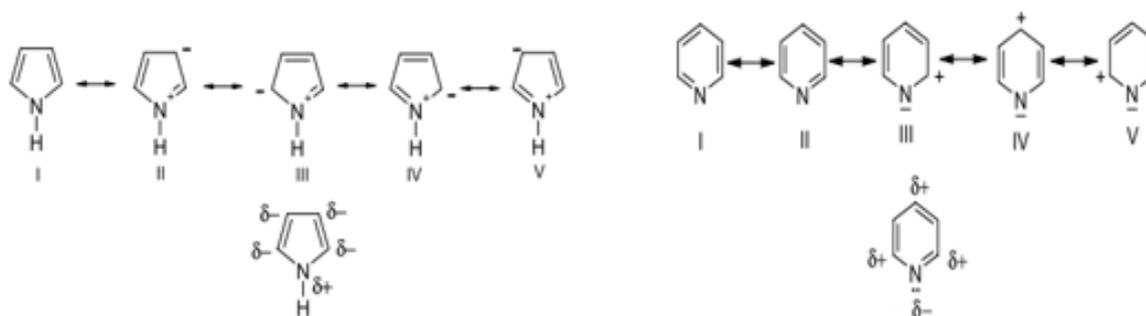


Schéma 2 : Structure et réactivité des systèmes aromatiques à cinq et six chaînons(23).

L'introduction d'un deuxième atome d'azote dans la pyridine entraîne une diminution de la basicité car il agit comme un groupe électroattracteur. La diminution de la basicité est minimale en présence de liaisons $-N=N-$, qui augmentent l'alcalinité par répulsion entre les paires solitaires d'azote, déstabilisant ainsi les molécules neutres(24).

En ce qui concerne l'aromaticité. En général, la réactivité d'un hétérocycle aromatique, qui est une combinaison de la réaction attendue du système aromatique et de l'effet des hétéroatomes impliqués, est habituellement plus complexe, alors que la réactivité d'un système non aromatique n'est pas très différente de celle de l'habituel système non cyclique(25).

2.3. Méthodes de synthèse des hétérocycles azotés :

En raison de leur activité remarquable et de leur large éventail d'applications, la synthèse efficace et sélective d'hétérocycles contenant de l'azote reste un objectif majeur des efforts de recherche en chimie organique(26, 27).

Les hétérocycles chiraux contenant plusieurs atomes d'azote, tels que le pyrazole, l'imidazole et la pyridazine, se trouvent largement dans les composés organiques naturels et les produits pharmaceutiques, et par conséquent, leur synthèse stéréosélective et efficace est un problème important dans la synthèse organique(27).

2.3.1. Chalcone comme synthon dans la synthèse des hétérocycles :

Les chalcones sont des précurseurs polyvalents et intermédiaires importants pour la synthèse de divers composés hétérocycliques tels que les pyrazoles, les isoxazoles. Le groupement énone est important pour la transformation structurelle des chalcones(14, 28).

La cyclocondensation largement caractérisée des composés carbonyles α - β insaturés, de leurs équivalents synthétiques et de leurs précurseurs est la méthode la plus courante, la plus simple et la plus universellement efficace pour obtenir des dihydroazahétérocycles(29).

La popularité et l'importance de cette méthode de synthèse reposent sur la réactivité et la disponibilité élevée des composés carbonylés α - β insaturés et sur la sélectivité précise des réactions d'hétérocyclisation par rapport à celles impliquant des groupes dicarbonyles. Des méthodes combinatoires à haut débit récemment développées et l'utilisation de nouvelles sources d'énergie telles que les micro-ondes et les ultrasons pour améliorer les réactions ont également accru l'intérêt pour les composés carbonyles α - β insaturés et leurs réactions(29).

L'existence de deux centres de réaction électrophiles dans les molécules de carbonyles α - β insaturés est la raison pour laquelle ils participent à la synthèse des hétérocycles. De tels composés peuvent réagir en tant qu'électrophiles ambivalents en raison de la délocalisation de la densité électronique dans le système $C=C-C=O$ (29).

L'addition de nucléophiles à ces molécules peut se produire dans l'une des deux directions principales : en attaquant le groupe carbonyle (1,2-addition) ou en impliquant du carbone (1,4-addition)(schéma 3)(29).

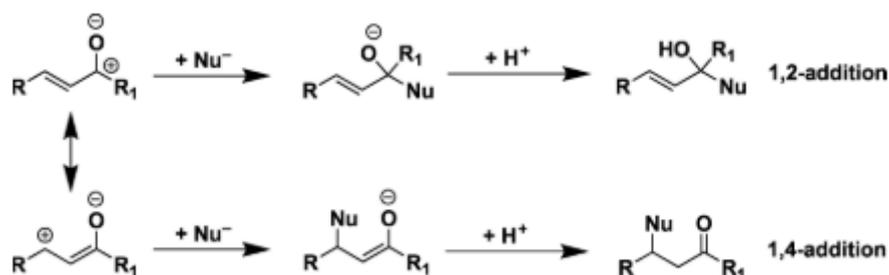


Schéma 3 : Sites d'addition nucléophiles des chalcones(29).

Les chalcones peuvent réagir avec les bi-nucléophile, et c'est une voie intéressante pour la synthèse de composés hétérocycliques, tels que les dérivés de la pyrazoline, du pyran, de l'oxopyrimidine, de l'isoxazoline, les dérivés de la pyridine, les dérivés de la benzhétéroazépine et d'autres hétérocycles(schéma4)(28).

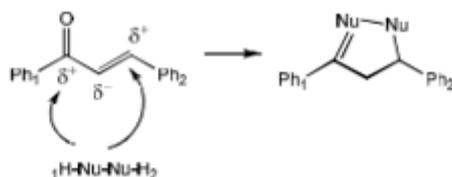


Schéma 4 : Réactivité des chalcones avec les bi-nucléophiles(28).

La différence suffisante dans la nature de ces deux centres électrophiles des énones se reflète dans leur régiosélectivité élevée pour leurs réactions avec les mononucléophiles et les binucléophiles. Ce fait distingue clairement les carbonyles α - β insaturés des autres composés biélectrophiles tels que les dicétones(29).

De plus, dans le cas d'une réaction de cétone α - β insaturée, l'addition 1,4 est plus préférable. Il est bien connu que leur traitement avec des amines aromatiques, secondaires et la plupart des amines primaires conduit à la formation d'adduits appropriés(29).

D'autre part, la réaction des cétones α - β insaturées avec l'hydrazine et l'hydroxylamines implique le groupe carbonyle dans la première étape. Ce fait peut généralement s'expliquer par la nucléophilie accrue des dérivés d'hydrazine et d'hydroxylamine due à la présence d'une paire non partagée adjacente à l'atome attaquant(29).

Les conditions affectent également la direction de la réaction entre le nucléophile et le composé carbonyle α - β insaturé. Par exemple, la réaction des hydrazides de certains acides organiques avec la chalcone en présence d'acide acétique fait intervenir le groupement carbonyle des

cétones α - β insaturée, alors que la catalyse basique favorise beta addition. Un effet similaire de l'acidité sur le sens est observé dans les réactions avec des binucléophiles(29).

2.3.2. Réaction de de Hantzsch :

La réaction de Hantzsch est considérée comme une méthode efficace pour la construction d'hétérocycles et de leurs dérivés fusionnés correspondants à partir de précurseurs facilement disponibles dans des conditions de réaction douces. La synthèse de Hantzsch est une réaction à un seul pot et à plusieurs composants qui forme une dihydropyridine par la réaction d'un aldéhyde, de deux équivalents d'un β -céto ester, et d'une source d'azote telle que l'acétate d'ammonium ou l'ammoniac(26).

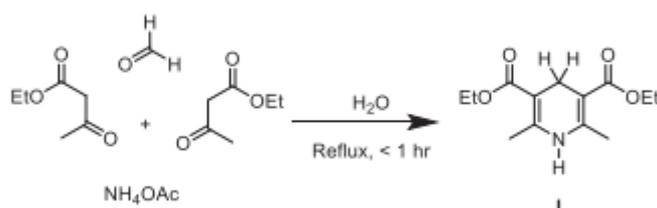


Schéma 5 : Réaction de de Hantzsch(26).

2.3.3. Concept de « chimie verte » :

Bien que diverses méthodes de synthèse aient été développées pour la production des hétérocycles(30). Ces voies de synthèse anciennes reposent souvent sur des procédés stœchiométriques et utilisent des réactifs non respectueux de l'environnement, ce qui entraîne beaucoup de déchets. En plus ces synthèses classiques utilisent aussi des catalyseurs homogènes qui présentent plusieurs inconvénients, tels que la contamination métallique et la non-récupération ou la recyclabilité des catalyseurs(31).

Le concept de « chimie verte » est désormais largement adopté pour relever les défis scientifiques fondamentaux de la protection de la santé humaine et de l'environnement, tout en assurant la viabilité commerciale. L'objectif est d'explorer des conditions et des milieux de réaction alternatifs (tels que les fluides supercritiques, le polyéthylène glycol (PEG)) pour accomplir les transformations chimiques souhaitées avec un minimum de sous-produits ou de déchets et éliminer l'utilisation de solvants organiques conventionnels(6).

2.4. Classification des composés N-hétérocycliques :

Les hétérocycles azotés sont divisés en deux sections, ceux qui contiennent un seul atome d'azote dans leur cycle, qui sont divisés à leur tour en hétérocycles à trois, à quatre, à cinq, à six, à sept et à huit membres, et ceux qui comportent plus d'un atome d'azote dans leur squelette hétérocyclique qui sont aussi divisés en fonction de la taille de leur cycle. On trouve aussi des hétérocycles azotés fusionnés et des hétérocycles macrocycliques (schéma 6) (32, 33).

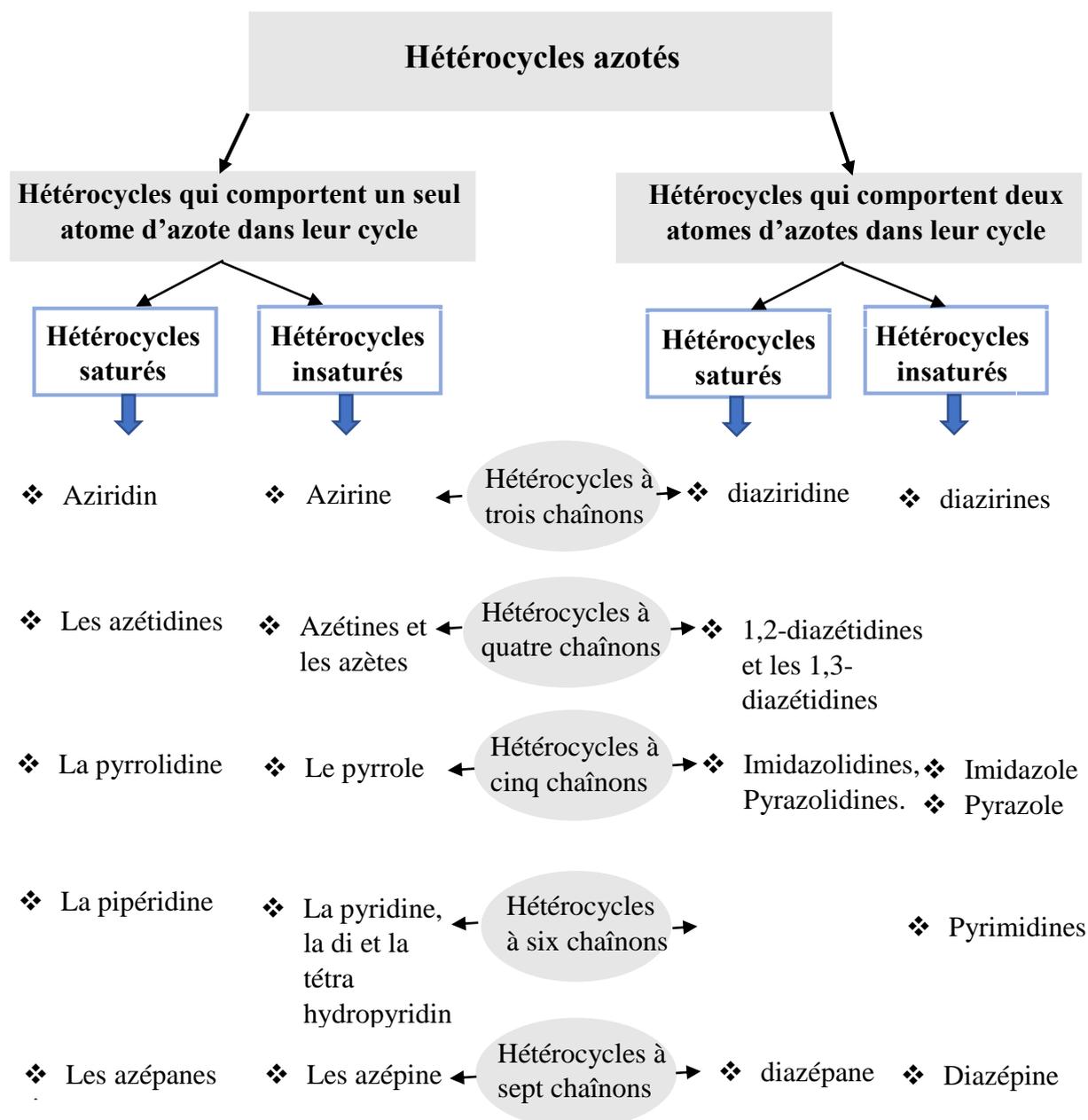


Schéma 6 : Classification des composés N-hétérocycliques (7, 31, 33, 34).

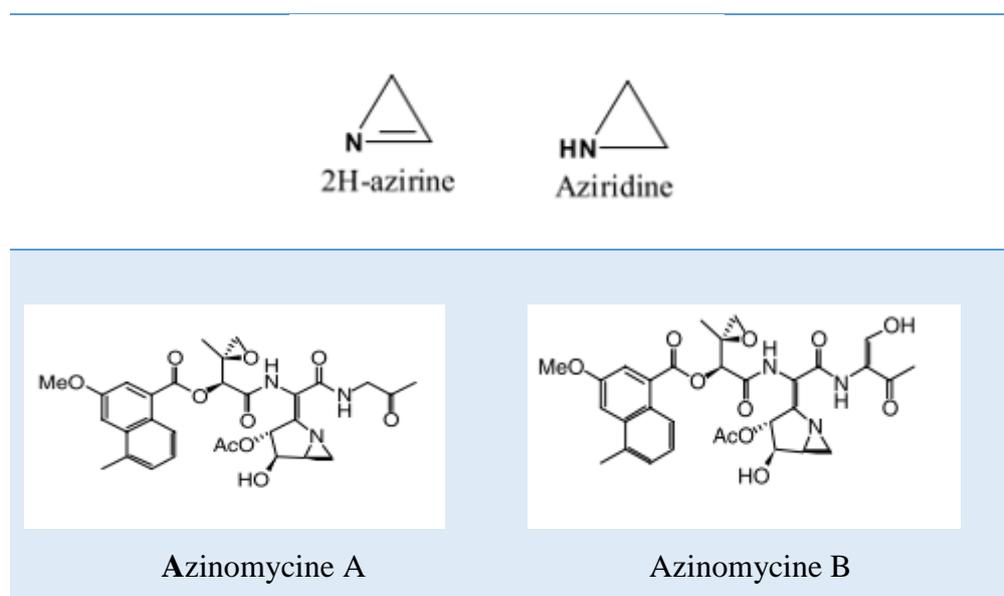
2.4.1 Hétérocycles comportant un seul atome d'azote dans leur cycle :

2.4.1.1. Hétérocycles azotés à trois et quatre chaînons :

Les petits hétérocycles constituent des systèmes d'importance centrale en chimie théorique, organique synthétique, bioorganique et médicinale, en particulier les aziridines et les azirines sont des systèmes très utiles et intéressants car ils sont présents dans de nombreuses substances naturelles et biologiquement actifs, et parce qu'ils sont des éléments de base utiles et des intermédiaires synthétiques polyvalents. Par conséquent, le développement de méthodes stéréosélectives efficaces pour la synthèse et la préparation des aziridines est un défi permanent(33).

L'aziridine existe en tant que bloc de construction dans une variété de composés à activité biologique élevée, tels que les azinomycines A et B, qui sont de puissants agents antinéoplasiques et anti biotiques contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives et ont été isolées du bouillon de fermentation de Streptomyces(33).

Tableau II : Hétérocycles azotés à trois chaînons et quelques ses dérivés(33).



L'azétidine est l'analogue azoté à quatre chaînons du cyclobutane. Les dérivés insaturés de l'azétidine sont également connus sous le nom de 1-azétines, 2-azétines, et azètes. En particulier, les dérivés amides bien connus, les azétidin-2-ones (β -lactames), ont reçu une grande attention, et ils constituent un système d'importance centrale en raison de leurs propriétés antibactériennes(33).

Comparé aux aziridines souches à trois chaînons hautement réactifs, le cycle à quatre chaînons est plus stable, non réactif à la réduction et n'est sujet au clivage qu'à des températures élevées(33).

Les dérivés naturels de l'azétidine sont rares, et les composés d'origine marine biologiquement actifs (la pénarésidine A et B)(figure 1) n'ont été isolés sous forme de mélange d'isomères qu'en 1991. Testés en mélange, ils induisent l'activation des myofibrilles du muscle squelettique de lapin en augmentant l'activité ATPase. Quelques années plus tard, un composé apparenté, la pénarésidine A, a été isolé de l'éponge de mer avec une puissante activité inhibitrice de la protéine kinase C(33).

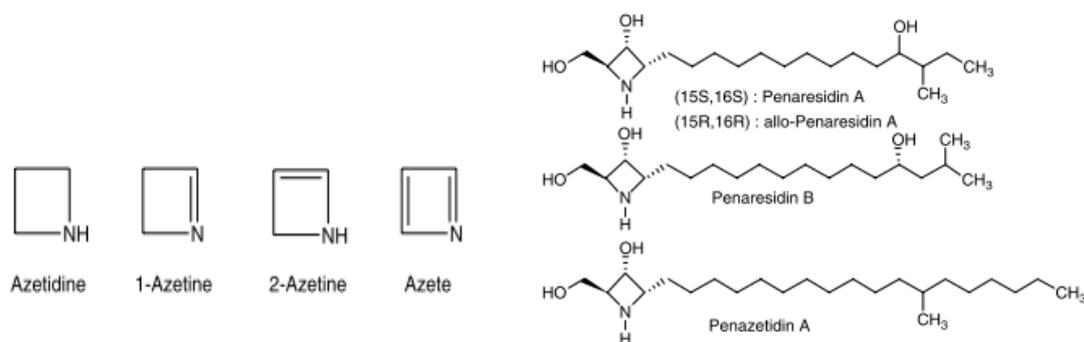


Figure 1 : Hétérocycles azotés à quatre chaînons et quelques ses dérivés(33).

2.4.1.2. Hétérocycles azotés à cinq chaînons :

Les hétérocycles à cinq chaînons sont également des structures centrales omniprésentes dans les produits naturels et les composés pharmaceutiques. Parmi ces échafaudages importants, les composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant de l'azote tels que les pyrroles, les dihydropyrroles, les pyrrolidines, les dihydropyrrolones, les pyrrolidinones, les indolines sont considérés comme l'une des classes les plus importantes dans les industries pharmaceutiques et agrochimiques(34).

Le squelette pyrrolidine est l'un des noyaux structuraux les plus courants dans un grand nombre d'alcaloïdes biologiquement actifs. Par exemple, depuis qu'elle a été isolée pour la première fois en 1954, l'anisomycine est devenue un outil précieux en biologie moléculaire et a été utilisée dans le traitement de la vaginite à trichomonas et de la dysenterie amibienne, ainsi que comme fongicide agricole(figure 2)(33).

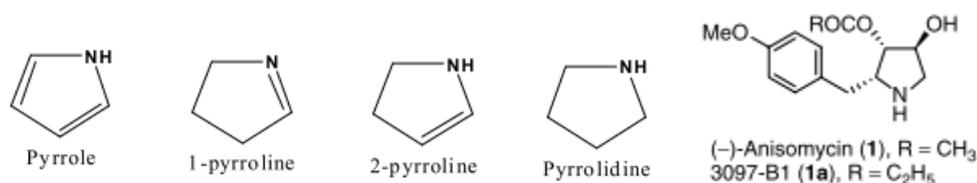
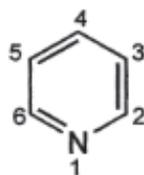


Figure 2 : Hétérocycles azotés à cinq chaînons et quelques ses dérivés(7, 33).

