

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTE DE MEDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد

ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ

UNIVERSITY OF TLEMCEM

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**MÉMOIRE DE FIN DES ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE.**

THÈME :

**HÉTÉROCYCLES SOUFRÉS : SYNTHÈSE, IDENTIFICATION ET
ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE.**

Présenté par :

Melle Amina SAIDI

Melle Narimen OTMANI

Soutenues le : 20-10-2022

Devant le Jury :

Président : Pr. BENSAÏD Okkacha

Professeur en chimie thérapeutique.

Membres : Dr. BENGHANEM Soumia

MA en chimie thérapeutique

Dr. BEGHDADI Sara El Mansouria

MA en chimie thérapeutique

Dr. BENHAZILE Imen

Assistante en microbiologie

Encadrante : Dr. LOUZIM Habiba

MA en chimie thérapeutique

Co-encadrante : Dr. BOUMEHDI Faiza

Assistante en chimie thérapeutique

Année universitaire : 2021-2022

« Savoir s'étonner à propos est le premier pas fait sur la route de la découverte. »

Louis Pasteur

*« Une hirondelle ne fait pas le printemps, non plus qu'une seule journée de soleil ...
De même ce n'est ni un seul jour ni un court intervalle de temps
qui font la félicité et le bonheur. »*

Aristote

Remerciements

Avant de présenter ce travail, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant dont nous avons ressenti sa présence tout au long de notre formation ; nous remercions Lui en premier lieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé à l'Université Abou Bakr Belkaid -Tlemcen ; faculté de médecine ; département de pharmacie ; au sein du Laboratoire de Chimie Thérapeutique, sous la direction de dr. Habiba LOUZIM, maitre-assistante en chimie thérapeutique.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et toute notre reconnaissance pour nous avoir accompagné tout au long de cette année et pour la confiance qu'elle nous 'a accordées durant cette période sous sa responsabilité. Ses compétences, sa rigueur scientifique et sa disponibilité n'ont cessé de nous motiver pour l'accomplissement de ce travail. Merci pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous voudrions témoigner toute notre gratitude à notre Co-encadrante docteur BOUMEHDI Faiza, assistante en chimie thérapeutique pour son soutien, ses remarques et ses encouragements.

Nous remercions le docteur BENHAZILE Imen pour son aide pour la réalisation de l'évaluation de d'activité biologique au niveau du laboratoire de Microbiologie à l'hôpital universitaire CHU de Tlemcen.

A Pr. OKKACHA BENSALD Le président de jury, Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs et sincères remerciements pour avoir bien voulu accepter de présider ce jury. Également nos chaleureux remerciements aux membres de jury : Dr. BENGHANEM Soumia, Dr. BEGHADADI Sara El Mansouria, et Dr BENHAZILE Imen.

Nous ne manquerons pas non plus de dire un grand merci aux membres des enseignants qui ont contribué à notre formation pour leurs efforts et leurs soutiens.

Des sincères remerciements à Mr El-Afifi Aboubakr Afif ; docteur en pharmacie ; pour son aide, sa disponibilité, sa gentillesse, ses encouragements, et pour toutes ses orientations et conseils.

De manière plus personnelle, nous aimerions remercier très vivement nos amies les plus chères pour leur présence (inestimable) dans nos vies. Une pensée d'ores et déjà empreint de nostalgie pour les compagnons de ces années. Merci pour tous les bons moments partagés à l'université, ou à l'extérieur. Merci pour leur sympathie, leur gentillesse et leur amitié.

Enfin et surtout, Nous voudrions nous remercier du fond du cœur pour notre patience, notre satisfaction et notre sincérité dans la recherche de notre Excellence, ainsi pour notre joie, notre volonté et notre confiance dans les moments, les situations et les expériences les plus difficiles tout au long de notre parcours.

À tous et à toutes, Nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicace

“Il en est des dédicaces admiratives comme de bien des déclarations d’amour. Une fois obtenu ce qu’on espérait, elles vous sortent de la tête.”