2.4.1.3. Hétérocycles azotés à six chaînons :

Les composés comportant des cycles à six chaînons avec un atome d'azote tels que la quinoléine et la tétrahydroquinoléine ainsi que la pyridine, la dihydropyridine, la tétrahydropyridine et la pipéridine ont fait l'objet d'une attention considérable en raison de leur présence fréquente dans les produits naturels biologiquement actifs et les produits pharmaceutiques synthétiques(34).



la pyridine

Figure 3 : Structure de la pyridine(35).

Le cycle pipéridine représente probablement la sous-structure la plus courante dans les produits naturels ou non naturels. En fait, un certain nombre de méthodes ont été développées pour construire asymétriquement ce système d'anneaux(33).

Le principal intérêt des composés dihydropyridiniques est leur réactivité. Ils peuvent être convertis en pipéridines hautement fonctionnalisées et substituées. Par conséquent, la préparation de dihydropyridine doit être considérée comme une méthode supplémentaire pour obtenir des composés de pipéridine saturés(33).

Les tétrahydropyridines sont des composés plus stables que les dihydropyridines, mais comme les dihydropyridines, elles sont principalement préparées comme intermédiaires dans la synthèse des pipéridines. La position où l'insaturation a lieu est importante(33).

2.4.1.4. Hétérocycles à sept chaîons ou plus :

Les hétérocycles azotés à sept chaîons (azépines) ainsi que les substrats à plus de chaîons, en particulier les azocines (azacycles à huit chaîons) et parfois les azonines (azacycles à neuf chaîons), se retrouvent dans toute une série de produits naturels et synthétiques, avec des activités biologiques intéressantes qui peuvent être utilisées dans la recherche pharmaceutique. Cependant, la génération de ces molécules cycliques de taille moyenne, en particulier des composés cycliques à huit membres ou plus, reste un défi en synthèse organique(33).

Il existe quatre tautomères d'azépine et leur stabilité relative est $3H > 1H > 2H > 4H$ (figure 4). Les dihydro- et tétrahydroazépines sont les substrats azépines les plus courants et constituent les pharmacophores de nombreux composés biologiquement actifs. Par exemple, les hexahydroazépines simples N-substituées sont des substrats intéressants qui sont reconnus comme des antitussifs, des mydriatiques, des antispasmodiques et des agents hypoglycémisants oraux. De plus, diverses hexahydroazépines substituées sont des composés particulièrement intéressants. Aussi, les dérivés de l'hexahydroazépine-4-ol ont généralement des propriétés analgésiques ; Par exemple, la proheptazine est connue pour avoir deux fois l'effet analgésique de la morphine sans créer de dépendance. Le balanol, une hexahydroazépine bisubstituée, est un inhibiteur antitumoral de la protéine kinase C qui joue un rôle important dans le contrôle de la croissance, la régulation et la différenciation cellulaire(figure 4)(33).

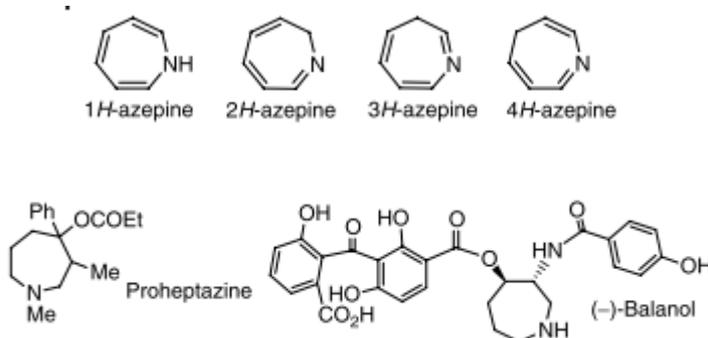


Figure 4 : Hétérocycles azotés à sept chaîons et quelques ses dérivés(33).

2.4.2. Hétérocycles comportant deux atomes d'azotes dans leur cycle :

2.4.2.1. Hétérocycles azotés à trois et quatre chaîons :

Les N-hétérocycles à trois chaîons avec deux atomes d'azotes n'ont été découverts qu'après 1950. Le cycle C-N-N saturé (diaziridine) et son produit de déshydrogénation (diazirine) jouent un rôle très important(33).

Par rapport aux hétérocycles à trois chaînons, leurs homologues à quatre chaînons donnent lieu à une plus grande variété de structures car pour chaque combinaison d'hétéroéléments, il existe deux isomères structuraux possibles (c'est-à-dire 1,2- et 1,3-di-X- cyclobutane)(33).

Malgré leur diversité structurelle, les N-hétérocycles à quatre chaînons contenant deux (ou plus) d'atome d'azote ont reçu beaucoup moins d'attention que leurs homologues à cycle plus petit pour leur utilisation en tant que réactifs ou substrats biologiquement actifs. Cependant, il existe quelques exceptions notables. D'autre part, les 1,2-diazétidine-3-ones, 1,3-diazétidine-2-ones (aza- β -lactames) ont reçu plus d'attention de la part de la communauté de synthèse en tant qu'analogues des β -lactames et donc antibiotiques potentiels (33).

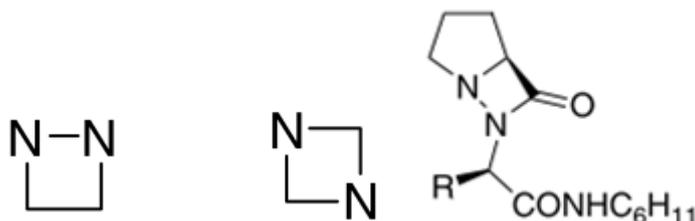


Figure 5 : Hétérocycles comportant deux atomes d'azotes dans leur cycle à quatre chaînons(33).

2.4.2.2. Hétérocycles azotés à cinq chaînons :

- **Pyrazole :**

Le pyrazole est un composé hétérocyclique à cinq chaînons avec deux atomes d'azote en position 1 et 2. Ils réagissent à la fois avec les acides et les bases et présentent un large spectre d'activité biologique tels que les activités anti-inflammatoire, analgésique, antitumorale, insecticide, antidépresseur, antimicrobienne, antioxydante, anhydrase carbonique, α -glycosidase, anticholinestérase et antivirale. De plus, des médicaments contenant du pyrazole ont été approuvés comme le célécoxib, l'antipyrine, la phénylbutazone, le rimonabant et la dipyrone(36).

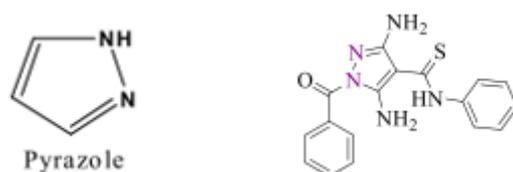


Figure 6 : Dérivé de 3,5-diamino-N-aryl-1H-pyrazole-4-carbothioamide (activité inhibitrice de la ribonucléase H (RNase H))(36).

- **Pyrazolidines :**

Les Pyrazolidines montrent des propriétés biologiques importantes, prenant l'exemple de pyrazolidinone qui possède une activité antibactérienne intéressante. D'autre part, d'un point de vue purement chimique, les pyrazolidines chirales peuvent être utilisées pour la synthèse de 1,3-diamines optiquement actives par clivage de la liaison N-N(33).

- **Pyrazolines :**

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques avec une structure cyclique insaturée à cinq chaînons, constituée de trois atomes de carbone et de deux atomes d'azote en position (1 et 2). Les dérivés de la pyrazoline sont d'importants hétérocycles azotés riches en électrons qui jouent un rôle important dans diverses activités biologiques. Ces hétérocycles azotés sont omniprésents dans la nature sous forme d'alcaloïdes, de vitamines, de pigments et de constituants des cellules végétales et animales(16).

Plusieurs méthodes de leur synthèse ont été développées. La méthode de préparation la plus populaire est la réaction d'un composé carbonyle α , β -insaturé avec l'hydrazine. La chalcone peut être utilisée comme source de composé carbonyle α , β -insaturé, et la réaction est effectuée dans des conditions acide faible(schéma 7)(28).

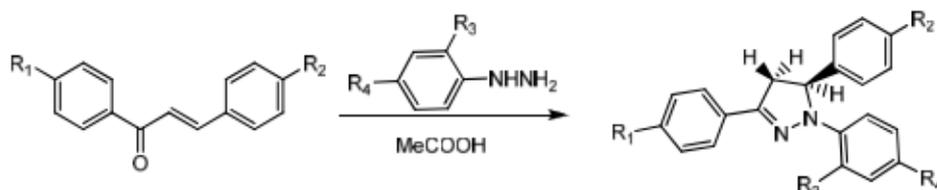


Schéma 7 : Synthèse d'un dérivé de la pyrazoline(28).

- **Imidazolidines et Imidazoles :**

Mukaiyama a rapporté la première synthèse asymétrique efficace des Imidazolidines et depuis lors ce domaine est en développement continué(33).

Les Imidazoles sont des hétérocycles azotés aromatiques à cinq chaînons plus courants possédant des activités biologiques intéressantes, tels que l'activité antifongique, ces médicaments antifongiques à base d'imidazole partagent des schémas de substitution similaires, comme la présence de cycles aromatiques chlorés et d'un groupe imidazole monosubstitué(figure 7), l'activité antibactérienne, citant le métronidazole qui est remarquable par leur petite taille et la présence d'un substituant nitro sur le cycle imidazole(32).

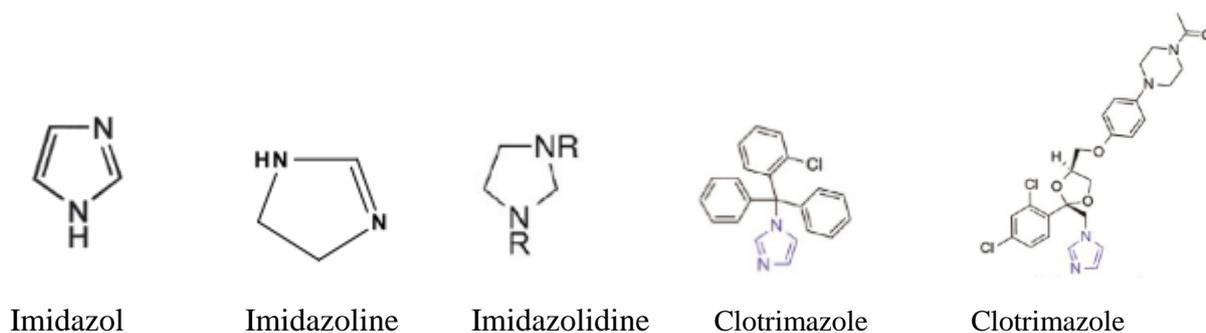


Figure 7 : Imidazol et quelques ses dérivés(32).

2.4.2.3. Hétérocycles azotés à six chaînons :

Les pyrimidines sont largement répandues dans une variété de composés naturels ainsi que dans plusieurs composés nucléosidiques et non nucléosidiques intéressants. En tant que composant de l'ADN et de l'ARN, les pyrimidines ont montré de nombreux effets biologiques intéressants, notamment une activité antimicrobienne, antituberculeuse, antitumorale et en tant qu'antagonistes sélectifs du récepteur A3 de l'adénosine. La méthode la plus courante pour la synthèse des pyrimidines 2,6-disubstituées est le traitement des chalcones avec l'urée et ses analogues thiourée, guanidine et amidines. Les catalyseurs les plus courants pour cette hétérocyclisation sont NaOH ou KOH, l'éthoxyde de sodium, NaH et le plus doux NaOAc(37).

La réaction des chalcones avec l'urée, la thiourée et le chlorhydrate de guanidine dans des conditions basiques donne des 1,6-dihydropyrimidines avec des rendements élevés (schéma 8) (37).

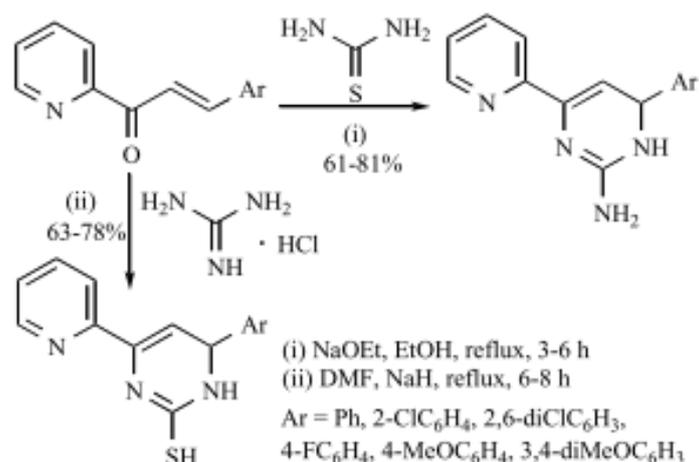
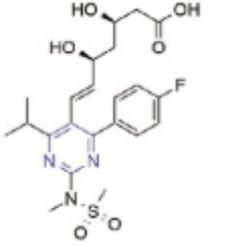
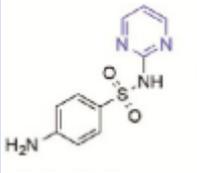
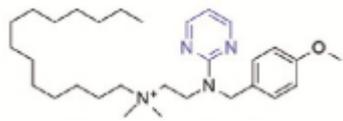


Schéma 8 : Synthèse de 1,6-dihydropyrimidines(37).

Les médicaments à base de pyrimidine les plus anciens sont les anti-infectieux sulfadiazine et bromure de thonzonium, qui ont été approuvés par la FDA en 1941 et 1962, respectivement. La rosuvastatine est un médicament à base de pyrimidine qui appartient à la classe des statines(32).

Tableau III : Médicaments à base de pyrimidine(32).

Cardiovasculaire	Anti infectieux
 <p>La rosuvastatine</p>	 <p>Sulfadiazine</p>  <p>bromure de thonzonium</p>

2.4.2.4. Hétérocycles azotés à sept chaîons :

Les diazépines représentent une large classe de composés, et de nombreuses méthodes de synthèses ont été décrites dans la littérature. Ce sont des produits naturels et synthétiques aux activités biologiques intéressantes. Parmi les diazépines, les 1,2-diazépines sont rares tandis que les 1,4-diazépines sont les isomères les plus fréquemment rapportés. Les 1,3-diazépines sont des dérivés d'urée ou d'amine dont la préparation repose sur l'accès à ces groupes fonctionnels(33).

La synthèse asymétrique de la 1,2-diazépine chirale est rarement rapportée dans la littérature, bien que certaines d'entre elles soient connues comme des composés biologiquement actifs. Par

exemple, le talampanel a des activités antiépileptiques, neuroprotectrices et relaxantes des muscles squelettiques, tandis que le cilazapril est efficace dans le traitement de l'hypertension et d'autres maladies cardiovasculaires(figure 8)(33).

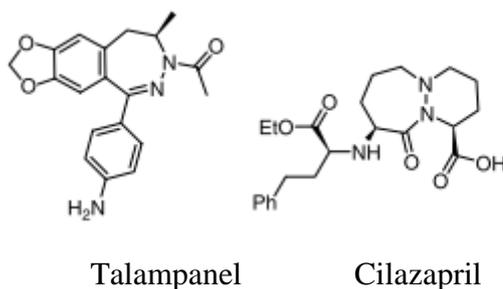


Figure 8 : Dérivés de la 1,2-diazépine(33).

Ces hétérocycles sont principalement représentés par des composés qui se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la protéase du VIH. C'est notamment le cas des urées cycliques telles que le DMP 323 et le DMP 450(figure 9)(33).

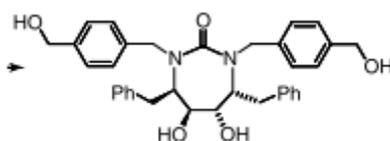


Figure 9 : Structure de DMP 323(33).

2.4.3. Les triazoles :

Le triazole est un composé hétérocyclique à cinq chaînons, également connu sous le nom de pyrrodiazole, composé de 3 atomes d'azote et de 2 atomes de carbone, et la formule moléculaire est $C_2H_3N_3$. Le 1,2,3-triazole et le 1,2,4-triazole sont deux structures isomères de triazoles.

Parmi ces deux isomères, les dérivés du 1,2,3-triazole sont considérés comme un groupe hétérocyclique important largement utilisé en chimie de synthèse et en chimie médicinale. Les dérivés de 1,2,3-triazole ont des propriétés biologiques telles que des activités antibactériennes, antifongiques, anticancéreuses, antipaludiques et antituberculeuses(38).



Figure 10 : Structure des triazoles(38).

2.4.4. Hétérocycles azotés macrocycliques :

Les hétérocycles azotés macrocycliques sont des composants fondamentaux de produits pharmaceutiques importants dont la famille des immunosuppresseurs dérivés des produits naturels rapamycine (sirolimus) et FK-506 (tacrolimus) (figure 11) est la plus importante. Presque tous les macrocycles azotés approuvés sont des produits naturels ou des dérivés de produits naturels. En plus de la rapamycine et le FK-506, ils comprennent également l'antibiotique azithromycine, qui est un simple dérivé de l'érythromycine, et la rifaximine, qui est un dérivé de la rifamycine(figure 11)(32).

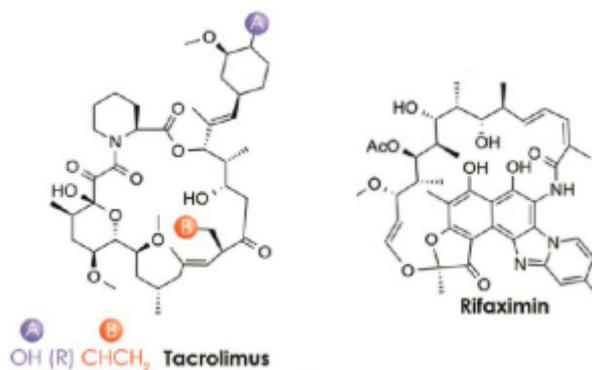


Figure 11 : Hétérocycles azotés macrocycliques(32).

2.4.5. Les hétérocycles azotés fusionnés :

- **Indoles :**

L'indole est un composé hétérocyclique (C_8H_7N) contenant un atome d'azote. C'est un benzopyrrole qui se compose de cycles benzène et pyrrole combinés en deuxième et troisième positions du noyau pyrrole. L'indole a montré un large éventail de propriétés telles que antivirales, anti-inflammatoires(indométacine) (figure 12), antioxydantes, antimicrobiennes, antituberculeuses, anticancéreuses et anti-VIH. C'est un composant structurel clé de nombreux produits naturels et synthétiques(38).

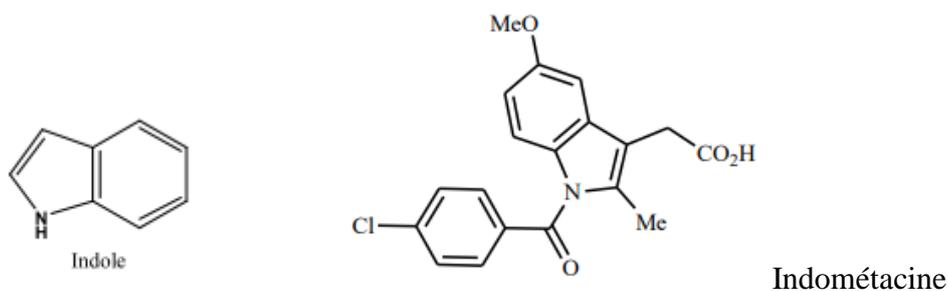


Figure 12 : Structure générale de l'indole et l'indométacine(39).

- **Quinoléine :**

La topologie de la pyridine permet d'obtenir trois produits annulés par le benzène, à savoir l'ion quinolizinium (ion benzo[a]pyridinium), la quinoléine (benzo[b]pyridine) et l'isoquinoléine (benzo[c]-pyridine)(40).

Les quinoléines sont dérivées du naphthalène en remplaçant un groupe α -CH par de l'azote. Les 2 et 3-méthylquinoléines (quinaldine et lépidine), la 2-quinolone (carbostyryl), la 4-quinolone et l'ion quinolinium sont des dérivés importants de la quinoléine(40).

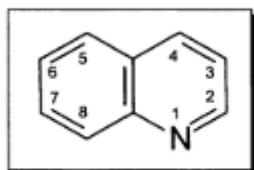
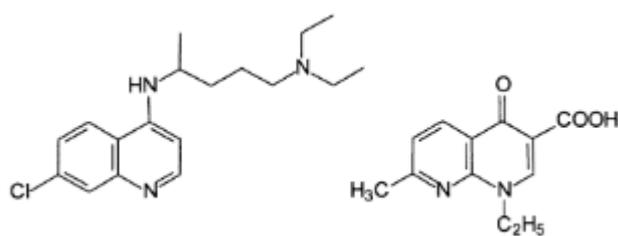


Figure 13 : Structure de la quinoléine(40).

La quinoléine a été obtenue pour la première fois par dégradation alcaline de l'alcaloïde cinchonine. De nombreux dérivés de la quinoléine sont des agents biologiquement actifs. La 8-hydroxyquinoléine et certains de ses dérivés halogénés sont utilisés comme antiseptiques. La chloroquine est l'un des antipaludéens les plus anciens mais toujours importants. L'acide N-Alkyl-4-quinolone-3-carboxylique et leurs systèmes dérivés sont des composants d'agents antibactériens (inhibiteurs de la gyrase) tels que l'acide nalidixique, la ciprofloxacine et la moxifloxacine(figure 14)(40).



Chloroquine

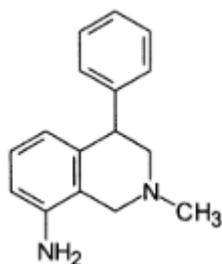
Acide nalidixique

Figure 14 : Médicaments dérivés de la quinoléine(40).

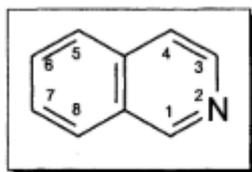
- **Isoquinoléine :**

Les isoquinoléines sont dérivées du naphthalène en remplaçant le groupe β -CH par de l'azote. L'ion isoquinolinium et la 1-isoquinolone [isoquinolin-1(2H) -one, isocarbostyryl] sont des dérivés importants des isoquinolines(40).

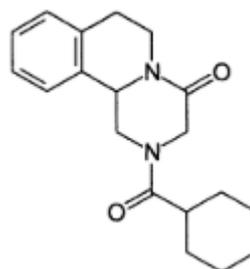
De nombreux médicaments sont dérivés des isoquinoléines. La papavérine est un alcaloïde isoquinoléine important en tant qu'agent antispasmodique. L'antidépresseur nomifensine et l'antibilharzien praziquantel sont dérivés de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (figure 15) (40).



Nomifensine



isoquinoléine



praziquantel

Figure 15 : Isoquinoléines et ces dérivés(40).

2.5. Applications des hétérocycles azotés :

Les hétérocycles azotés sont considérés comme une classe importante en raison de leurs larges applications thérapeutiques (38) et de leur utilisation synthétique en tant qu'intermédiaires de synthèse, groupes protecteurs, auxiliaires chiraux, catalyseurs et ligands métalliques dans les catalyseurs asymétriques en synthèse organique (19).

2.5.1. Intérêts médicaux :

- **Médicaments :**

Les propriétés remarquables des noyaux aza-hétérocycliques en tant qu'agents biomimétiques et pharmacophores réactifs contribuent largement à leur valeur unique en tant que composants clés de nombreux médicaments. Près de deux tiers des principaux médicaments à petites molécules contiennent au moins un fragment aza-hétérocyclique dans leur structure. Il s'agit essentiellement d'antibiotiques, d'antifongiques, d'anticonvulsivants, d'antipyrétiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'anticancéreux, d'antihistaminiques, de psychoactifs, d'antihypertenseurs (19).

La croissance incontrôlée des cellules de l'organisme, déclenchée par certains stimuli, est à l'origine du cancer. Une caractéristique commune aux différentes formes de cancer est la division cellulaire anormale et incontrôlée, souvent à un rythme supérieur à celui de la plupart des cellules normales du corps (19).

Parmi les composés hétérocycliques, les aza-hétérocycles à cinq chaînons fusionnés avec un système cyclique aromatique tels que l'indole, la pyrimidine, la pyridine, la quinoléine, ont un

large spectre d'activité pharmacologique liées à leurs capacités d'intercalation avec la chaîne d'ADN, ce qui les rend aptes à des applications antinéoplasiques. L'introduction de substituants appropriés en C-3 de l'indole, C-5 de la pyrimidine, C-2 de la pyridine et de la quinoléine semble être essentiel pour présenter une activité anticancéreuse(19).

- **Complément alimentaire :**

Les composés aza-hétérocycliques sont facilement coordonnés avec des atomes de métal. Cela peut être observé dans les composés naturels tels que la chlorophylle qui est un élément important de la photosynthèse des plantes. Aujourd'hui la chlorophylle est utilisée comme phytonutriment car elle oxygène et détoxifie le sang(19)(figure16).

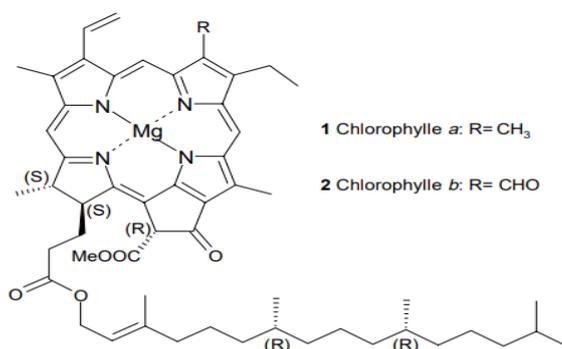


Figure 16 : Structure des chlorophylles a et b avec leur configurations absolues(41).

2.5.2. Intérêts chimiques :

- **La Catalyse :**

La catalyse joue un rôle crucial dans la production de carburants, d'engrais et de produits pharmaceutique. Elle contribue également à renforcer la protection de l'environnement. Au cours des deux dernières décennies, les NHC (les carbènes N-hétérocycliques) ont surtout été utilisés comme ligands pour la préparation de catalyseurs à base de métaux de transition(41)(figure 17).

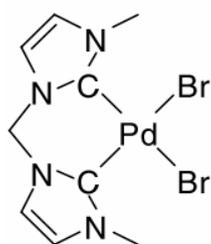


Figure 17 : Complexe palladium-bisNHC utilisé pour l'oxydation catalytique du méthane(42).

- **Chimie des polymères :**

Les polymères hétérocycliques composée de chaînes hétérocycliques conjuguées sont l'une des classes organiques les plus fréquemment étudiées en raison de leurs systèmes de liaisons π hautement conjugués et de leur stabilité chimique. Ces polymères sont largement utilisés comme adhésifs et lubrifiants et sont également employés dans une variété d'applications biomédicales allant des dispositifs implantables à l'administration contrôlée de médicaments(19).

- **Chimie supramoléculaire :**

Une autre propriété importante des aza-hétérocycles est leur capacité à participer à la liaison hydrogène. Grâce à cette propriété remarquable, les aza-hétérocycles ont trouvé de nombreuses applications dans la chimie supramoléculaire. Le curcubituril est un récepteur synthétique dont la chimie supramoléculaire est intéressante, car ce sont des hôtes appropriés pour un ensemble d'espèces neutres et cationiques(19)(figure 18).

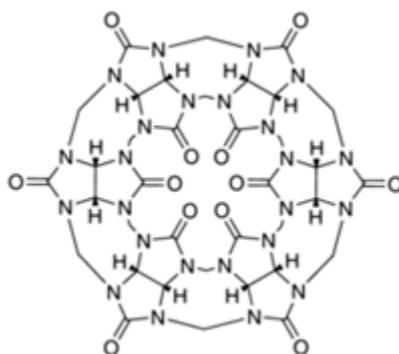


Figure 18 : Structure de la curcubituril(19).

2.5.3. Domaine des teintures :

L'indigo est un colorant biosynthétique, autrefois extrait des feuilles et des tiges de l'indigotier et utilisé pour teindre les jeans. L'importance de ces colorants dépend de leurs effets donneurs et attracteurs, conduisant à plusieurs formes tautomères, dont la tautomérie d'azo-hydrazone qui affecte la tonalité de la couleur et la photostabilité (19)(figure 19).

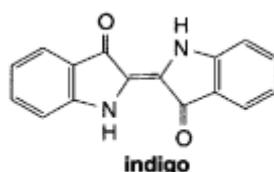


Figure 19 : Structure générale de l'indigo(19).

Chapitre II : Les chalcones

1. Généralité sur les chalcones

Les chalcones aussi appelées benzalacétophénones ou benzylidène-acétophénones possèdent un squelette commun la 1,3- diphényl-2-propén-1-one, elles sont des flavonoïdes à chaîne ouverte et qui sont caractérisées par la présence de deux cycles aromatiques attachés par un système carbonyle α , β -insaturé à trois carbones. Ce dernier c'est le fragment moléculaire qui est responsable de l'activité biologique du fait que son exclusion totale ou partielle engendre une perte de bioactivité(11, 43-45).

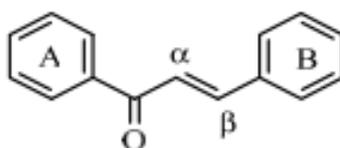


Figure 20 : Structure générale des chalcones(43).

Les chalcones présentent des doubles liaisons conjuguées ainsi que deux cycles aromatiques qui ont un système d'électrons π , cela leurs donnent un potentiel redox relativement faible et une plus grande chance que des réactions de transfert d'électrons se produisent. Elles se retrouvent sous deux formes isomériques (cis, Z) et (trans, E), l'isomère E est thermodynamiquement plus stable par rapport à l'isomère Z qui possède une configuration instable due à un fort effet stérique entre le carbonyle et le cycle A(11, 12).

Plusieurs hétérocycles tel que les cyanopyridines, les pyrazolines, les isoxazoles et les pyrimidines et divers dérivés peuvent être synthétisés par le biais des chalcones à travers des réactions de fermeture de cyclisation. Les chalcones naturelles ainsi que leurs analogues synthétiques occupent une place prépondérante dans le domaine de la chimie organique et intéressent de plus en plus les scientifiques car elles possèdent un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques(11, 45).

La technique d'isolement des chalcones naturelles à partir des plantes requiert une procédure longue et souvent complexe avec un rendement faible, la raison pour laquelle les chercheurs ont développé des schémas de synthèse efficaces(28).

2. Différentes méthodes de synthèse des chalcones :

Les chalcones ont une chimie simple qui permet une multiplicité de substitutions avec une synthèse facile. Actuellement, une variété de méthodes et de schémas sont disponibles pour la synthèse de dérivés de chalcones(12).

2.1. Condensation de Claisen-Schmidt :

Parmi toutes les méthodes conventionnelles de synthèse des chalcones, la réaction de Claisen-Schmidt occupe toujours une place de choix(46) où l'acétophénone ou ses dérivés et le benzaldéhyde ou ses dérivés sont condensés dans un solvant polaire à 50°C pendant 12-15 h ou à température ambiante pendant 1 semaine(11, 28) en présence d'un catalyseur acide (telle que les acides de Bronsted et les acides de Lewis) ou basique (telle que NaOH, KOH ou NaH)(47). Cependant les rendements sont plus élevés avec des catalyseurs basiques par rapport aux catalyseurs acides(28).

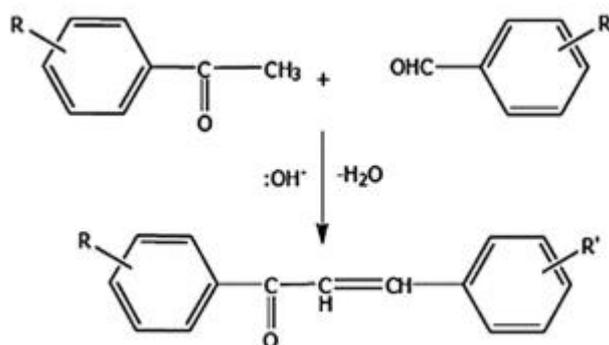


Schéma 9 : Réaction de claisen-schmidt(11).

Le mécanisme réactionnel de la condensation de Claisen-Schmidt implique le traitement de l'acétophénone avec une base pour former sa forme énolate qui est la plus active. Cette dernière va réagir comme nucléophile sur le carbone carbonyle du benzaldéhyde et entraîne la formation d'un aldol qui après chauffage donne une chalcone via la déshydratation(11, 48).

La réaction classique de claisen-schmidt se déroule généralement en phase liquide cependant dans certains cas des condensations en phase solide (dans un premier temps les dérivés d'acétophénone s'attachent à la résine puis traités avec des dérivés de benzaldéhyde) ou en phase sans solvant (par l'usage d'un polymère qui réagit comme matériau de support et un catalyseur TBD (1,5,7-trisazabicyclo[4,4,0]dec-en)se produisent également)(12, 28, 47).

2.2. Synthèse de chalcones par irradiation micro-ondes :

Dans le cadre de cette réaction un schéma de synthèse de chalcone intéressant a été appliqué et qui consiste en une réaction en phase sans solvant entre un acétophénone et un aldéhyde avec l'utilisation de l'iode moléculaire imprégné sur de l'alumine neutre comme catalyseur et l'irradiation par micro-ondes comme source d'énergie(28, 47).

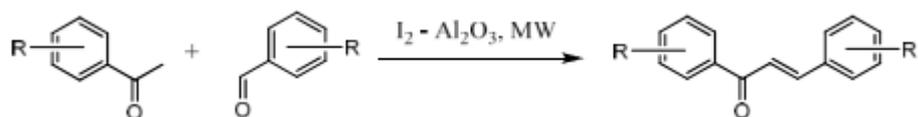


Schéma 10 : Synthèse de chalcones dans des conditions d'irradiation par micro-ondes sans solvant(28).

2.3. Réaction de Heck :

Cette approche synthétique consistait d'abord à un couplage direct des arylvinylcétones avec des iodures d'aryles dans des conditions catalytiques de Pd (OAc)₂ et de PPh₃ pour donner des chalcones avec des rendements très élevés(49). Puis un couplage carbonylative d'un halogénure d'aryle avec le styrène en introduisant le monoxyde de carbone (CO) en tant que groupement carbonyle et en présence du palladium comme catalyseur à récemment été rapportée pour la synthèse de chalcones(12, 49).

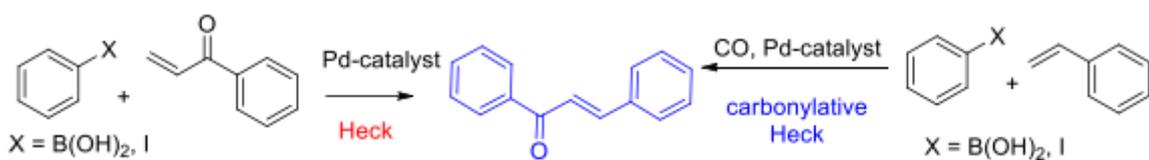


Schéma 11 : Synthèse de chalcones par couplage de Heck(47).

2.4. Couplage par isomérisation de Sonogashira :

Dans le cadre de cette réaction les chalcones sont synthétisées par un couplage d'alcool propargylique avec un halogénure d'aryle au sein d'un mélange bouillant de triéthylamine et de THF et en présence d'une condition catalytique de [PdCl₂(PPh₃)₂] combiné à une quantité co-catalytique de CuI(47, 49).

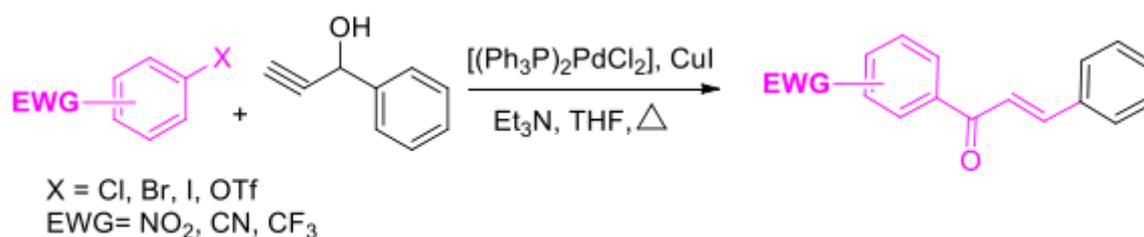


Schéma 12 : Couplage par isomérisation de sonogashira(47).

2.5. Réaction de couplage Suzuki-Miyaura :

Dans le cadre de ce schéma de synthèse, deux stratégies sont mises en jeu à savoir : le couplage de l'acide phénylboronique avec le chlorure de cinnamoyle en présence du Pd(PPh₃)₄, CsCO₃ et du toluène anhydre (plusieurs chalcones désirées ont été synthétisées mais avec des rendements modérés) ou le couplage de l'acide styrylboronique avec le chlorure de benzoyle sous les mêmes conditions que précédemment (cette réaction a fourni les chalcones avec des rendements excellents) (47, 50).

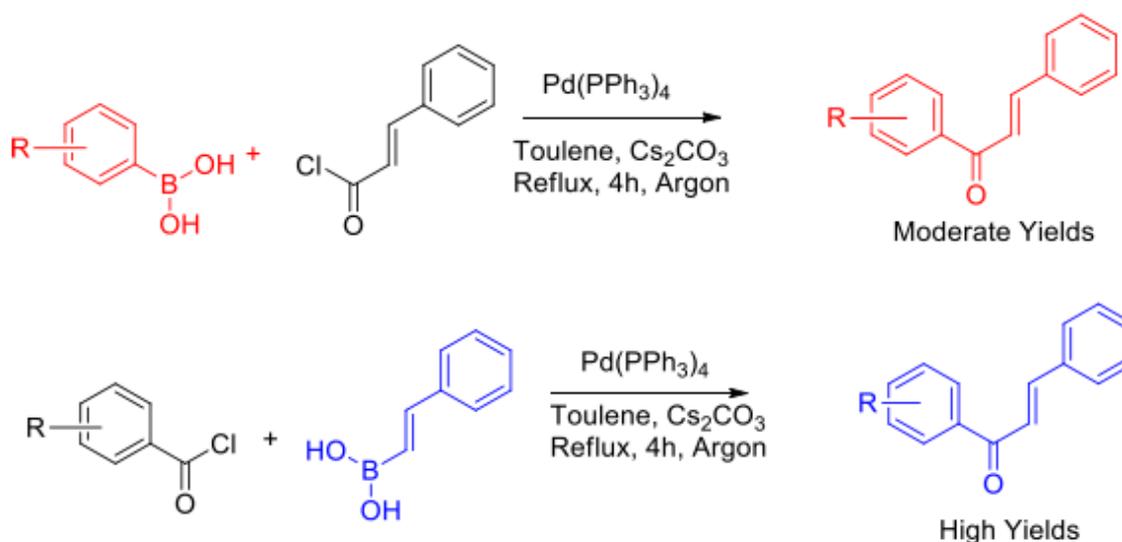


Schéma 13 : Synthèse de chalcones par couplage Suzuki-Miyaura(47).

2.6. Oléfination de Julia-Kocienski :

Il s'agit d'une réaction entre un nouveau réactif de couplage de Julia et un aldéhyde aromatique en présence d'une base ou le pair base-réactif de Julia préférable pour la synthèse des chalcones est représenté par le 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène (DBU) et la 2-(benzo[d] thiazol-2ylsulfonyl)-1-phényléthanone. L'avantage de l'oléfination de Julia-Kocienski c'est que les E-chalcones sont les principaux stéréo-isomères produits(47, 50).

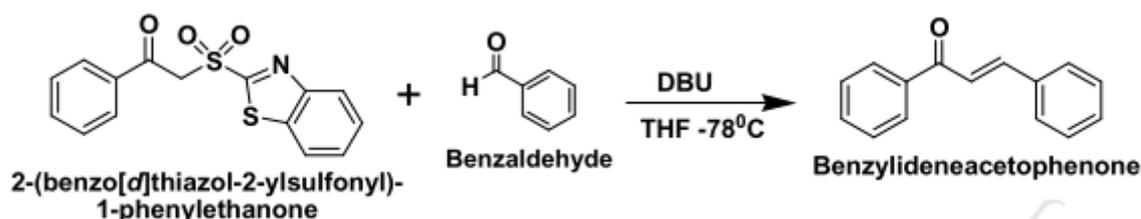


Schéma 14 : Synthèse de chalcones par oléfination de Julia-Kocienski(50).

2.7. Acylation de Friedel-Crafts :

L'acylation de Friedel-Crafts du 2,4-diméthyl-1,3,5-triolbenzène avec le chlorure de cinnamoyl en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur a donné lieu la 2,4,6-trihydroxy-3,5-diméthylchalcone(47, 50).