*A ma mère et mon père ; ma chère **Fatma** et mon précieux **Mohammed**, Tout l’encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments, et aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j’éprouve pour vous, Ça été pour moi une bénédiction divine de vous avoir comme parents, vous qui m’avez inculqué le savoir-vivre, le savoir-être et le savoir-faire. Que ce travail soit l’accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible*

*Puisse **Dieu**, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*A ma chère sœur **Esmaa** et mon petit héro **Abdellah El-Aziz**, avec mon amour et mes vœux de bonheur. Vous avez été d’un grand apport pour moi pendant ce long processus, ce travail est aussi le vôtre.*

*A **Ikram Djelmoudi**, Ta présence a ajouté tellement de plaisir à ma vie, Je vous souhaite une vie pleine de joie et de bonheur.*

*A **Radjaa.M** et **Romaïssae.M** , votre présence est une bénédiction et votre compagnie est miséricordée que vous touchez ici l’affection la plus intime que je ressente à vos égards.*

*A **Irchade.B**, **Merieme.B** et **Ibtissem.B** , En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*

*A **Kawter.B** et **Chifaa.B**, qui ont partagé avec moi des moments d’émotion elles m’ont chaleureusement supporté et encouragée*

*A mes chères **Wafaa.B**, **Asmaa.D**, **Razika.H**, **Radjaa.C**, **Nacera.B**, **Soumia.O** et **Selma.B**, source de joie et de bonheur, celles qui me donnent de l’amour et de la vivacité, que Dieu vous protège, vous accorde santé, succès et plein de bonheur dans vos vies. A toute ma famille, source d’espoir et de motivation*

*A **Samia**, **Hanaa**, **Samar** , **Nardjice**, **Mama** et **Narimen***

*A **Mr. Mohammed Benhammadi** , **Dr Allaeddine Boulebter** et **Dr Sid Ali Mekki**, Pour les collègues exceptionnels que vous êtes, un « merci » ne suffit pas. Vos qualités humaines et professionnelles sont connues de tous et susciteront toujours notre admiration. C’est un grand honneur d’avoir la chance de travailler avec vous,*

Je vous en suis vraiment reconnaissante de vos attitudes, de vos conseils et bien sûr des idées et des expériences partagés, Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous prouve une longue vie pleine de joie.

*A l’association culturelle **CHOMOUË TELEMCEN**, ma deuxième famille, Continuez à éclairer le chemin des gens et d’être une bougie de connaissance et d’honneur,*

A l'union national des étudiants algériens UNEA, le bureau de wilaya de Tlemcen, Je vous souhaite une bonne continuité et de rester fidèles à vos principes et votre fraternité,

A tout combattant libre, qui défend les valeurs et les principes nobles dans cette vie, Nous sommes fiers de vous et Nous avons l'honneur de vous appartenir

*A nos sœurs et frères en **Palestine**, que La joie de la victoire et de la liberté soit très proche,*

A moi-même

Amína.S

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour

A mes chers parents qui m'ont soutenu et encouragé durant ces années d'études

A la mère des sentiments fragiles qui ma bénie par ces prières..... Ma mère

NADJET

A mon support dans ma vie, qui m'appris ma supporté et ma dirigé vers la gloire.....Mon père ZENAGUI.

A mes chers frères AMER SALAH EDIN et MOHAMMED ILYES.

A mes grand-mères et ma famille « OTMANI+ ZORGANI » ma nouvelle famille « BOUHAFS », mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A mes deux chères amies du lycée HAFSA et HANEN pour leur fidélité et sincère amour

A mes chères amies de faculté ZEINEB, ABIR, FATIMA ZAHRA, SOULEF ET MERIEM, En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble.

J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

A mes petites Maramé et Meriem

A ma chère binôme AMINA SAIDI, pour sa sympathie et son entente.

Et sans oublier mon fiancé MAHMOUD Bouhafis.