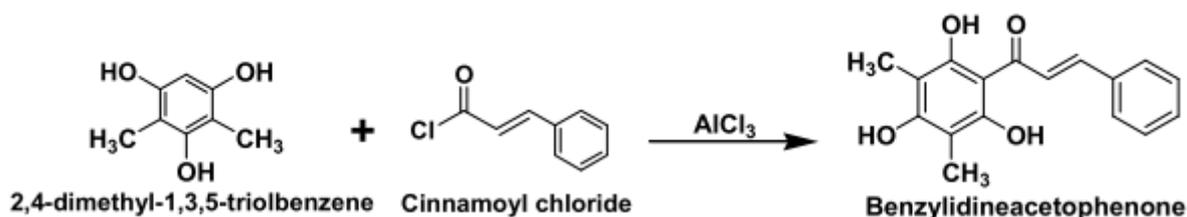


Schéma 15 : Synthèse de chalcones par acylation de Friedel-Crafts(50).

2.8. Synthèse one-pot des chalcones :

Cette approche implique un mélange d'alcool primaire(phénylméthanol) et d'acétophénone en utilisant CrO_3 comme agent oxydant qui va produire le benzaldéhyde à partir d'alcool benzylique, qui à son tour réagit avec l'acétophénone pour l'obtention des chalcones(12, 50).

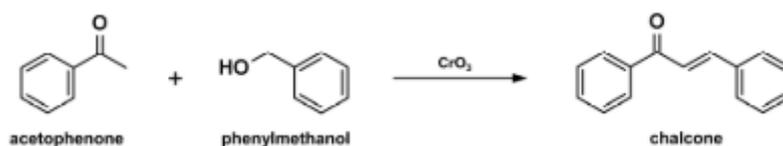


Schéma 16 : Synthèse de chalcones par la réaction one pot(12).

3. Réactivités des chalcones :

3.1. Réaction d'oxydation :

Les chalcones contiennent deux groupes fonctionnels, à savoir $>C=C<$ et $>C=O$, elles peuvent être oxydées par différents agents oxydants tel que l'acide trichloroisocyanurique (TCICA). En milieu fortement acide, la TCICA peut être protonée et produire des espèces électrophiles et ces espèces seront hydrolysées en présence d'acide pour donner les espèces réactives telles que HOCl et H_2OCl^+ qui attaquent soit le groupe $>C=C<$ ou le groupe $>C=O$ des chalcones, donnant comme produit d'oxydation le phénylacétaldéhyde et l'acide benzoïque(51).

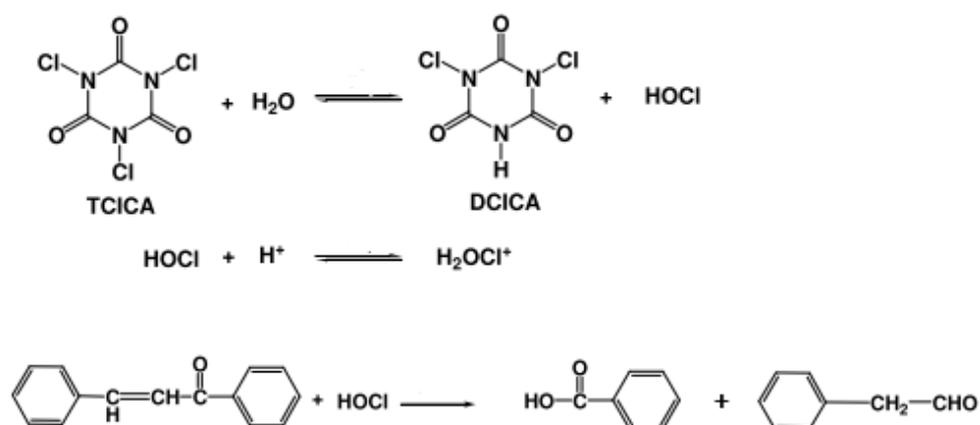


Schéma 17 : Oxydation de la chalcone(51).

3.2. Réaction de réduction

La réduction chimiosélective des composés carbonylés α , β -insaturés en alcools allyliques est l'un des processus importants de la chimie organique synthétique. Les borohydrures métalliques, tels que NaBH_4 , sont généralement utilisés comme premier choix en raison de leur faible coût et de leur facilité d'utilisation(52).

La réduction des cétones α , β -insaturées par les borohydrures métalliques donne généralement trois produits possibles, c'est-à-dire un alcool allylique par réduction 1,2, un composé carbonylé saturé après réduction 1,4 et un alcool saturé après réduction 1,4 suivie d'une réduction 1,2, en fonction de l'encombrement stérique du carbonyle et des conditions de réaction(53).

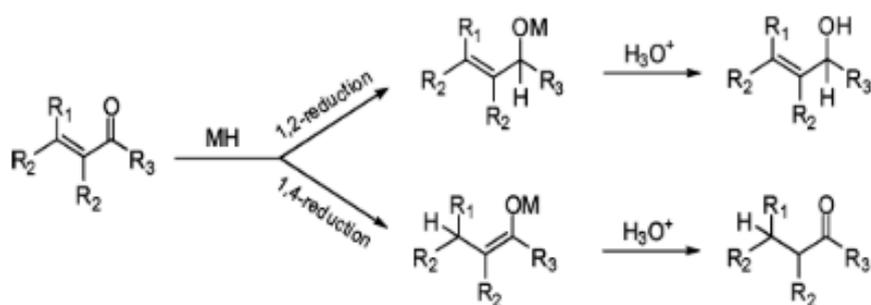


Schéma 18 : Réductions 1,2 et 1,4 des cétones α , β -insaturées(52).

3.3. Réaction d'addition :

L'insaturation des chalcones fait l'objet de plusieurs réactions d'addition : La Bromation (Le tribromure de tétrabutylamonium (TBATB) est utilisé comme réactif de bromation pour éviter les dommages causés par l'utilisation du brome moléculaire)(schéma 19), addition de Michael énantiosélective avec le 2-nitropropane, réaction d'addition conjuguée du cyanure de sodium (NaCN)(54).



Schéma 19 : Réaction de bromation des chalcones(54).

3.4. Réactions de cyclisation des chalcones :

Les chalcones peuvent être utilisées pour synthétiser divers composés hétérocycliques à cinq, six et sept chaînons, azotés, oxygénés ou soufrés, porteurs d'un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents selon le réactif de condensation employé(55).

Les produits de l'addition de l'hydroxylamine de l'hydrazine hydratée ou de la guanidine (ou l'un de ses dérivés : phénylhydrazines ou semicarbazides) sont identiques pour l'ensemble des auteurs, représentés par des pyrazolines, d'oxazolines et pyrimidine respectivement :

- Les pyrazolines et leurs dérivés peuvent être synthétisés par condensation de chalcones avec des dérivés de l'hydrate d'hydrazine(56).

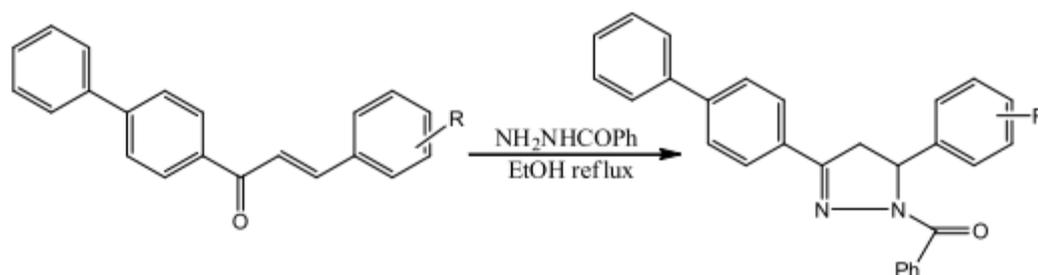


Schéma 20 : Réaction de la chalcone avec la phénylhydrazine(56).

- Les chalcones traitées avec du chlorhydrate de guanidine en présence de méthoxyde donnent des 2-aminopyrimidines(56).

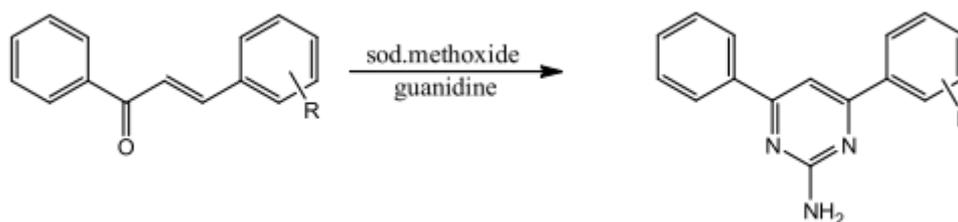


Schéma 21 : Réaction de la chalcone avec le chlorhydrate de guanidine(56).

4. Activités biologiques des chalcones :

Les chalcones représentent un motif structural clé dans une pléthore de molécules biologiquement actives, y compris les produits synthétiques et naturels(57). Elles occupent une place prépondérante dans le domaine de la chimie organique et intéressent de plus en plus les scientifiques car elles possèdent un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques(11, 45).

4.1. Activité antimicrobienne :

L'augmentation du nombre de bactéries multirésistants, tels que le staphylocoque doré résistant à la méticilline et le staphylocoque doré à résistance intermédiaire à la vancomycine a rendu nécessaire la découverte et la conception de nouvelles molécules à activité antibactérienne puissante telle que les chalcones(58).

L'existence d'une fonction céto α , β -insaturée réactive dans les chalcones va subir une addition conjuguée avec un groupe nucléophile dans une protéine essentielle, contribuant ainsi à l'activité antimicrobienne(11).

Il existe plusieurs rapports dans la littérature décrivant l'activité antimicrobienne des chalcones naturelles et synthétiques(59).

Les composés attachant des groupes libérant des électrons tels que le méthoxy et l'hydroxyle présentent une activité antibactérienne supérieure aux autres ne possédant pas ces groupes. Les composés comportant des pharmacophores tels que les groupes chloro, dichloro, bromo et fluoro présentent une activité antifongique accrue. Il en va de même pour les dérivés de la chalcone avec de tels substituants. C'est ce qu'ont révélé les études de Prasad et de ses collaborateurs(11).

Les chalcones portant un groupement benzimidazolyle ont présenté des propriétés antibactériennes et fongicides actives(28).

Tableau IV : Etude évaluant le pouvoir antibactérien des chalcones.

Etudes	Molécules	Germes	Conclusion
Devaux et al.(11)	Nitrofuryl chalcones	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Auteurs(11)	3-[1-oxo-3-(2,4,5-triméthoxyphényl)-2-propényl]-2H-1-benzopyran-2-ones	<i>Bacillus subtilis</i> <i>B. pumilus</i> <i>Escherichia coli</i>	
Karthikeyan et al.(11)	3-aryl-1-(2,4-dichloro-5-fluorophényl)-2-propen-1-ones	Activité antimicrobienne	Les halogènes possèdent des propriétés lipophiles favorables requises pour l'activité antimicrobienne
Solankee et al.(59)	Chalcones synthétiques à base de triazine	<i>Bacillus cereus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	

*Staphylococcus**aureus*

Lopez et al.(60)	4'-bromo-3-methoxychalcone	<i>Microsporium canis</i> <i>Microsporium gypseum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Le composé n'avait pas de groupe attracteur d'électrons en position para du cycle A et n'avait pas non plus de substituant en position ortho, mais présentait de fortes activités antifongiques
------------------	----------------------------	--	---

4.2. Activité anti-VIH :

Les propriétés antivirales des chalcones ont été découvertes dans des études portant sur l'inhibition des virus des plantes et des rhinovirus humains. La cardamonine a présenté une activité PR anti-HIV-1 appréciable (75,1 % inhibition) avec une valeur IC₅₀ de 31g/ml(60)(figure 21).

Sharma et al. ont conçu et synthétisé de nouveaux dérivés de chalcone de l'acide 3-céto salicylique **1** et ont testé leur potentiel en tant qu'agents anti-VIH en inhibant l'intégrase du VIH-1 (à la fois 3'- clivage et activité inhibitrice du transfert standard)(figure 21),. En général, les composés portant un substituant Br sont les plus actifs(61).

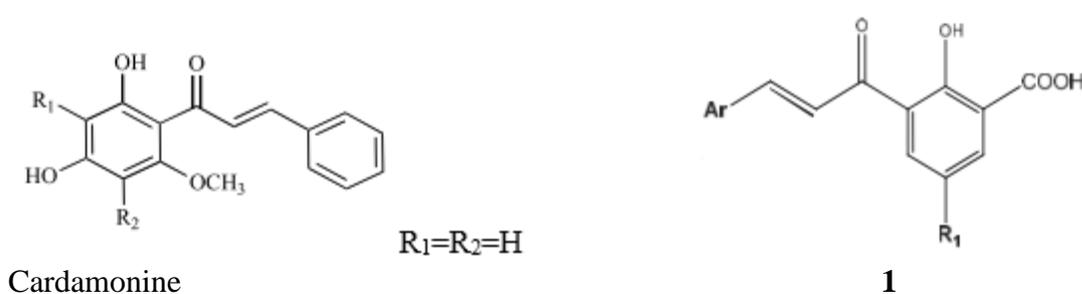


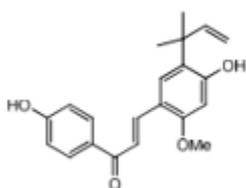
Figure 21 : Chalcones à activités anti VIH.

4.3. Activité anticancéreuse :

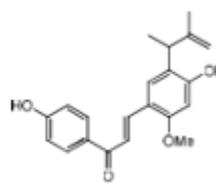
Les chalcones sont des produits chimiques précieux en raison de leur activité pharmacologique diverse bien connue. Un certain nombre de chalcones ont démontré des propriétés cytotoxiques, ce qui implique une activité anticancéreuse(28).

Les dérivés de 2'-amino chalcone ont montré une activité antitumorale potentielle et ont également démontré des propriétés antitumorales significativement plus élevées par rapport aux chalcones correspondantes. De plus, la position et la taille des substituants sont importantes pour l'activité de la 2'amino chalcone(28).

Les Licochalcones A et E sont des rétrochalcones isolées de la racine de *Glycyrrhiza inflata* qui ont montré une activité inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN de manière dose dépendante et cette propriété pourrait expliquer l'activité cytotoxique de ces composés contre certaines lignées de cellules cancéreuses humaines(28).



Licochalcones A



Licochalcones E

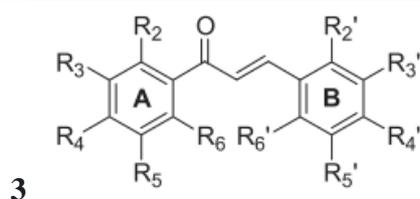
Figure 22 : Dérivés de chalcones ayant une activité anticancéreuse(28).

D'autres dérivés de chalcone à activité anticancéreuse sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V : Etudes évaluant l'activité anticancéreuse des chalcones.

Etudes	Molécules	Résultats
Kolundzi a et al(62)	<p>Ph-, 2-CH₃Ph-, 3-CH₃Ph-, 4-CH₃Ph- 2-FPh-, 3-FPh-, 4-FPh-, 2-ClPh-, 3-ClPh-, 4-ClPh-, -CH₂-furan, -CH₂-thiophene, -cyclohexyl, -CH₂-Ph</p> <p>2</p>	<p>Ce composé 2, portant un cycle furanique lié à un groupe imino s'est avéré être le plus puissant contre plusieurs lignées cellulaires testées. La présence de substituants attracteurs d'électrons (-Cl, -CF₃), notamment en position méta, s'est avérée importante pour leur efficacité cytotoxique contre les cellules HeLa.</p>

Mai et al.(63)



Chalcone **3** a été testés pour leur activité antiproliférative contre un panel de cellules cancéreuses.

Les composés contenant des groupes -NH₂ sur le cycle A, -OH et -NO₂ sur le cycle B se sont révélés puissants et sélectives.

4.4. Activité antimalarique :

Le paludisme causé par des parasites protozoaires du genre Plasmodium est un facteur majeur de morbidité et de mortalité surtout dans les pays tropicaux(57).

Le potentiel des chalcones en tant qu'agent antipaludique a été rapporté pour la première fois en 1994 par Chen et al. Il ont démontrés l'action antipaludique de licochalcone A (Lic A) présente dans les racines de la réglisse chinoise(64).

Tableau VI: Etudes évaluant l'activité antimalarique des chalcones.

Etudes	Structure de molécule	Résultats
Yadav et al.(65)	<p style="text-align: center;">4</p>	<p>Le composé 4 présente une activité antipaludique in vitro contre les stades sanguins asexués de <i>P. falciparum</i>.</p> <p>Le composé 1-(4-benzimidazol-1-yl-phényl)-3-(2,4-diméthoxy-phényl-propén-1-one) 5 a présenté une meilleure activité antipaludique que le Lic A naturel.</p>
	<p style="text-align: center;">5</p>	

4.5. Activité anti-inflammatoire :

Il a été démontré que divers composés de chalcone inhibent les stimuli inflammatoires et atténuent l'inflammation. Statens Serum Institut (Danemark) a révélé dans une demande de brevet que certains composés de chalcone inhibaient puissamment la production de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain(43).

Certains composés ont puissamment inhibé la production de TNF- α , tels que la 3'-butoxy-2,4-diméthoxychalcone, la 2'-butoxy-2,4-diméthoxychalcone et la 2'-fluoro-3, 5-

diméthoxychalcone, tandis que la 4'-diméthylamino-3,5-diméthoxychalcone et la 4'-nitro-3,5-diméthoxychalcone ont eu peu d'effet inhibiteur(43).

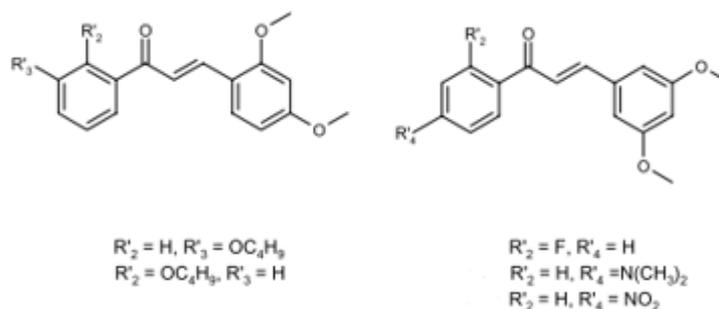


Figure 23 : Composés de chalcone inhibiteurs de la production de TNF- α (43).

L'oxyde nitrique (NO) joue un rôle important dans de nombreuses réponses inflammatoires dont la production est inhibée de manière significative par le xanthohumol en supprimant l'expression de iNOS(43).

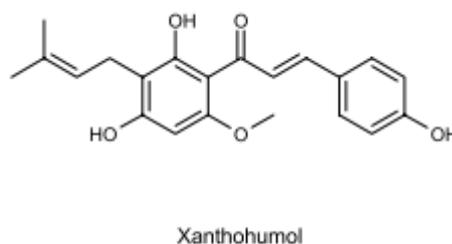


Figure 24 : Structure de la xanthohumol(43).

4.7. Activité antioxydante :

Les chalcones naturelles synthétiques, ainsi que leurs dérivés ont été étudiées et ont également montré un potentiel antioxydant de puissance variable en fonction de la diversité structurale et le schéma de substitution des deux cycle aryles des chalcones(48, 59).

Le groupe phénolique-OH est responsable de l'activités antioxydantes des chalcones à cause de sa transformation facile en radicaux phénoxy (via un mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène) qui est à l'origine de la capacité des chalcones à piéger les radicaux libres(48).

Plusieurs chalcones synthétiques ont été dépistés pour leurs activités antioxydante, il a été démontré que les chalcones allylés ont présenté une bonne activité antioxydante par rapport à leurs analogues non allylés(11).

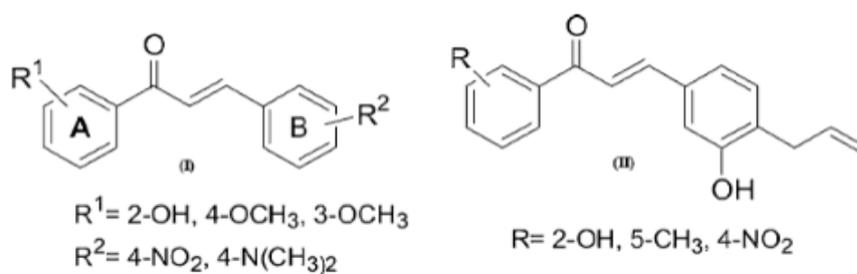


Figure 25 : Nouvelles chalcones et leurs analogues allylés(11).

Padhye et al ont synthétisé et testé l'activité antioxydante des chalcones fluorées, ils ont démontré que le composé **6** avec deux atomes de fluor (ortho et para, cycle B) et un groupe hydroxyle (ortho, cycle A) a présenté une activité antioxydant maximale, même mieux que la molécule standard, l'acide ascorbique(57).

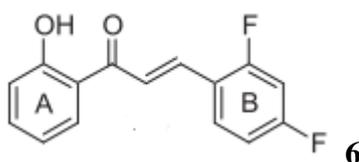


Figure 26 : Chalcone fluorée(57).

**PARTIE PRATIQUE : SYNTHÈSE,
IDENTIFICATION ET ÉVALUATION DE
L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES
HÉTÉROCYCLES AZOTES ET DES
CHALCONES**

REACTIFS, MATERIELS ET METHODES.

Cette partie a pour objectif synthétiser plusieurs hétérocycles azotés à partir de la condensation de 7 chalcones synthétisées avec 3 réactifs, guanidine, hydrazine et phénylhydrazine.

L'ensemble des molécules synthétisées fait l'objet d'une évaluation des propriétés antibactériennes (3 souches de références).

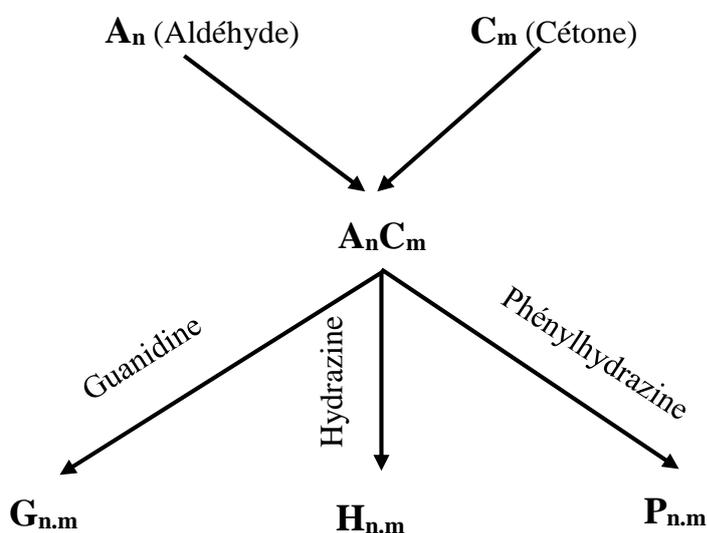
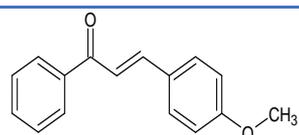


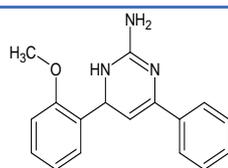
Schéma 22 : Démarche de la synthèse.

Tableau VII : Molécules à synthétiser.

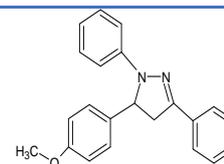
Chalcone	Condensation		
	Guanidine	Hydrazine	Phénylhydrazine
 A1C1	 G1.1	/	 P1.1
 A2C2	 G2.2	 H2.2	 P2.2



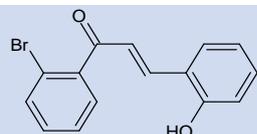
A3C1



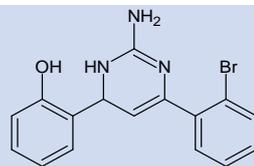
G3.1



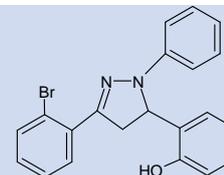
P3.1



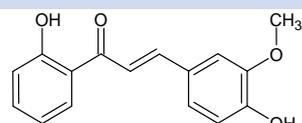
A4C3



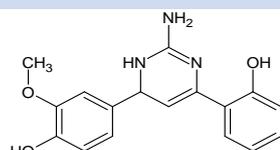
G4.3



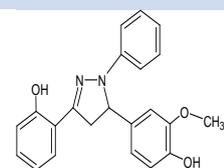
P4.3



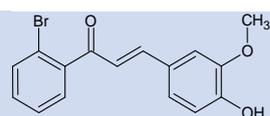
A5C2



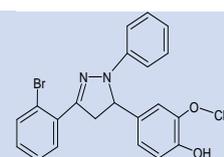
G5.2



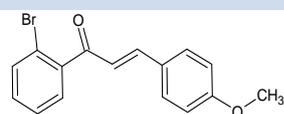
P5.2



A5C3



P5.3



A3C3

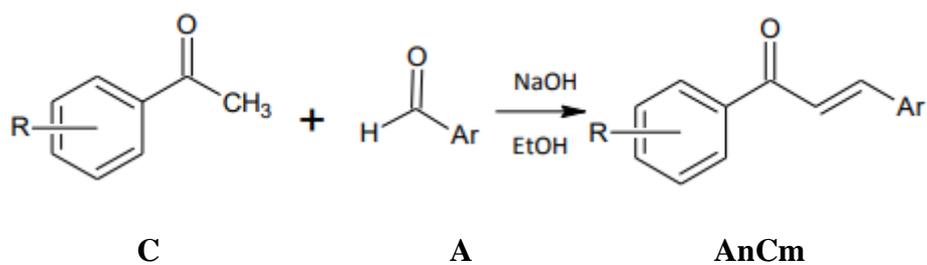
1. Synthèse :

1.1. Préparation des chalcones

Le principe de base est la condensation de deux systèmes aromatiques (avec des groupes nucléophiles et électrophiles) pour donner la chalcone correspondante.

1.1.1. Réaction mise en jeu :

Il s'agit d'une condensation de Claisen-Schmidt, entre une acétophénone (ou ces dérivées, o-OH ou o-Br) et un aldéhyde aromatique (benzaldéhyde, furfural, anisaldehyde, salicylaldehyde, vaniline) suivant la réaction :

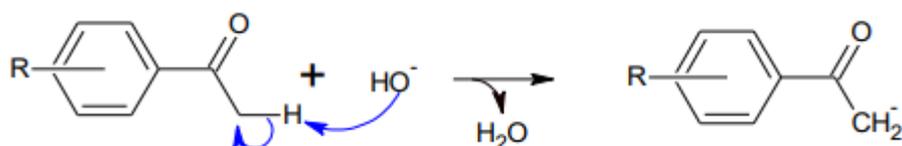


R=H, *o*-OH, *o*-Br

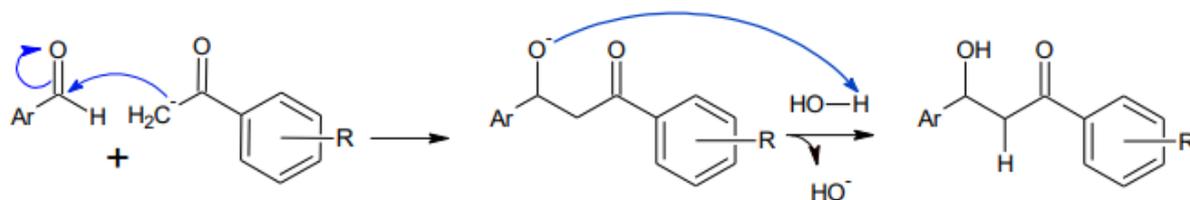
Ar=Phényle, furan-1-yl, 4-méthoxyphényle, 2-hydroxyphényle, 3-méthoxy-4-hydroxyphényle

• **Mécanisme réactionnel :**

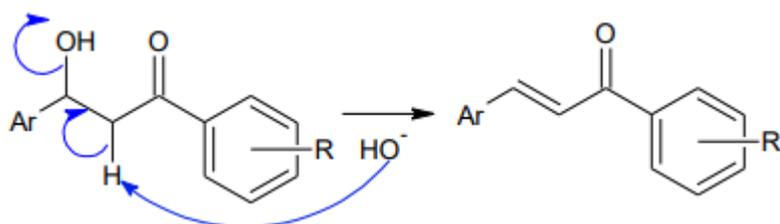
L'arrachement d'un hydrogène labile en alpha de la cétone aromatique par une base forte entraîne la formation d'un carbanion qui peut agir comme nucléophile dans cette condensation



L'addition nucléophile du carbanion au carbone carbonyle de l'aldéhyde aromatique suivie de l'addition d'un proton forme le composé β -hydroxycétone.



La crotonisation (déshydratation) de la bêta-hydroxy cétone pour former la cétone α, β -insaturée aromatique : la chalcone correspondante.



1.1.2. Réactifs :

Tableau VIII : Aldéhydes et cétones aromatique utilisés.

Réactifs	Code	Structure chimique	Masse molaire	Masse volumique
Benzaldéhyde	A1	C ₇ H ₆ O	106.121 g/Mol	1.04
Furfural	A2	C ₅ H ₄ O ₂	96.0846g/Mol	1.159g/mL
Anisaldéhyde	A3	C ₈ H ₈ O ₂	136.15 g/Mol	1.119 g/mL
Salicylaldéhyde	A4	C ₇ H ₆ O ₂	122.12 g/Mol	1.1655 g/mL
Vanilline	A5	C ₈ H ₈ O ₃	152.15 g/Mol	Pdr
Acétophénone	C1	C ₈ H ₈ O	120.15 g/Mol	1.03 g/mL
2'-Hydroxyacétophénone	C2	C ₈ H ₈ O ₂	136.15 g/Mol	1.131 g/mL
2'-Bromoacétophénone	C3	C ₈ H ₇ BrO	199.04 g/Mol	Pdr

Tableau IX : Quantités de réactifs et solution utilisées dans la réaction.

	Nombre de mole	Quantité(g)	Volume (mL)
A1	0.05	5.306	5.077
A2	0.05	4.804	4.150
A3	0.05	6.807	6.080
A4	0.05	6.106	5.239
A5	0.05	7.607	Pdr
C1	0.05	6.008	5.850
C2	0.05	6.807	6.019
C3	0.05	9.952	Pdr

Tableau X : Réactifs communs aux synthèses.

Réactifs	Structure chimique	Masse molaire
Hydroxyde de sodium	NaOH	40g/Mol
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46g/Mol
Acide chlorhydrique	HCl	36.458g/Mol

1.1.3. Matériels :

- *Montage de synthèse :*

- Ballons de 500 mL
- Réfrigérant vigreux
- Cristalliseur
- Plaque agitatrice
- Barreau magnétique
- Pipettes de 5mL et 10mL
- Eprovettes de 10mL et 25mL
- Bêchers
- Balance
- Supports
- Compte-goutte

- *Montage de filtration :*

- Pompe à vide
- Fiole à vide
- Entonnoir Buchner
- Papier filtre
- Papier de tournesol

- *Recristallisation :*

- Becher de 100mL
- Plaque chauffante agitatrice
- Barreau magnétique

1.1.4. Mode opératoire :

1.1.4.1. Première méthode :

Dans un ballon de 500mL équipé d'un agitateur magnétique et surmonté d'un réfrigérant à reflux, l'aldéhyde aromatique (0.05mol) et l'acétone aromatique (0.05mol) sont dissouts dans 125ml d'éthanol. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10%(125mL) est additionnée progressivement en mélangeant. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 3 heures. Ce mélange réactionnel obtenu est dilué par 167mL d'eau distillée froide avec agitation de 30 minutes. Des cubes de glaces sont ajoutés, le volume total est terminé jusqu'à 667mL.

Le mélange est conservé une nuit au réfrigérateur. Le solide obtenu est filtré sous vide, lavé 2 fois à l'eau froide suivi par l'étape de recristallisation dans l'éthanol.

Tableau XI : Code des chalcones synthétisées.

	C1	C2	C3
A1	A1C1	A1C2	A1C3
A2	/	A2C2	A2C3

1.1.4.2. Deuxième méthode :

Dans un ballon de 500mL équipé d'un agitateur magnétique et surmonté d'un réfrigérant à reflux, 3 g d'hydroxyde de sodium est dissout dans 20 mL d'eau. Ensuite 15mL d'éthanol est introduit avec précaution. Cétone aromatique (0.05 mol) a été mise en une seule fois. A l'aide d'un compte-goutte l'aldéhyde aromatique (0.05 mol) est ajouté goutte à goutte pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 1 heure sous agitation magnétique. Ce mélange obtenu est refroidi dans un bain de glace. Le précipité formé est filtré et lavé avec de l'eau froide puis laissé sécher à l'air libre, suivi par l'étape de recristallisation dans 40 mL d'éthanol.

Tableau XII : Code des chalcones synthétisées.

	C1	C2	C3
A1	/	A1C2	A1C3
A2	/	/	A2C3
A3	A3C1	A3C2	A3C3
A4	A4C1	A4C2	A4C3
A5	A5C1	A5C2	A5C3

1.2. Synthèse des hétérocycles azotés (condensation des chalcones) :

1.2.1. Réaction mise en jeu :

La condensation de la guanidine, l'hydrazine et phénylhydrazine sur les chalcones est une addition à la fois (1,2) et (1,4), permettant par cyclisation et suite à plusieurs éliminations, la formation des hétérocycles azotés.

Plusieurs molécules sont proposées comme résultats, donc plusieurs mécanismes sont possibles (voire discussion).

1.2.2. Réactifs :

Tableau XIII : Réactifs de condensation utilisés.

	Code	Structure chimique	Masse molaire	Masse volumique
Guanidine	G	CH ₅ N ₃	59.07g/mol	Pdr
Hydrazine	H	N ₂ H ₄	32.05g/mol	1.029g /mL
Phénylhydrazine	P	C ₆ H ₈ N ₂	108.14g/mol	1.098g/mL

Tableau XIV : Code des hétérocycles synthésés.

	G	H	P
A1C1	G1.1.	H1.1.	P1.1.
A2C2	G2.2.	H2.2.	P2.2.
A3C1	G3.1	H3.1	P3.1
A4C3	G4.3	H4.3	P4.3
A5C2	G5.2	H5.2	P5.2
A5C3	G5.3	H5.3	P5.3

1.2.3. Matériels :

- *Montage de synthèse :*

- Ballons de 250 mL
- Réfrigérant vigreux
- Cristalliseur
- Plaque agitatrice
- Barreau magnétique
- Pipettes de 5mL
- Eprovettes de 10mL
- Béchers
- Balance
- Support

- *Montage de filtration :*

- Pompe à vide
- Fiole à vide
- Entonnoir Buchner
- Papier filtre
- Papier de tournesol

- **Recristallisation :**

- Becher de 100mL
- Plaque chauffante agitatrice
- Barreau magnétique

1.2.4. Mode opératoire :

1.2.4.1. Condensation avec la guanidine :

Dans un ballon de 250 mL, 1g d'hydroxyde de sodium est dissout dans 2.5 mL d'éthanol. Puis des quantités de matière équimolaire de chalcone (0.005 mol/0.004 mol) et de réactif de condensation (0.005 mol/0.004 mol) sont ajoutées à cette solution d'hydroxyde de sodium éthanolique. Ce mélange est maintenu sous agitation magnétique durant 24 heures. Le précipité obtenu est filtré sous vide, lavé à l'eau froide et recristallisé dans l'éthanol.

1.2.4.2. Condensation avec l'hydrazine :

Dans un ballon de 250 mL, le chalcone est dissout dans 5 mL d'éthanol. L'hydrazine est additionnée en quantité équimolaire au chalcone utilisé (0.005 mol/0.004 mol). Puis 1 mL de l'acide acétique glacial est ajouté à ce mélange. Ce mélange est maintenu sous agitation magnétique durant 6 heures. Puis le mélange réactionnel a été versé sur la glace et a été gardé pendant une nuit à température ambiante. Le solide séparé a été filtré, lavé avec de l'eau et séché, puis recristallisé à partir de méthanol.

1.2.4.3. Condensation avec la phénylhydrazine :

Dans un ballon de 250 mL, le chalcone (0.01 mol) est dissout dans 15 mL de l'acide acétique. Ensuite, la phénylhydrazine (0.013 mol) est ajoutée. Le mélange a été porté à reflux sous agitation constante pendant 2 heures. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau glacée. Le précipité a été recueilli, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol.

Tableau XV : Code des hétérocycles synthétisés

	G	H	P
A1C1	G1.1.	H1.1.	P1.1.
A2C2	G2.2.	H2.2.	P2.2.
A3C1	G3.1	H3.1	P3.1
A4C3	G4.3	H4.3	P4.3
A5C2	G5.2	H5.2	P5.2
A5C3	G5.3	H5.3	P5.3

2. Caractérisation

2.1. Caractères organoleptiques :

L'aspect de chacun des composés et sa couleur sont définis à l'œil nu.

2.2. Test de solubilité :

L'ensemble de molécules synthétisées sont soumis à des tests de solubilité dans l'eau (froide et chaude), le méthanol, l'éthanol et l'acétone.

2.3. Détermination du point de fusion :

La mesure des points de fusion des composés étudiés a été réalisée à l'aide d'un banc KOFFLER

- **Principe :**

Le point de fusion est une propriété caractéristique des substances cristallines solides. Il s'agit de la température de passage de l'état solide à l'état liquide.

Le banc KOFFLER est un appareil de mesure permettant d'estimer la température de fusion d'une matière. Il s'agit d'une plaque métallique chauffée électriquement de manière à produire un gradient de température

- **Démarche :**

- Le banc doit avoir été allumé suffisamment à l'avance pour que sa température en tout point soit stable (30 à 45 minutes sont généralement nécessaires).

- Avant toute utilisation, le banc doit être étalonné dans la zone approximative où doit être effectuée la mesure de point de fusion.
- La mesure de la température de fusion du composé étudié est ensuite réalisée comme pour l'étalonnage.
- Après une mesure, le nettoyage se fait en deux temps : d'abord déplacer le liquide et le résidu solide vers le côté froid avec du coton sec pour l'enlever, puis nettoyer la surface parcourue avec un chiffon légèrement imbibé d'éthanol.

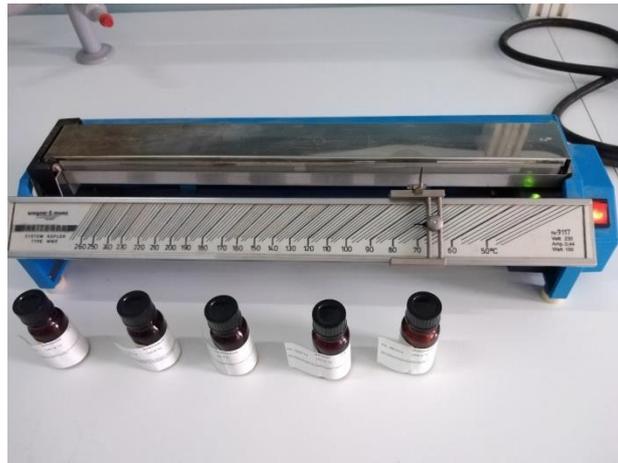


Figure 27 : Banc KOFFLER.

3. Evaluation de l'activité biologique :

3.1. Activité antibactérienne :

Les composés synthétisés sont soumis à une évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis 3 souches de références à savoir :

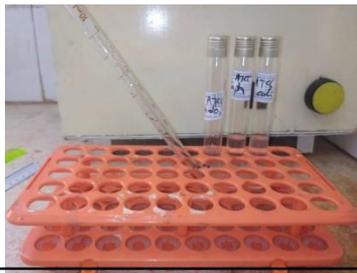
- *Escherichia coli* : ATCC 25922
- *Staphylococcus aureus* : ATCC25923
- *Pseudomonas aeruginosa* : ATCC 27853

La technique adoptée est la diffusion sur la gélose Muller-Hinton utilisant les puits standardisés dressés par une pipette Pasteur. Les antibiogrammes sont réalisés selon les normes CLSI

• Démarche :

- Des solutions des composés en étude à trois concentrations de 10mg/mL, 1mg/mL et 0.1mg/mL sont préparées dans le DMSO par dilution croissante.
- Les trois souches bactériennes à tester sont préparées en suspension dans l'eau physiologique à partir de cultures fraîchement régénérées à une densité de 0.5 MF.