Narimen

Tables des matières :

Remerciement	i
Dédicaces	ii
INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	4
Chapitre I : Hétérocycles soufrés	5
I.1. Définition	5
I.2. Généralités	7
I.3. Historique.....	8
I.4. Synthèse des hétérocycles.....	10
I.4.1. Principes généraux.....	11
I.4.2. Méthodes classiques	13
I.4.2.1. Réaction à base d'aldéhydes et cétones	13
I.4.2.2. Attaque de nucléophile sur dérivés d'acides.....	14
I.4.2.3. Cyclisation intramoléculaire selon la condensation aldolique	14
I.4.2.4. Cyclisation catalysée par des complexes métalliques.....	15
I.4.2.5. Cyclisation radicalaire.....	16
I.4.2.6. Réaction de Wittig intramoléculaire.....	16
I.4.2.7. Réaction de métathèse de l'alcène	17
I.4.2.8. Réaction de Diels- Alder.....	18
I.4.2.9. Méthodes modernes de synthèse des hétéro cycles soufrés.....	19
I.4.3. Intérêts et activités biologiques des hétérocycles soufrés.....	20
I.4.4. Exemples des molécules hétérocycliques soufrés actifs	24
Chapitre II : les chalcones	32
II.1 Introduction.....	33
II.2. Définition : structure et généralité.....	34
II.3. Présentation dans la nature	37
II.4. Biosynthèse des chalcones	38
II.5. Synthèse chimique des chalcones	40
II.5.1 Condensation de Claisen-Schmidt	41

II.5.2. Couplage de Heck-----	43
II.5.3. Couplage de Suzuki Miyaura-----	43
II.5.4. Couplage de Songashira-----	44
II.5.5. Réaction de Friedel et Craft-----	44
II.5.6. Réaction de Knoevenagel-----	44
II.5.7. Réaction de Wittig-----	45
II.5.8. Autres réactions-----	45
II.6. Transformations chimiques des chalcones -----	48
II.7. Intérêt des chalcones en tant qu'intermédiaires de synthèse -----	48
II.8. Intérêts thérapeutiques des chalcones -----	49
PARTIE PRATIQUE -----	50
Méthodes et matériel -----	51
Introduction -----	52
1.Synthèse -----	56
1.1. Préparation des chalcones -----	56
1.2. Préparation des produits de condensation-----	60
2. Caractérisation-----	61
3. Evaluation de l'activité antibactérienne-----	62
Résultats -----	64
1.Préparation et identification des chalcones-----	65
2.Préparation et identification des produits de condensation-----	68
3.Evaluation de l'activité antibactérienne-----	71
Discussion -----	72
Conclusion et perspectives -----	78
Annexes -----	80
Références -----	84

Liste des figures :

Figure 1 : Exemples des hétérocycles basiques (a : furane ; b : thiophène ; c : pyrane ; d : pyridine ; e : thiazine ; f : indole ; i : benzothiophène.	7
Figure 2 : Structure des nucléotides de l'ADN	7
Figure 3:Structure de l'hémoglobine	8
Figure 4:Structure de la biotine (vitamine B7)	8
Figure 5 : Structure de la pénicilline G	9
Figure 6: Structure de la nicotine	10
Figure 7 : Structure de la thiamine (vitamine B1)	10
Figure 8: Stratégies classiques pour la formation des hétérocycles soufrés.	12
Figure 9: Synthèse des thiophènes selon le procédé Paal-Knorr	13
Figure 10: Principe de l'attaque nucléophile	14
Figure 11: Cyclisation intramoléculaire selon la condensation aldolique.	15
Figure 12:Mécanisme de la cyclisation radicalaire.	16
Figure 13: Structure de l'oxyde triphénylphosphine.	16
Figure 14 : Réaction de WITTIG.	16
Figure 15: Catalyseur de Grubbs où Cy= cyclohexyle	17
Figure 16: Réaction de la métathèse de l'alcène.	17
Figure 17 : Réaction de Diels-Alder.	18
Figure 18: Exemples de quelques hétérodiènes.	18
Figure 19 : Application de la réaction de Diels-Alder dans la synthèse de la thiopyranne	19
Figure 20 : :Structure d'Aztreonam (Antibiotique).	21
Figure 21 : Structure du Pramipexole (traitement de maladie de Parkinson).	21
Figure 22:Palvix	21
Figure 23: Quetiapine	21
Figure 24:Cymbalta	22
Figure 25: Structure du Ritonavir. Figure 26: Structure de Thiabendazole	22
Figure 27: Structure de l'hydrochlorothiazide.	22
Figure 28: Structure de la dorzolamide. Figure 29: Structure de la brinzolamide.	23
Figure 30: Médicaments contenant des hétérocycles soufrés approuvés par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).	24
Figure 31: Structure de la Tiagabine.	25
Figure 32: Médicament à base du thiophène	25
Figure 33: Principaux dérivés de thiazolidine.	26
Figure 34: Médicaments à base du thiazolidine.	26
Figure 35: Médicaments à base du thiazole.	27
Figure 36: Médicaments à base de l'isothiazole.	27
Figure 37 : Isomères du thiadiazole	28

Figure 38: Structure du Raloxifène et Zileuton.	29
Figure 39 : Médicaments à base du thiopyranne.	29
Figure 40: Médicaments à base du thiazepine.	30
Figure 41: Structure générale des chalcones.	33
Figure 42: Structure numérotée des stéro-isomères E et Z des chalcones	33
Figure 43: Chalcones à structure modifié par des hétérocycles	34
Figure 44: Différence structurelle entre : chalcone, flavonone et flavanol.	34
Figure 45: Structure de la métochalcone	35
Figure 46: Structure du sofalcone	35
Figure 47: Structure de la Naringénine chalcone	36
Figure 48: Schéma générale de la biosynthèse des chalcones.	37
Figure 49 : Biosynthèse des chalcones décrite par Andersen et Markham	37
Figure 50: Conversion de 2-hydroxychalcone aux différents flavonoïdes.	38
Figure 51: Schéma générale de la réaction de la synthèse des chalcones.	39
Figure 52: Mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt en milieux basique	40
Figure 53: Mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt en milieux acide.	40
Figure 54: Couplage de Heck.	41
Figure 55: Exemple de deux voies de synthèse des chalcones par le cuplage de Suzuki.	41
Figure 56: Exemple de la synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.	42
Figure 57: Exemple de la synthèse des chalcones par la réaction de Friedel et Crafts.	42
Figure 58: Mécanisme de la réaction de Knoevenagel.	43
Figure 59: Réaction de Wittig.	43
Figure 60: Synthèse de Chalcone en utilisant des dérivés boriques.	44
Figure 61: Synthèse des Chalcones par Irradiation de Micro-onde	44
Figure 62: Différents catalyseurs utilisés pour la synthèse des chalcones(152)	44
Figure 63: Cyclo addition 1,3- dipolaire	46
Figure 64: Exemples des hétérocycles synthétisés à partir des chalcones.	46
Figure 65: Plan récapitulatif de la partie pratique	52
Figure 66: Montage employé dans la synthèse des chalcones.	55
Figure 67: Montage de filtration.	55
Figure 68: Montage de recristallisation.	56
Figure 69: Banc de KOFFLER	58
Figure 70: Etapes du test de l'activité antibactérienne.	60
Figure 71: Produits avant la filtration	63
Figure 72: Solubilité des chalcones dans l'Acétone.	64
Figure 73: Antibiogramme pour des même concentrations sur les 3 souches	67

Listes des tableaux :