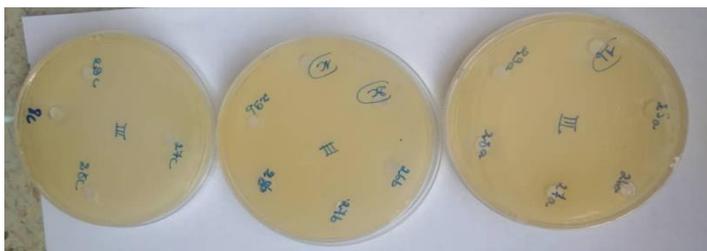
- Chaque suspension est utilisée pour ensemercer 11 boîtes de Pétri contenant la gélose Muller-Hinton par écouvillonnage en stries sérés.
- Les puits sont réalisés à l'aide d'une pipette Pasteur renversée afin de permettre un maximum de standardisation de leur taille.
- Le code du produit à tester suivi à sa concentration dans chaque puit est noté dans le verseau de la boîte correspondante avec le nom de la bactérie testée.
- Dans chaque puit, 50 μ L de la solution de composé correspondant sont déposés.
- Les boîtes sont incubées pendant 18-24 heures à 37°C.



1. Préparation des suspensions bactériennes et des milieux de culture



2. Ensemencement des boîtes en stries



3. Dressage des puits et désignation des produits à déposer

4. solubilisation des composés dans le DMSO

5. Dépôt dans les puits



6. Incubation des boîtes

Figure 28 : Procédé de la réalisation de l'évaluation de l'activité antibactérienne

RESULTATS

1. Synthèse et identification des molécules

1.1. Préparation et identification des chalcones

1.1.1. Synthèse par la première méthode :

Le protocole proposé (Partie : matériels et méthodes) a été bien respecté. Les deux composés A1C1 et A2C2 a été synthétisé et récupéré.

Contrairement au produits A1C3 et A2C3, un changement de la couleur a été remarqué au sein du ballon, sans pouvoir récupérer des cristaux.

Le composé A1C2 a été synthétisé et récupéré, mais suite à la purification par recristallisation, il n'est pas pu être isolé ni sous forme solide ni sous forme liquide pure.

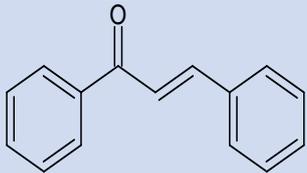
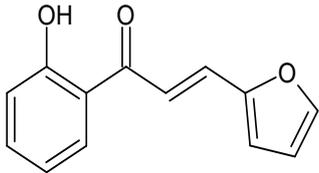


Figure 29 : Montage de synthèse.

- **Rendements :**

Après recristallisation, les composés A1C1 et A2C2 sont obtenu avec un rendement qui dépasse les 70%.

Tableau XVI : Rendements obtenus par la synthèse.

	Structure	Masse molaire	Masse théorique	Masse pratique	Rendement
A1C1		208.255g/mol	10.413g	9.98g	95.84%
A2C2		136.144g/mol	10.711g	7.75g	72.36%

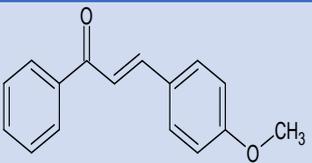
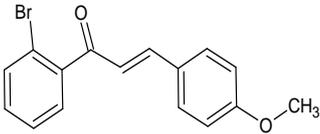
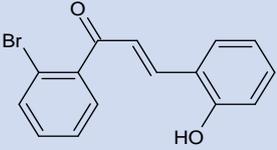
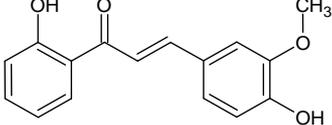
1.1.2. Synthèse par la deuxième méthode :

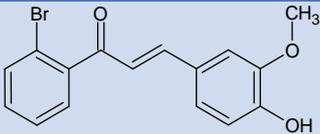
Le protocole proposé (partie : matériels et méthodes) a été bien respecté. La synthèse des composés A3C1, A3C3, A4C3, A5C2 et A5C3 a été réussite.

- **Rendement :**

Les rendements obtenus après recristallisation vont de 1% à 77%.

Tableau XVII : Rendements obtenus par la synthèse.

	Structure	Masse molaire	Masse théorique	Masse pratique	Rendement
A3C1		238.281g/mol	11.91g	9.19g	77.16%
A3C3		317.18g/mol	15.859g	2.13g	13.43%
A4C3		303.15g/mol	15.16g	10.46g	69%
A5C2		270.28g/mol	13.51g	1.27g	9.40%

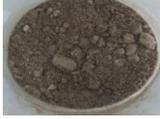
A5C3		333.18g/mol	16.66g	0.28g	1.68%
-------------	---	-------------	--------	-------	-------

1.1.3. Caractérisation des chalcones :

1.1.3.1. Caractères organoleptiques :

Les chalcones synthétisées présentent toutes des couleurs foncées allant du jaune au marron. Suite à la recristallisation, les couleurs deviennent plus claires. Elles présentent une odeur intense (amande amer) qui diminue par lavage à l'eau et par recristallisation.

Tableau XVIII : Observation des produits de synthèse à l'œil nu.

	A l'œil nu	Description
A1C1		Poudre cristalline jaune brillante
A2C2		Poudre fine verdâtre
A3C1		Poudre cristalline jaune-orange
A3C3		Poudre cristalline brillante jaune clair
A4C3		Poudre fine jaune doré
A5C2		Poudre fine marron
A5C3		Poudre cristalline marron

1.1.3.2. Tests de solubilité :

Les résultats de la solubilité des composés synthétisés dans différents solvants sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIX : Résultats des tests de solubilités des chalcones synthétisés.

	Eau froide	Eau chaude	Méthanol	Ethanol	Acétone
A1C1	-	-	+++	+++	+++
A2C2	+	+	++	++	+++
A3C1	-	-	+++	+	++
A3C3	-	-	-	-	+++
A4C3	+	+	+++	+	+++
A5C2	+++	+++	+	+	+
A5C3	+	+	+++	+	+++

1.1.3.3. Point de fusion :

Tableau XX : Mesures des températures de fusion de chalcones.

Produit	Point de fusion
A1C1	63°C
A2C2	120°C
A3C1	62°C
A3C3	126°C
A4C3	142°C
A5C2	>260°C
A5C3	130°C

1.2. Préparation et identification des produits de condensation

1.2.1. Déroulement et suivi du protocole de synthèse :

Lors des synthèses, certaines modifications du protocole initial étaient nécessaires, touchant :

- **La prise d'essai** : en fonction de la quantité de chalcone produite au départ.
- **Le temps de la réaction** : en raison de la solidification du milieu réactionnel
- **Le relargage** : lorsqu'aucun précipité n'apparaît suite à l'addition de l'eau froide.

Le protocole proposé (Partie : matériels et méthodes) a été bien respecté.

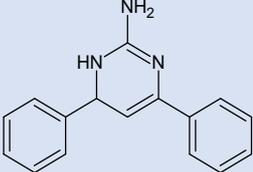
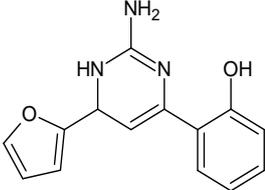
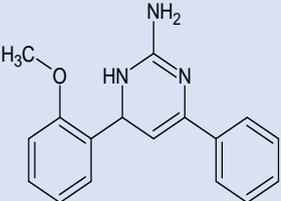
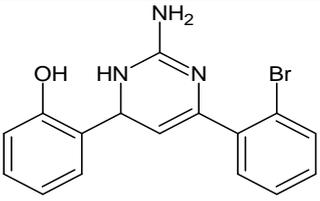
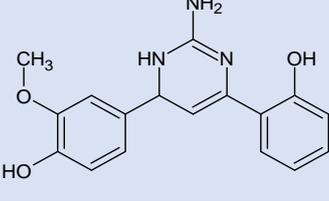
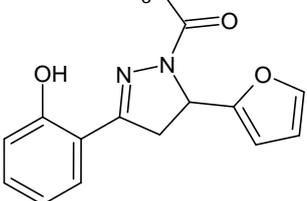
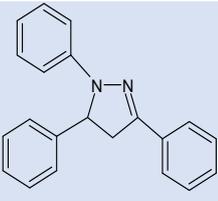
Parmi les 18 réactions de condensation lancées, seuls 12 produits ont été synthétisés et récupérés.

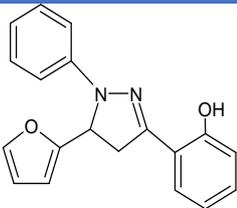
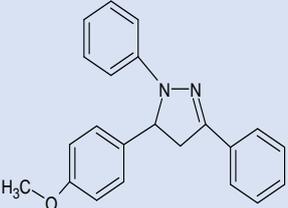
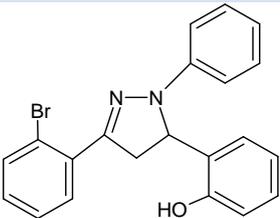
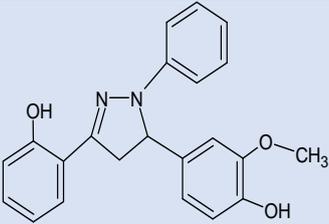
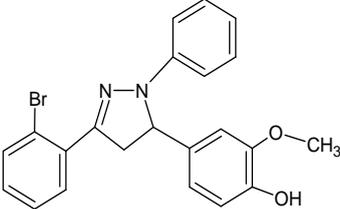
Tableau XXI : Modification apportées au protocole initial de synthèse.

		Nombre de mole	Quantité (g)	Volume (mL)
G1.1	A1C1	0.005	1.04	Pdr
	G	0.005	0.30	Pdr
G2.2	A2C2	0.004	0.86	Pdr
	G	0.004	0.24	Pdr
G3.1	A3C1	0.006	1.53	Pdr
	G	0.006	0.35	Pdr
G4.3	A4C3	0.005	1.52	Pdr
	G	0.005	0.30	Pdr
G5.2	A5C2	0.004	1.08	Pdr
	G	0.004	0.24	Pdr
H2.2	A2C2	0.004	0.86	Pdr
	H	0.004	0.13	0.12
P1.1	A1C1	0.01	2.08	Pdr
	P	0.013	1.41	1.28
P2.2	A2C2	0.01	2.14	Pdr
	P	0.013	1.41	1.28
P3.1	A3C1	0.006	1.53	Pdr
	P	0.0078	0.84	0.77
P4.3	A4C3	0.005	1.52	Pdr
	P	0.0065	0.7	0.64
P5.2	A5C2	0.004	1.08	Pdr
	P	0.0052	0.56	0.51
P5.3	A5C3	0.001	0.33	Pdr
	P	0.0013	0.14	0.13

- Rendements :

Tableau XXII : Rendements obtenus par la condensation.

Code	Structure	Masse molaire	Masse théorique	Masse pratique	Rendement
G1.1		249.31g/mol	1.25g	0.07g	5.6%
G2.2		255.27g/mol	1.021g	0.25g	24.48%
G3.1		279.43g/mol	1.68g	0.27g	16.07%
G4.3		344.21g/mol	1.72g	0.55g	31.98%
G5.2		311.34g/mol	1.25g	1.07g	85.6%
H2.2		270.28g/mol	1.08g	0.67g	62.04%
P1.1		298.38g/mol	2.98g	0.74g	24.83%

P2.2		304.34g/mol	3.04g	0.13g	4.28%
P3.1		328.41g/mol	1.97g	1.25g	63.45%
P4.3		393.28g/mol	1.97g	1.26g	63.96%
P5.2		360.41g/mol	1.44g	0.52g	36.11%
P5.3		423.30g/mol	0.42g	0.04g	9.52%

1.2.2. Caractérisation de composés de condensation :

1.2.2.1. Caractères organoleptiques :

Les composés issus de la condensation sur les chalcones présentent toutes des couleurs variées, les remarques concernant l'aspect et la couleur des produits obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXIII : Aspect de produits de condensation synthétisés.

Produit	Aspect	Couleur
G1.1	Poudre fine	Jaune orange
G2.2	Poudre fine	Jaune
G3.1	Poudre fine	Jaunâtre
G4.3	Poudre cristalline	Marron caramel
G5.2	Poudre fine	Beige
H2.2	Poudre cristalline	Brune
P1.1	Poudre cristalline	Orange
P2.2	Poudre cristalline	Marron chocolat
P3.1	Poudre cristalline	Rouge brique
P4.3	Consistance pâteuse	Marron foncé
P5.2	Poudre cristalline	Vert brillant
P5.3	Poudre fine	Marron

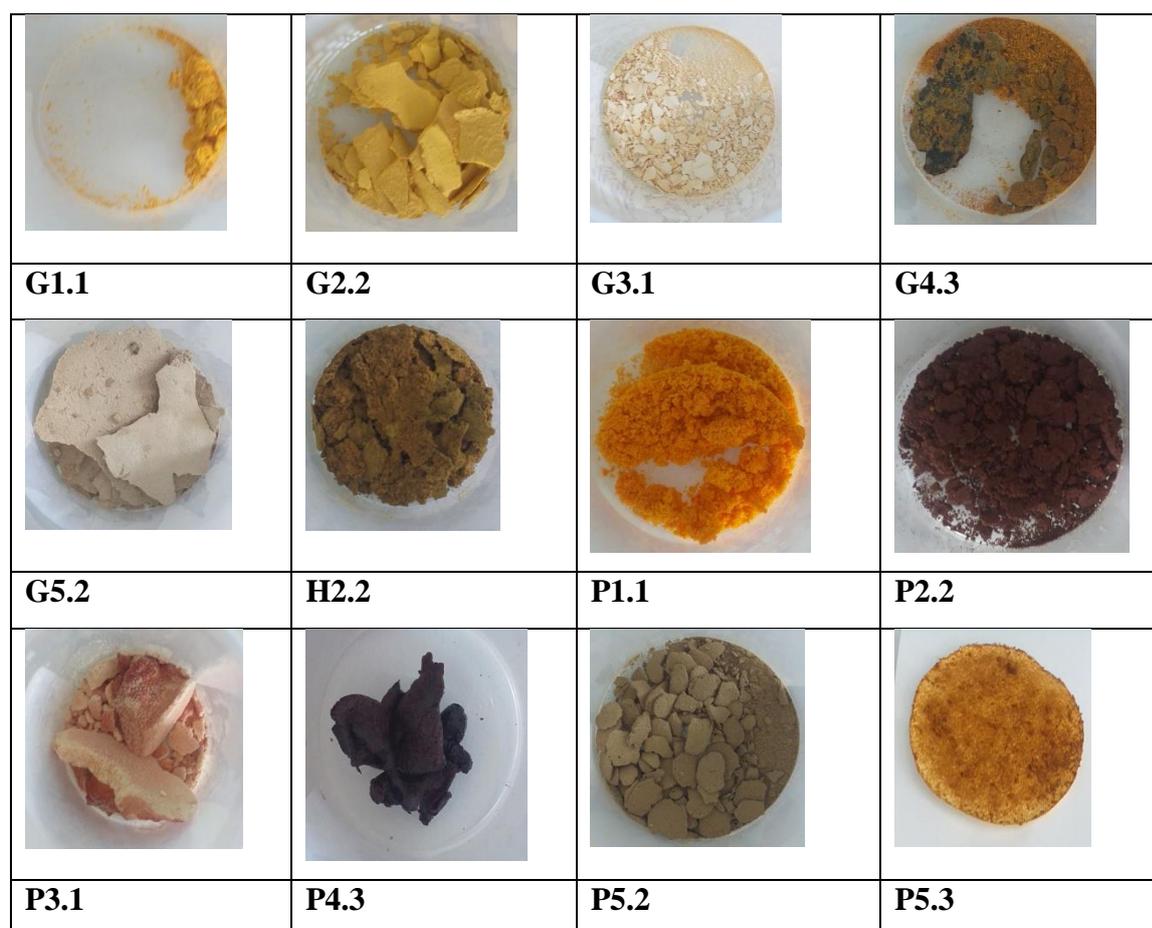


Figure 30 : Aspect des produits de condensation.

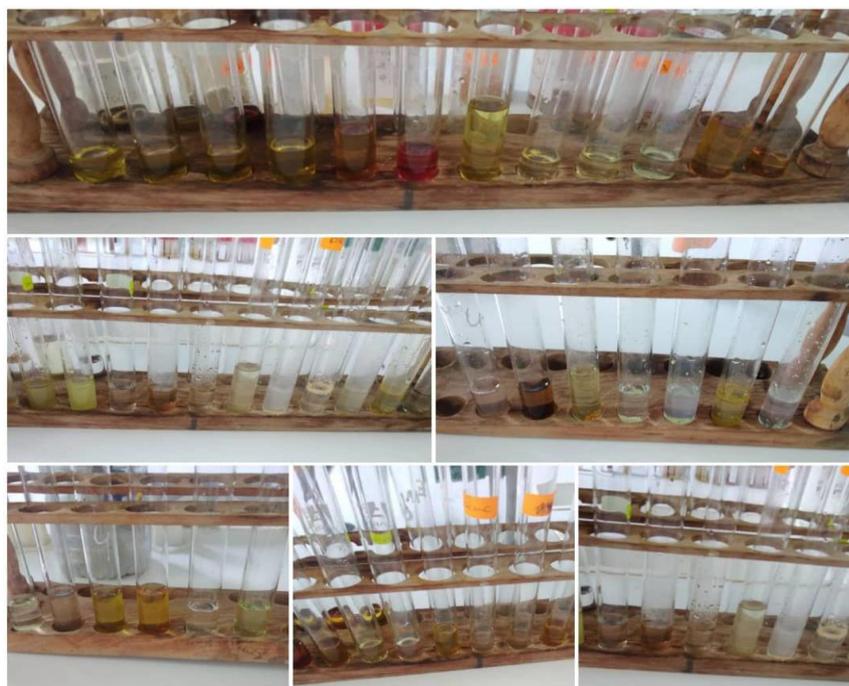
1.2.2.2. Test de solubilité :

La majorité des composés est insoluble dans l'eau, bien soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone. Tous les composés synthétisés sont solubles dans le DMSO.

Tableau XXIV : Résultats des tests de solubilités des produits de condensation.

Produit	Eau froide	Eau chaude	Méthanol	Ethanol	Acétone
G1.1	-	-	+++	+++	+++
G2.2	-	+	+++	++	+++
G3.1	-	-	-	+	+
G4.3	-	-	+++	+++	+++
G5.2	+++	+++	+++	+++	-
H2.2	-	-	++	+	+++
P1.1	-	-	+++	+++	+++
P2.2	-	-	+++	+++	+++
P3.1	-	-	-	-	+++
P4.3	-	-	+++	+++	+++
P5.2	-	-	+	+	++
P5.3	+	+	+++	+++	+++

N.B : - insoluble, +peu soluble

**Figure 31 : Test de solubilité.**

1.2.2.3. Mesure du point de fusion :

Tableau XXV : Mesure de températures de fusion des hétérocycles azotés.

Produit	Point de fusion
G1.1	110°C
G2.2	106°C
G3.1	105°C
G4.3	116°C
G5.2	>260°C
H2.2	105°C
P1.1	/
P2.2	102°C
P3.1	/
P4.3	116°C
P5.2	180°C
P5.3	/

2. Evaluation de l'activité antibactérienne :

La majorité des composés testés ne présente pas une activité antibactérienne contre les souches étudiées à la concentration 0.1mg/ml.

Tableau XXVI : Résultats de l'activité antibactérienne de l'ensemble des molécules synthétisées à la concentration 0.1mg/ml.

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
A1C1	-	+	-
A2C2	-	-	-
A3C1	-	-	-
A3C3	-	+++	-
A4C3	-	-	-
A5C2	-	-	-
A5C3	-	-	-
G1.1	-	+/-	-
G2.2	-	-	-
G3.1	-	+	+/-

G4.3	-	-	-
G5.2	-	-	-
H2.2	-	-	-
M P1	-	+/-	-
P2.2	-	-	-
P3.1	-	-	-
P4.3	-	+/-	-
P5.2	+/-	-	-

A la concentration 1mg/ml, les souches *P. aeruginosa* et *E. coli* sont restées résistantes aux composés testés. Cependant, une inhibition importante a été remarquée pour plusieurs composés contre la souche *S. aureus*.

Tableau XXVII : Résultats de l'activité antibactérienne de l'ensemble des molécules synthétisées à la concentration 1mg/ml.

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
A1C1	-	+++	-
A2C2	-	-	-
A3C1	-	+/-	-
A3C3	-	-	-
A4C3	-	++++	-
A5C2	-	-	-
A5C3	+	-	-
G1.1	-	+++	+/-
G2.2	-	++	-
G3.1	+/-	++++	++
G4.3	-	++	-
G5.2	-	-	-
H2.2	-	-	-
M P1	-	+/-	-
P2.2	-	-	-
P3.1	-	-	-
P4.3	-	++++	-
P5.2	+/-	-	-

Une activité antibactérienne accrue a été révélée à la concentration 10mg/ml pour certain composé testé, par exemple le composé G3.1 a montré une zone d'inhibition bien apparenté contre les trois souches.