Tableau I : Chalcones (AnCm) et hétérocycles (Un.m /Tn.m) à synthétiser avec ses Structures présumés	50
Tableau II: Les aldéhydes et cétones aromatiques utilisés dans la synthèse des chalcones.	53
Tableau III: Les réactifs communs des réactions.	53
Tableau IV: Code des chalcones synthétisées avec succès.	56
Tableau V: Les hétérocycles synthétisés avec succès.	57
Tableau VI: Rendement de la synthèse des chalcones.	62
Tableau VII: Aspects des chalcones obtenues.	63
Tableau VIII: Solubilités des chalcones synthétisées.	64
Tableau IX: Points de fusion des chalcones synthétisées.	64
Tableau X: Rendements des réactions des condensations réussites.	65
Tableau XI: Aspects des produits de condensation.	65
Tableau XII: Solubilité des hétérocycles synthétisés.	66
Tableau XIII: Points de fusion des hétérocycles obtenus	67
Tableau XIV: Résultats de l'activité antibactérienne des molécules synthétisées	67
Tableau XV: Modifications apportées aux protocoles de synthèse	73

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La chimie thérapeutique a pour mission de découvrir des médicaments dont la plupart sont de petites molécules se liant à des protéines. Elles utilisent des techniques et des méthodes voisines qui sont expliquées sur des exemples, en particulier pour produire des outils thérapeutiques ou des candidats médicaments. Parmi ces candidats on trouve les composés hétérocycliques qui constituent une classe importante des molécules organiques(1).

Les composés hétérocycliques figurent parmi les produits les plus importants et les plus précieux synthétisés et étudiés. Ils jouent un rôle important et ont différentes applications dans divers domaines de recherche. L'importance des molécules hétérocycliques n'a cessé de croître au cours des dernières décennies et elles occupent actuellement un rôle primordial et crucial en biochimie, en médecine, en agriculture, en physique, en science des matériaux et dans de nombreux autres domaines.

Les hétérocycles sont omniprésents dans le grand nombre de molécules bioactives qui ont été obtenues et sont produites en permanence pour le traitement de nombreuses maladies. La plupart des produits pharmaceutiques sont basés sur des hétérocycles. Une inspection des structures des médicaments de marque les plus vendus en 2007(2) révèle que 8 des 10 premiers et 71 des 100 premiers médicaments contiennent des hétérocycles. Les hétérocycles ont dominé la chimie médicinale depuis le début. Conformément à leur importance, de nombreux brevets américains déposés par des sociétés pharmaceutiques concernent des composés hétérocycliques. Par exemple, Pfizer a obtenu 12 brevets américains en août 2009, dont 9 concernaient des hétérocycles(3).

Pour pouvoir les synthétiser, plusieurs voies sont proposées, une des méthodes facile et productive est celle à partir des chalcones.

En effet, les chalcones, qui sont des molécules faciles à synthétisées plus commercialisées, représentent une grande famille de molécules aux propriétés pharmacologiques extrêmement diversifiées notamment dans les domaines antimicrobiens, antifongique, antiinflammatoire et anti tumorale.

L'objectif principal de ce travail est de synthétiser, par une réaction de condensation, des hétérocycles soufrés qui seront caractérisés, identifiés et subissent un test sur leurs activités antibactériennes.

Accessoirement à cela, notre objectif était aussi de synthétiser et identifier des chalcones afin de les utiliser comme produits intermédiaires de synthèse.

Notre travail porte sur deux grandes parties intitulées :

- 1. Partie théorique**, consacrée à une étude bibliographique subdivisée en deux chapitres, le premier traitant une étude généralisée sur les hétérocycles soufrés en particulier : leur structure, les différentes méthodes de synthèse, leurs bioactivités... Le second, expose les généralités, méthodes de synthèse et intérêt des chalcones,
- 2. Partie pratique**, également se compose de deux parties. La première expose le matériel et les techniques expérimentales suivies pour la synthèse, la caractérisation, l'identification et le test de l'activité antibactérienne des différents produits synthétisés. Nous aborderons la synthèse des chalcones par la condensation classique de Claisen-Schmidt des benzaldéhydes avec des acétophénonnes substituées (avec une base forte comme catalyseur) après on les condense avec la thiourée et avec l'urée pour la comparaison. La seconde partie traite les résultats et leur discussion.

Ce manuscrit s'achève par une conclusion et des perspectives en vue d'amélioration de notre travail ou de le compléter.

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I :
HETEROCYCLES
SOUFRES

La chimie hétérocyclique est l'une des branches les plus importantes de la chimie organique. Elle implique l'étude de composés dotés d'une très grande complexité structurale et d'une grande diversité. De nombreux types de produits d'utilisation majoritaire dans la vie quotidienne sont surtout de nature hétérocyclique, à titre d'exemples : les produits pharmaceutiques, agrochimiques, les colorants, etc.

Par conséquent, la préparation d'hétérocycles est l'un des principaux objectifs de la synthèse organique moderne.

I.1. Définition :

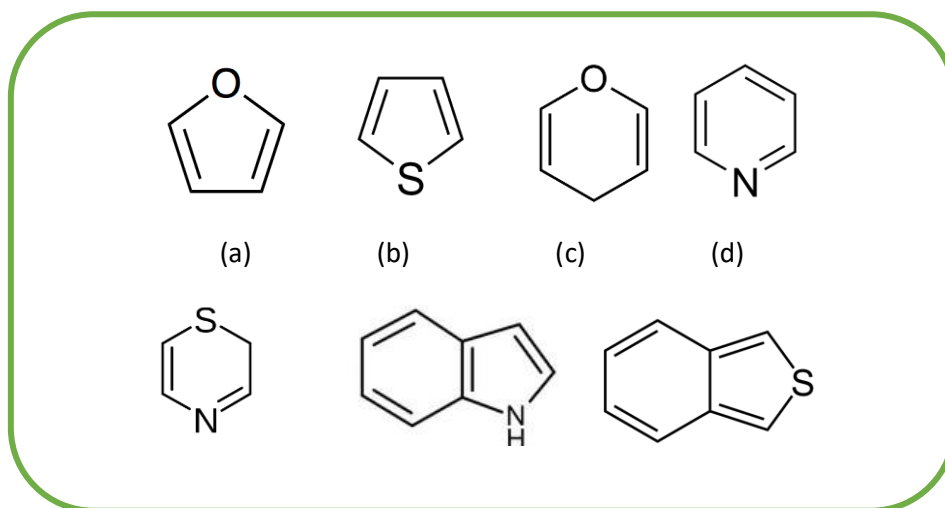
En chimie organique, le nombre et la diversité des atomes composant les molécules font la base principale de la classification chimique. Un autre critère de classer les espèces chimiques : le type des liaisons qui constitue leur structure ; d'où les composés dites **linéaires** (acycliques) et **cycliques**, les composés **saturés** et **insaturés**(4) (5) .

L'UICPA – IUPAC Gold Book- décrit les composés hétérocycliques comme suit "Composés cycliques ayant comme membres du cycle des atomes d'au moins deux éléments différents, par exemple, la quinoléine, le 1,2-thiazole, le bicyclo[3.3.1]tétrasiloxane." (6)

Un autre ouvrage de référence classique, l'Encyclopaedia Britannica, décrit un composé hétérocyclique, aussi appelé un hétérocycle, comme suit : "Toute classe de composés organiques dont les molécules contiennent un ou plusieurs anneaux d'atomes dont au moins un atome (l'hétéroatome) est un élément autre que le carbone, le plus souvent l'oxygène, l'azote ou le soufre"(7)

Un hétérocycle est constitué d'au moins deux types d'atomes. Il existe deux groupes d'hétérocycles : ceux qui contiennent un ou des atomes de carbone liés à un ou plusieurs autres éléments comme l'oxygène, le soufre, l'azote ... appelés hétéroéléments ou hétéroatomes , on les appelle : les composés hétérocycliques organiques, et ceux qui ne contiennent pas du carbone et qui sont les hétérocycles inorganiques ou minéraux.(5)

Un très grand nombre de substances naturelles biologiquement actives sont des composés hétérocycliques.