Tableau XXVIII : Résultats de l'activité antibactérienne de l'ensemble des molécules synthétisées à la concentration 10mg/ml.

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
A1C1	-	+++	-
A2C2	-	-	-
A3C1	-	+/-	-
A3C3	+/-	++	-
A4C3	-	++++	-
A5C2	-	-	-
A5C3	++	++	-
G1.1	+	++++	+/-
G2.2	-	+++	-
G3.1	+++	+++++	+++
G4.3	-	++++	-
G5.2	-	-	-
H2.2	-	-	-
M P1	-	+/-	-
P2.2	+/-	+	-
P3.1	-	-	-
P4.3	-	+++++	-
P5.2	+/-	-	-

Afin d'évalué l'activité antibactérienne des produits de condensation (hétérocycles azotés) par rapport aux chalcones, la mesure de la zone d'inhibition de chaque composé a été effectué.

Tableau XXIX : Comparaison de ZI entre les chalcones et les produits de condensation correspondant contre *S. aureus*.

Chalcone		Hétérocycle correspondante	
Code	Zone d'inhibition	Code	Zone d'inhibition
A1C1	14mm	G1.1	24mm
		P1.1	7mm
A2C2	R	G2.2	17mm
		H2.2	R
		P2.2	R
A3C1	7mm	G3.1	29mm
		P3.1	R
A4C3	26mm	G4.3	21mm
		P4.3	26mm
A5C2	R	G5.2	R
		P5.2	R
A5C3	17mm	/	/
A3C3	12mm	/	/

Tableau XXX : Comparaison de ZI entre les chalcones et les produits de condensation correspondant par apport à *P. aeruginosa*.

Chalcone		Hétérocycle correspondante	
Code	Zone d'inhibition	code	Zone d'inhibition
A1C1	R	G1.1	7mm
		P1.1	R
A2C2	R	G2.2	R
		H2.2	R
		P2.2	R
A3C1	R	G3.1	18mm
		P3.1	R
A4C3	R	G4.3	R
		P4.3	R
A5C2	R	G5.2	R
		P5.2	R
A5C3	R	/	/
A3C3	R	/	/

Tableau XXXI : Comparaison de ZI entre les chalcones et les produits de condensation correspondant par apport à *E. coli*.

Chalcone		Hétérocycle correspondante	
Code	Zone d'inhibition	code	Zone d'inhibition
A1C1	R	G1.1	9mm
		P1.1	R
A2C2	R	G2.2	R
		H2.2	R
		P2.2	7mm
A3C1	R	G3.1	15mm
		P3.1	R
A4C3	R	G4.3	R
		P4.3	R
A5C2	R	G5.2	R
		P5.2	7mm
A5C3	12mm	/	/
A3C3	7mm	/	/

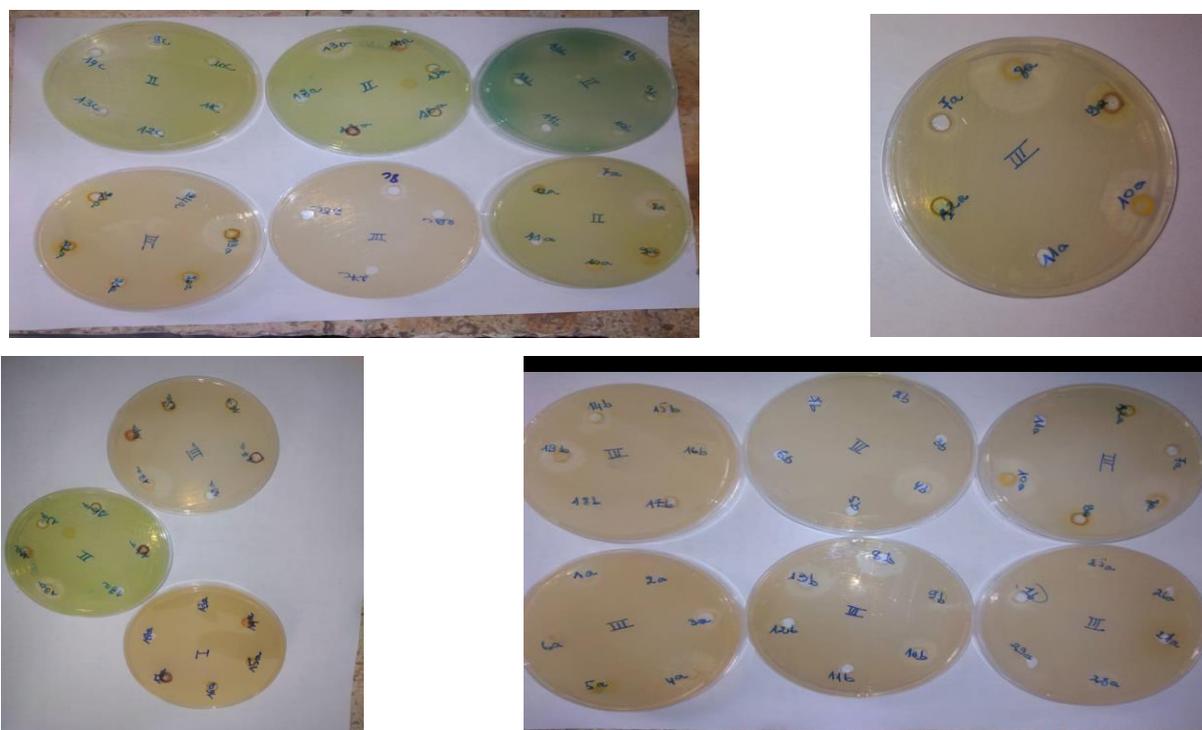


Figure 32 : Résultats de l'antibiogramme.

DISCUSSION

1. Préparation et identification des composés synthétisés :

1.1. Préparation des chalcones (Protocole suivi, Rendements obtenus) :

1.1.1. Première méthode :

Le protocole utilisé pour la préparation des chalcones est inspiré des travaux d'ELArfi et al. (M. J. Elarfi et al, Sci. Revs. Chem. Commun.: 2(2), 2012, 103-107). Les modifications apportées ont touché la durée de la réaction.

Les deux chalcones synthétisés sont obtenus avec des rendements dépassant les 70%. Alors que, pour les trois autres chalcones, un changement de couleur a été remarqué au sien du ballon sans pouvoir récupérer des cristaux.

Plusieurs auteurs suggèrent que l'agitation (réaction proprement dite) doit durer toute une nuit avec une neutralisation avec l'acide chlorhydrique avant la filtration qui sera immédiate pour un maximum de rendement. En parallèle, il a été remarqué que les trois premières heures sont les plus importantes. C'est la raison pour laquelle le protocole de notre travail consiste à une agitation de 3 heures seulement. L'étude de K.C. Ameta et al(66) a donné des rendements allant de 55 à 70% tandis que celle de Y. Rajendra et al(67) a donné des rendements de 65 à 90%, pour une agitation d'une nuit avec filtration immédiate. Donc, les rendements des composés A1C1 et A2C2 sont considérés comme satisfaisants.

La filtration était réalisée après une nuit à froid (réfrigérateur à 5°C), suggérant que la durée de repos favorise la cristallisation du produit. Le froid a pour but d'inhiber l'hydrolyse des produits formés.

L'impossibilité de récupérer les composés A1C2, A1C3 et A2C3 sous forme solide due à l'incapacité de l'isolement des produits par filtration simple. L'utilisation d'évaporateur rotatif n'était citée que par quelques auteurs seulement. Des extractions dans différents solvants sont à réaliser.

1.1.2. Deuxième méthode :

Cette méthode est inspirée de divers protocoles à cause de plusieurs problèmes :

- L'absence d'un protocole bien détaillé.
- Durée de synthèse longue (supérieure à 24 heures, donc on était obligé de diminuer le temps de la réaction).
- L'impossibilité de récupérer le produit de synthèse (nécessite le réévaporer).

Les cinq chalcones synthétisées A3C1, A3C3, A4C3, A5C2 et A5C3 sont obtenues avec des rendements considérés comme satisfaisants dépassant les 40%. Le but est synthétisé l'intermédiaire avec quantité suffisante et pas avoir un bon rendement.

1.1.3. Comparaison entre les deux méthodes :

En comparant le nombre de produits de synthèse des deux méthodes, la deuxième méthode a donné plus de composés (cinq produits).

En comparant le rendement des deux méthodes, la première méthode a donné un bon rendement.

1.2. Préparation de produit de condensation

1.2.1. Condensation avec la guanidine :

Le protocole suivi pour les réactions de condensation sur les chalcones est inspiré des travaux d'Elarfi et al. (M. J. Elarfi et al., *Sci. Revs. Chem. Commun.*: 2(2), 2012, 103-107).

Les rendements avec lesquels les produits de condensations ont été obtenus sont considérés comme satisfaisants.

1.2.2. Condensation avec l'hydrazine :

Le protocole suivi pour les réactions de condensation sur les chalcones est inspiré des travaux de Hamada NMM, Sharshira EM. *Synthesis and antimicrobial evaluation of some heterocyclic chalcone derivatives. Molecules.* 2011 ;16(3) :2304-12.

Le composé H2.2 a été obtenu avec un rendement 62.04% qui est comparable avec la littérature(68). Contrairement au le composé H1.1 où aucune poudre n'a été récupérée malgré le changement de la couleur dans le ballon réactionnel. Cela peut être dû à un échec au cours de son isolement.

L'évaporateur rotatif ou l'extraction liquide/liquide sont des alternatives pouvant permettre l'isolement du produit s'il est formé.

1.2.3. Condensation avec la phénylhydrazine :

Le protocole suivi pour les réactions de condensation sur les chalcones est inspiré des travaux de l'étude de Safaei-Ghomi J et al(69).

La plupart des composés ont donné des rendements proches à celle de littérature(69). Sauf P2.2 et P5.3 qui ont des rendements 4.28% et 9.52% respectivement.

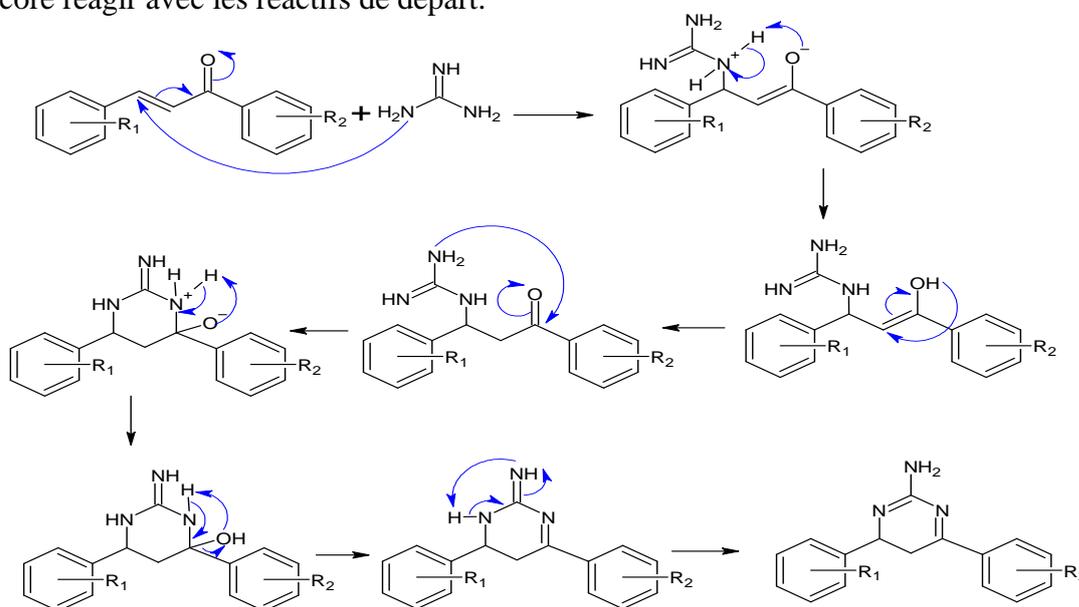
1.3. Identification des composés synthétisés :

La détermination théorique des structures des chalcones n'a posé aucun problème, les données de la littérature confirment que dans les conditions opératoires de la réaction, un seul mécanisme réactionnel est possible.

- **Concernant les produits de condensation :**

Il existe des dizaines des articles consacrés à la réaction de la guanidine avec des carbonyles α, β insaturés qui est généralement des processus très simples. Par exemples, l'agitation magnétique de la guanidine avec le benzylidenacetophenone à température ambiante dans l'éthanol a conduit à la formation de la 1,6-dihydropyrimidin2-ylamine avec de bons rendements. Mais dans plusieurs publications, il a été mentionné que de telles réactions peuvent être compliquées par des réactions secondaires et que l'isolement des dihydropyrimidines cibles est difficile. Très souvent, parmi les réactions compétitives, l'oxydation par l'oxygène de l'air se produit.

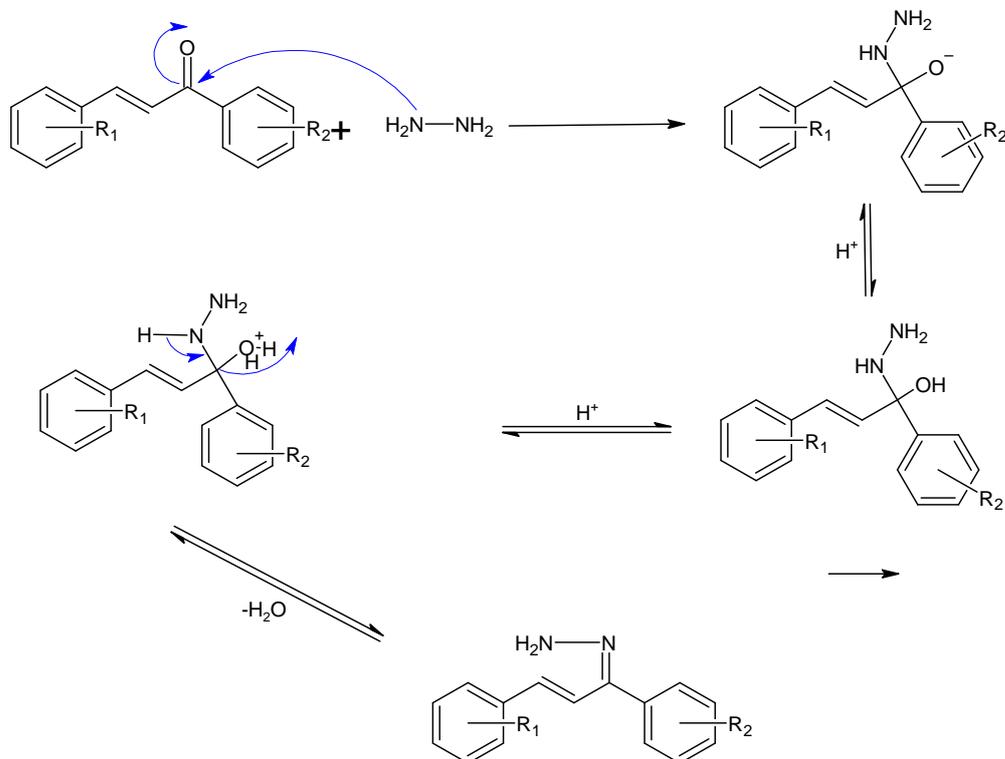
Les études les plus détaillées sur ce problème d'oxydation ont été réalisées par El Rayyes et Wendelin et Schermanz(29) qui ont été montrés que les produits de la réaction peuvent varier dans une large gamme. Ils ont aussi montré que Les dihydropyrimidines obtenues dans les réactions de la guanidine et des composés carbonylés α, β insaturés peuvent encore réagir avec les réactifs de départ.



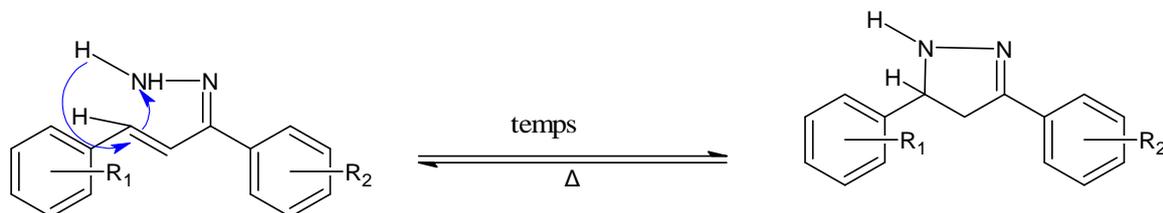
La voie la plus utilisée et la plus connue pour la synthèse des dérivés du pyrazole est la condensation impliquant des carbonyles α, β -insaturé et des composés 1,2-binucléophyles, par exemple l'hydrazine et le phénylhydrazine.

- *Condensation avec l'hydrazine :*

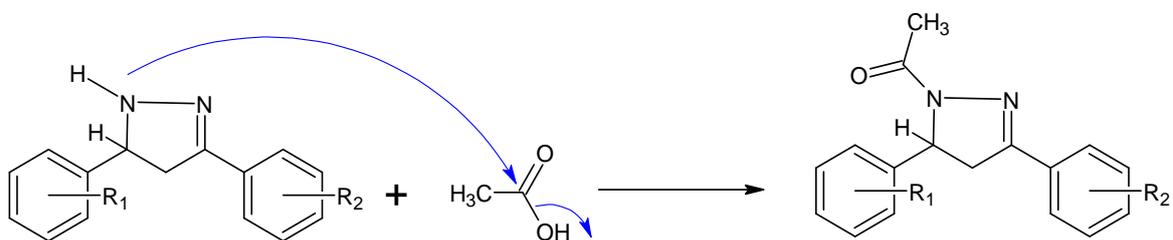
Première étape : la formation de l'imine



Deuxième étape : cyclisation

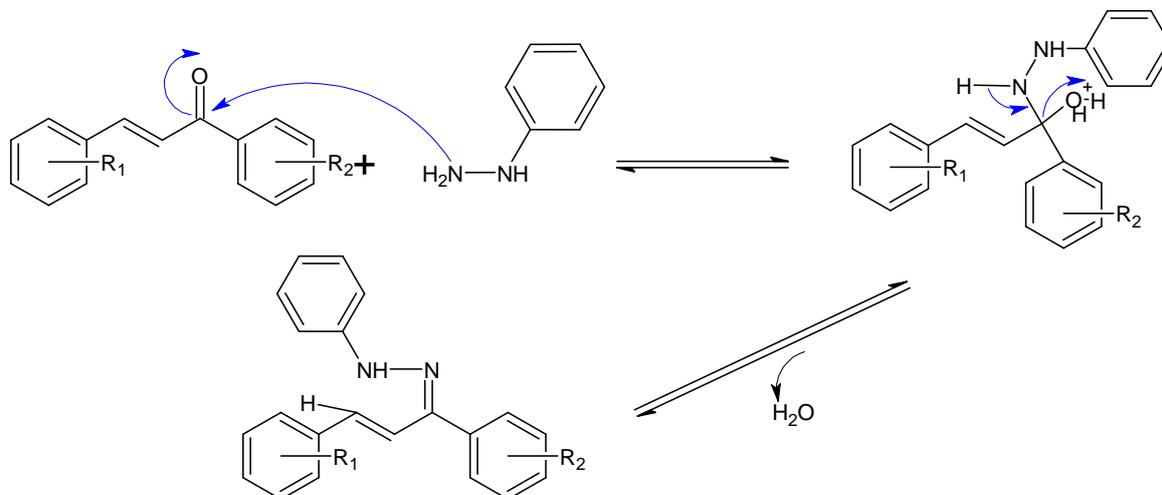


Troisième étape : l'acétylation

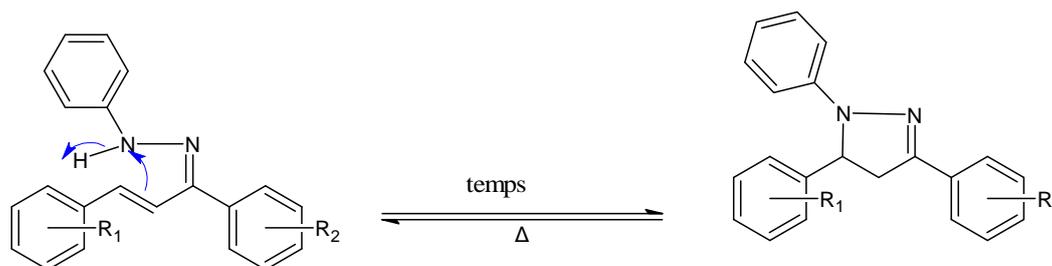


- *Condensation avec le phenylhydrazine :*

Première étape : la formation de l'imine



Deuxième étape : la cyclisation



La présence des cycles aromatiques conjugués justifie la couleur (vert, jaune, orange et marron) des chalcones et produits hétérocycliques synthétisés.

Elles présentent une odeur intense (amande amer) qui diminue par lavage à l'eau et par recristallisation suppose qu'elle a des impuretés comme origine, à savoir l'aldéhyde et/ou cétone de départ.

Le caractère hydrophobe des noyaux aromatiques justifie l'insolubilité de la plupart des composés synthétisés (chalcones et hétérocycliques azotés) dans l'eau aussi bien froide que chaude.

La solubilité des composés dans l'éthanol démontre leur utilisation dans la synthèse et la recristallisation. Etant un alcool, le méthanol a les mêmes propriétés que l'éthanol. L'acétone est connue comme étant un solvant pour la majorité des composés organiques.

Les points de fusion de certains produits de condensation ont été augmentés par apport au leurs chalcones correspondantes donc la cyclisation fait augmenter la température de fusion. Cependant, les points de fusion de quelques hétérocycles azotée ont été inférieurs à ceux attendus. Ces produits sont considérés comme impurs.

2. Evaluation de l'activité antibactérienne :

Dans la littérature il existe plusieurs chalcones et hétérocycles présentant une activité antibactérienne pour cela elle est évaluée au sien de cette étude.

L'objectif de cette partie consiste à tester de façon préliminaire à titre d'orientation l'activité antibactérienne de plusieurs composés synthésisé (chalcones hétérocycles azotés) à l'aide de la méthode de diffusion sur gélose par puits.

On travaille sur des souches de références seulement pour éviter d'interférer avec les résistances acquises des souches pathogène (non sauvages) vis-à-vis de nos molécules.

D'après les tests de solubilité réalisé dans la partie pratique, la majorité des composés ont été insoluble dans l'eau, par contre tous ont été soluble dans DMSO qui est inerte vis-à-vis les produit de synthèse donc il est utilisé comme solvant de choix.

- **Activité antibactérienne :**

En analysant les diamètres d'inhibition des molécules testées :

Les résultats révèlent des réponses variables en fonction de la souche et de la concentration des échantillons testés. Il indique que la bactérie à Gram+ *Staphylococcus aureus* exhibe une sensibilité envers la majorité des composés étudiés même pour les faibles concentrations (diamètres d'inhibition entre 12mm et 29mm)

La souche *E.coli* est sensible au composés A5C3 et G3.1 avec des zones d'inhibition de 7mm et 15mm respectivement. Certains composés A3C3, G1.1, P2.2 et P5.2 ont démontré des diamètres d'inhibition très réduit donc pensé à augmenter la dose.

La souche de *P. aeruginosa* est sensible seulement au composé G3.1 avec zone d'inhibition de 18mm. La particularité de la présence de la membrane externe chez les bactéries à Gram – peut expliquer la non sensibilité de ces souches vis-à-vis de nos composés synthésisés. En effet cette membrane de nature lipopolysacharidique (LPS) constitue une barrière naturelle envers les ATB hydrophobes, et la présence de porine empêche le passage de toute molécule de haut poids moléculaire (Voir figure 33).

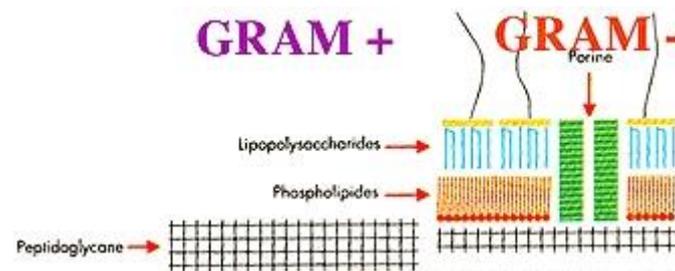


Figure 33 : paroi des bactéries Gram – et Gram +

Le composé G3.1 est actif contre les trois souches avec le meilleur diamètre d'inhibition de 29mm.

Les chalcones testés sont inactifs sur *P.aeruginosa* (Gram-), par contre elles ont démontré une activité importante contre Cocci Gram+ (*S.aureus*)

Quant à l'influence de la structure chimique des composés :

Les hétérocycles azotés ont donné des activités antibactériennes mieux que les chalcones de condensation.

Les produits issus de la condensation avec la guanidine ont montré l'excellente activité antibactérienne.

Certains chalcones n'ont représenté aucune activité antibactérienne contrairement leur produit de condensation correspond ont le pouvoir antibactérienne.

CONCLUSION

Les composés hétérocycliques constituent la plus grande famille de composés organiques. Ils sont extrêmement importants et ont un large éventail d'applications synthétiques, pharmaceutiques et industrielles. Il y a toujours un fort besoin de nouveaux procédés efficaces en plusieurs étapes utilisant de matériaux de départ fonctionnalisés pour la synthèse de nouveaux hétérocycles.

Au cours de ce travail, on a pu synthétiser une série de composés aza-hétérocycliques par condensation d'hydrazine, phenylhydrazine et guanidine avec des chalcones dans des différents milieux : éthanol, acide acétique et acide acétique glacial.

Les chalcones ont été préparées sous les conditions de Claisen –Schmidt à partir de la condensation aldolique des dérivés de benzaldéhyde avec des cétones énolisables en milieu basique.

L'identification des produits obtenus a été établie suite à la détermination des grandeurs physico-chimiques comme les points de fusion et les tests de solubilités seulement. Parmi les limites de cette étude, l'impossibilité de vérification des structures proposées par les méthodes spectroscopiques.

L'évaluation du pouvoir antimicrobien des hétérocycles azotés synthétisés a révélé un potentielle antibactérienne plus important que celle des chalcones de départ contre plusieurs bactéries notamment *S. aureus*.

Cet humble travail n'est qu'une étude préliminaire, il doit être optimisé et surtout complété par la synthèse d'autres molécules et l'étude des autres activités biologiques.

Résumé :

Les hétérocycles azotés sont des éléments de base précieux en chimie organique, d'une part en raison de leur réactivité, et d'autre part en raison de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique.

Dans le but d'étudier le pouvoir antimicrobien de cette classe, une série de 12 hétérocycles azotés a été synthétisée et identifiée dans le laboratoire de chimie thérapeutique (Faculté de médecine) en collaboration avec le laboratoire de microbiologie (CHU Tlemcen). La synthèse de ces composés a été réalisée à partir des chalcones préparés par condensation de Claisen-Schmidt.

Les composés en étude ont été obtenus avec des rendements disparate allant de 1.68% à 95.84% pour les chalcones et de 4.28% à 85.6% pour les aza-hétérocycles.

L'activité antibactériennes des composés synthétisés a été évalués contre des souches de références d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Il a été constaté que les hétérocycles azotés ont présenté des diamètres d'inhibition meilleure que les chalcones utilisés pour leurs condensation, le G3.1 étant le plus actif contre les trois souches.

Mots-Clés : Hétérocycles, azote, chalcones, synthèse, activité antibactérienne

Abstract:

Nitrogenous heterocycles are valuable building blocks in organic chemistry, both because of their reactivity and because of their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin.

In order to study the antimicrobial power of this class, a series of 12 nitrogenous heterocycles was synthesized and identified in the laboratory of therapeutic chemistry (Faculty of Medicine) in collaboration with the laboratory of microbiology (CHU Tlemcen). The synthesis of these compounds was carried out from chalcones prepared by Claisen-Schmidt condensation.

The compounds under study were obtained with disparate yields ranging from 1.68% to 95.84% for chalcones and from 4.28% to 85.6% for aza-heterocycles.

The antibacterial activity of the synthesized compounds was evaluated against reference strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. It was found that the nitrogenous heterocycles presented better inhibition diameters than the chalcones used for their condensation, the G3.1 being the most active against the three strains.

Key-words: heterocycles, Nitrogen, Chalcons, Synthesis, Antibacterial activity

ملخص

تعتبر المركبات الحلقية غير المتجانسة النيتروجينية عناصر أساسية في الكيمياء العضوية، من ناحية بسبب تفاعلها ومن ناحية أخرى بسبب وجودها في عدد كبير من الجزيئات ذات الأصل الطبيعي والاصطناعي. من أجل دراسة القوة المضادة للميكروبات لهذه الفئة، تم تصنيع سلسلة من 12 مركب حلقي غير متجانس نيتروجيني وتحديدتها في مختبر الكيمياء العلاجية (كلية الطب تلمسان) بالتعاون مع مختبر علم الأحياء الدقيقة بالمركز الاستشفائي الجامعي تلمسان. تم تصنيع هذه المركبات بتكثيف الشالكونات التي بدورها محضرة بواسطة تكثيف Claisen-Schmidt. تم الحصول على المركبات قيد الدراسة بعوائد متباينة تتراوح بين 1.68% و 95.84% للشالكونات ومن 4.28% إلى 85.6% لدورات الغير المتجانسة النيتروجينية.

تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات المصنعة ضد سلالات مرجعية من الإشريكية القولونية، المكورات العنقودية الذهبية والزائفة الزنجارية. تم العثور على مركبات حلقية نيتروجينية غير متجانسة لها أقطار تثبيط أفضل من الشالكونات المستخدمة في تصنيعها. المركب G3.1 هو الأكثر نشاطا ضد السلالات الثلاث.

الكلمات المفتاحية: مركبات حلقية غير متجانسة، نيتروجين، شالكون، تصنيع، نشاط مضاد للبكتيريا.

Références :

1. Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, et al. Heterocyclic anticancer compounds: recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules*. 2015;20(9):16852-91.
2. Eftekhari-Sis B, Zirak M, Akbari A. Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. *Chemical Reviews*. 2013;113(5):2958-3043.
3. Murlykina MV, Morozova AD, Zviagin IM, Sakhno YI, Desenko SM, Chebanov VA. Aminoazole-based diversity-oriented synthesis of heterocycles. *Frontiers in Chemistry*. 2018;6:527.
4. Arora P, Arora V, Lamba H, Wadhwa D. Importance of heterocyclic chemistry: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012;3(9):2947.
5. Yu J-T, Pan C. Radical C-H functionalization to construct heterocyclic compounds. *Chemical Communications*. 2016;52(11):2220-36.
6. Ju Y, Varma RS. Aqueous N-heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: microwave-assisted syntheses of N-azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives. *The Journal of organic chemistry*. 2006;71(1):135-41.
7. Shukla PK, Verma A, Mishra P. Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds. *New Perspective in Agricultural and Human Health*; Shukla, RP, Mishra, RS, Tripathi, AD, Yadav, AK, Tiwari, M, Mishra, RR, Eds. 2017:100-26.
8. Quin LD, Tyrell J. The scope of the field of heterocyclic chemistry. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*. 2010:1-5.
9. Pavithra T, Devi ES, Maheswari CU. Recent Advances in N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Oxidative Cyclization for the Formation of Heterocycles. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2021;10(8):1861-83.
10. Doan TN, Tran DT. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of a novel series of chalcones, pyrazolic chalcones, and allylic chalcones. *Pharmacology & Pharmacy*. 2011;2(04):282.
11. Gaonkar SL, Vignesh U. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on chemical intermediates*. 2017;43(11):6043-77.
12. Gomes MN, Muratov EN, Pereira M, Peixoto JC, Rosseto LP, Cravo PV, et al. Chalcone derivatives: promising starting points for drug design. *Molecules*. 2017;22(8):1210.
13. Kumar KS, Siddaiah V, Lilakar J, Ganesh A. An efficient continuous-flow synthesis and evaluation of antimicrobial activity of novel 1, 2, 3-Triazole-Furan hybrid chalcone derivatives. *Chemical Data Collections*. 2020;28:100457.
14. Jaiswal S. Five and Six Membered Heterocyclic Compound with Antimicrobial Activity. *Journal for Modern Trends in Science and Technology*. 2019;5(06):36-9.
15. Saini MS, Kumar A, Dwivedi J, Singh R. A review: biological significances of heterocyclic compounds. *Int J Pharm Sci Res*. 2013;4(3):66-77.
16. Aljamali NM. Survey on Methods of Preparation and Cyclization of Heterocycles. *International Journal of Chemical and Molecular Engineering*. 2020;6(2):19-36p.
17. Dua R, Shrivastava S, Sonwane S, Srivastava S. Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Advances in Biological Research*. 2011;5(3):120-44.
18. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. *The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications*: John Wiley & Sons; 2013.
19. Rajput A, Kankhare AR. Synthetic utility of aza heterocyclics: A short review. *Int J Pharm Sci Inv*. 2017;6:19-25.
20. Ettahiri W, Essassi EM. BENZIMIDAZOLONE DERIVATIVES: SYNTHESIS, REACTIVITY AND BIOLOGICAL PROPERTIES. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019;18(4):18-4 (2019) 48-73.
21. Heravi MM, Zadsirjan V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC advances*. 2020;10(72):44247-311.
22. Milcent R, Chau F. *Chimie organique hétérocyclique*. EDP sciences. 2003;354.

23. Gao B, Yang B, Feng X, Li C. Recent advances in the biosynthesis strategies of nitrogen heterocyclic natural products. *Natural Product Reports*. 2022.
24. Lökov M, Tshepelevitsh S, Heering A, Plieger PG, Vianello R, Leito I. On the basicity of conjugated nitrogen heterocycles in different media. *European Journal of Organic Chemistry*. 2017;2017(30):4475-89.
25. Álvarez-Builla J, Barluenga J. Heterocyclic compounds: an introduction. *Mod Heterocycl Chem*. 2011;1:1-9.
26. Abdella AM, Abdelmoniem AM, Abdelhamid IA, Elwahy AH. Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020;57(4):1476-523.
27. Wei L, Shen C, Hu Y-Z, Tao H-Y, Wang C-J. Enantioselective synthesis of multi-nitrogen-containing heterocycles using azoalkenes as key intermediates. *Chemical Communications*. 2019;55(47):6672-84.
28. Suwito H, Jumina M, Kristanti AN, Puspaningsih NNT. Chalcones: synthesis, structure diversity and pharmacological aspects. *Journal of chemical and pharmaceutical research*. 2014;6(5):1076-88.
29. Carbonyls U. Azaheterocycles Based on,-Unsaturated Carbonyls.
30. Ye Z, Zhang F. Recent Advances in Constructing Nitrogen-Containing Heterocycles via Electrochemical Dehydrogenation. *Chinese Journal of Chemistry*. 2019;37(5):513-28.
31. Snoussi Y, Besbes N. CONDENSATION OF CARBONYL ORGANIC COMPOUNDS AND MONOSACCHARIDES IN BIOACTIVE HETEROCYCLES IN HOMOGENEOUS AND HETEROGENEOUS LIQUID SYSTEMS. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020;19(3):19-3 (2020) 62-88.
32. Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*. 2014;57(24):10257-74.
33. Royer J. Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles.
34. Huang Y, Liao J, Wang W, Liu H, Guo H. Synthesis of heterocyclic compounds through nucleophilic phosphine catalysis. *Chemical Communications*. 2020;56(97):15235-81.
35. Gupta M. Heterocyclic Compounds and their Biological Significance: A.
36. Mermer A, Keles T, Sirin Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorganic Chemistry*. 2021;114:105076.
37. MT Albuquerque H, MM Santos C, AS Cavaleiro J, MS Silva A. Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5-and 6-membered Nitrogen Heterocycles. *Current Organic Chemistry*. 2014;18(21):2750-75.
38. Depa N, Erothu H. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS: A REVIEW.
39. Harkati D. Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique: Université Mohamed Khider-Biskra; 2015.
40. Theophil E, Siegfried H. The chemistry of heterocycles structure: reactions, syntheses, and applications. DOI. 2003;10:00311-0.
41. Folly P. Catabolisme de la chlorophylle b. 2000.
42. César V, Bellemin-Laponnaz S. Les carbènes N-hétérocycliques. *l'actualité chimique*. 2009(326):8.
43. Ni L, Meng CQ, Sikorski JA. Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2004;14(12):1669-91.
44. Ávila HP, Smânia EdFA, Delle Monache F, Júnior AS. Structure–activity relationship of antibacterial chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2008;16(22):9790-4.
45. Batovska DI, Todorova IT. Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones. *Current clinical pharmacology*. 2010;5(1):1-29.
46. Nasir Abbas Bukhari S, Jasamai M, Jantan I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2012;12(13):1394-403.
47. Rammohan A, Reddy JS, Sravya G, Rao CN, Zyryanov GV. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2020;18(2):433-58.

48. Das B, Samanta S, Burle S, Behera P. Chalcone as potent molecule: anti-inflammatory, antiarthritic, antioxidant and anti-ulcer a review. *IJPR*. 2015;7(1):1-8.
49. Rullah K, Mohd Aluwi MFF, Yamin BM, Juan JC, Wai LK. Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of Chalcones. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2019;8(8):1174-93.
50. Mahapatra DK, Bharti SK, Asati V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;101:496-524.
51. Kumar JA, Sondu S. Kinetics and mechanism of oxidation of chalcones by trichloroisocyanuric acid [TCICA] in HOAc-HClO₄ medium. 2007.
52. Xu W, Zhou Y, Wang R, Wu G, Chen P. Lithium amidoborane, a highly chemoselective reagent for the reduction of α , β -unsaturated ketones to allylic alcohols. *Organic & biomolecular chemistry*. 2012;10(2):367-71.
53. Xu W, Wang R, Wu G, Chen P. Calcium amidoborane, a new reagent for chemoselective reduction of α , β -unsaturated aldehydes and ketones to allylic alcohols. *RSC advances*. 2012;2(14):6005-10.
54. Aksöz BE, Ertan R. Chemical and structural properties of chalcones I. *FABAD J Pharm Sci*. 2011;36:223-42.
55. Shah T, Desai V. Synthesis and antibacterial studies of some novel isoxazoline derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2007;72(5):443-9.
56. Mohamed SHE. Synthesis of Some N-Formyl Pyrazoline Derivatives: Sudan University of Science and Technology; 2014.
57. Singh P, Anand A, Kumar V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European journal of medicinal chemistry*. 2014;85:758-77.
58. Fang X, Yang B, Cheng Z, Zhang P, Yang M. Synthesis and antimicrobial activity of novel chalcone derivatives. *Research on Chemical Intermediates*. 2014;40(4):1715-25.
59. Jasim HA, Nahar L, Jasim MA, Moore SA, Ritchie KJ, Sarker SD. Chalcones: Synthetic Chemistry Follows Where Nature Leads. *Biomolecules*. 2021;11(8):1203.
60. K Sahu N, S Balbhadra S, Choudhary J, V Kohli D. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(2):209-25.
61. Sharma H. Synthesis and computational studies on HIV-1 integrase inhibitors: The University of Tennessee Health Science Center; 2011.
62. Marković V, Debeljak N, Stanojković T, Kolundžija B, Sladić D, Vujčić M, et al. Anthraquinone–chalcone hybrids: synthesis, preliminary antiproliferative evaluation and DNA-interaction studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;89:401-10.
63. Mai CW, Yaeghoobi M, Abd-Rahman N, Kang YB, Pichika MR. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure–activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;77:378-87.
64. Chen M, Zhai L, Christensen SB, Theander TG, Kharazmi A. Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(7):2023-9.
65. Yadav N, Dixit SK, Bhattacharya A, Mishra LC, Sharma M, Awasthi SK, et al. Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives in vitro. *Chemical biology & drug design*. 2012;80(2):340-7.
66. Ameta K, Rathore NS, Kumar B. Synthesis of some novel chalcones and their facile one-pot conversion to 2-aminobenzene-1, 3-dicarbonitriles using malononitrile. *Analele Universitatii Bucuresti Chimie*. 2011;20(1):15-24.
67. Prasad YR, Rao AL, Rambabu R. Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives. *E-Journal of Chemistry*. 2008;5(3):461-6.
68. Hamada NMM, Sharshira EM. Synthesis and antimicrobial evaluation of some heterocyclic chalcone derivatives. *Molecules*. 2011;16(3):2304-12.
69. Safaei-Ghomi J, Bamoniri A, Soltanian-Telkabadi M. A modified and convenient method for the preparation of N-phenylpyrazoline derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2006;42(7):892-6.