I.2. Généralités :

Figure 1 : Exemples des hétérocycles basiques (a : furane ; b : thiophène ; c : pyrane ; d : pyridine ; e : thiazine ; f : indole ; i : benzothiophène).

Durant plusieurs années, les hétérocycles bioactifs étaient le sujet le plus intéressant pour les chimistes vue leurs diverses activités pharmacologiques(8). La chimie des hétérocycles est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques.

La nature regorge de composés hétérocycliques, dont beaucoup sont très importants dans les processus biologiques. Les hétérocycles se trouvent dans les vitamines, les coenzymes, les porphyrines (telles que l'hémoglobine), l'ADN, l'ARN, etc. Le règne végétal contient des milliers de composés hétérocycliques.

Les composés hétérocycliques complexes sont produits par des micro-organismes et sont utiles comme antibiotiques pharmaceutiques. La flore et la faune marines sont également des sources de composés hétérocycliques complexes et ont reçu beaucoup d'attention dans les efforts de recherche actuels(9). Ils constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leur activité biologique et leur application dans divers domaines(10).

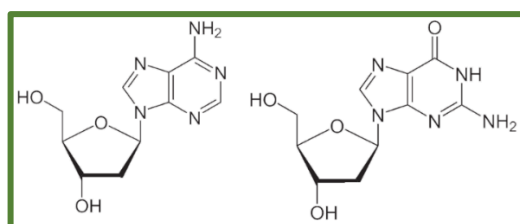


Figure 2 : Structure des nucléotides de l'ADN

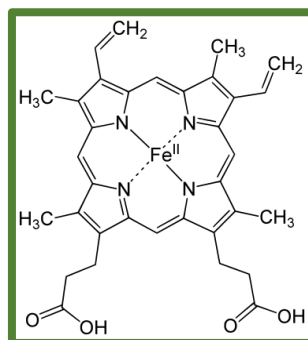


Figure 3: Structure de l'hémoglobine

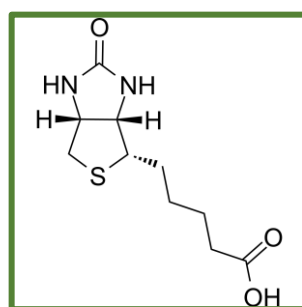


Figure 4: Structure de la biotine (vitamine B7)

I.3. Historique :

Les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques tels que les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandues dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les colorants...

Ci-dessous un petit aperçu des principaux des découvertes des structures fondamentales de la chimie hétérocyclique au cours des années :

1776 : Découverte de l'acide urique par Scheel.

1833 : Extraction du pyrrole et de la quinoléine du goudron de houille.

1851 : Anderson découvre la pyridine.

1863-1864 : Baeyer synthétise les uréides (purines) par action de diacides sur l'urée.

1869-1870 : Structures de la pyridine et de la quinoléine par Koerner et Dewar.

1877 : Synthèse de la pyridine à partir d'acétylène et d'acide cyanhydrique par Ramsey.

1879 : Koenigs synthétise la quinoléine à partir d'allylaniline.

1880 : Synthèse de la quinoléine par Skraup.

1882 : Limpricht isole le furane.

1882 : Synthèse de la pyridine par Hantzsch (31 ans après sa découverte).

1882 : Découverte du thiophène dans le goudron de houille par Meyer.

1883-1888 : Structure de la papaverine par Goldschmied.

1884-1886 : Synthèse du « pyrrole de Knorr » (53 ans après son extraction).

1885 : Baeyer développe la théorie « des tensions de valence » de fermeture des cycles.

1890 : Synthèse du pyrrole de Hantzsch.

1892-1893 : Structure de la nicotine par Pinner.

1893 : Synthèse de l'isoquinoléine par Bischler et Napieralski.

1897 : Synthèse des purines par Fischer (caféine et théobromine).

1900 : Synthèse des flavones par Kostanecki.

1904 : Synthèse des purines par Traube.

1909 : Synthèse de la papavérine par Pictet et Gams (21 ans après l'élucidation de sa structure).

1912 : Découverte de la thiamine par Funk.

1913 : Synthèse des barbituriques (le véronal) par Horlein.

1915 : Synthèse de la riboflavine ou vitamine B2.

1936-1937 : Synthèses de la thiamine par Todd et Bergel (25 ans après sa découverte).

1936-1940 : Développement de la synthèse d'antibiotiques β -lactamiques.

1939 : Synthèse de la pyridoxine par Harris et Folkers.

1940 : Isolement de la biotine à partir du foie par du Vignaud, puis des œufs par Kölg.

1944 : Synthèse de la quinine par Woodward et Doering.

1946 : Structure et synthèse de l'acide folique par Angier.

1947 : Synthèse de la biotine par Baker (7 ans après l'élucidation de sa structure).

1948 : Vitamine B12 est isolée par Folkers d'une part et, Smith, d'autre part.

1960 : Synthèse partielle de la vitamine B12 par Friedrich (12 ans après son isolation).

1971 : Synthèse de l'acide cobyrrique par Woodward (synthèse totale de la vitamine B12). (5, 11)

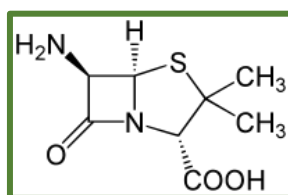


Figure 5 : Structure de la pénicilline G

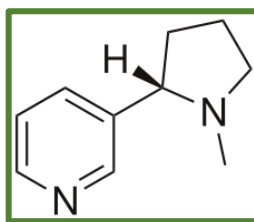


Figure 6: Structure de la nicotine

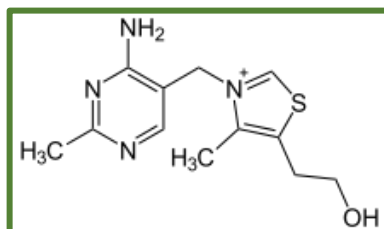


Figure 7 : Structure de la thiamine (vitamine B1)

I.4. Synthèse des hétérocycles :

La chimie hétérocyclique est la branche de la chimie qui traite la synthèse, les propriétés et les applications des hétérocycles ainsi leurs dérivés qui peuvent être divisés en deux grands domaines : les aromatiques et les non-aromatiques.(12)

Depuis leur découverte, des méthodes de synthèse dites ‘classiques’ utilisées jusqu’à présent ont été mis au point. Par la suite, de nouvelles méthodes ont été développées vue l’importance de cette classe dans la synthèse organique moderne (3).

Étant la famille la plus vaste et la plus diversifiée de composés organiques, ces composés ne se limitent pas aux dérivés monocycliques, il existe de nombreux éléments polycycliques bien connus incorporant un ou plusieurs cycles ‘hétérocycliques’. En ne considérant que les éléments hétérocycliques les plus courants (oxygénés, azotés et soufrés), de nombreuses combinaisons de systèmes sont possibles.

Contrairement à La préparation de composés benzénoïdes, (qui commence presque toujours par des dérivés de benzène convenablement substitués et souvent facilement disponibles), La préparation de composés hétérocycliques présente un tableau très différent, car elle implique le plus souvent la synthèse du cycle. Bien entendu, lorsque l'on envisage pour la première fois une voie d'accès à une cible souhaitée, il est toujours important de réfléchir à la possibilité d'obtenir un cycle.

Il est important aussi de considérer la possibilité d'utiliser des composés commercialement disponibles, cela inclut les hétérocycles, qui peuvent être modifiés par manipulation, introduction et/ou élimination de substituants(13).

Dans ce titre, un revue de littératures sur certaines des méthodes classiques de synthèse qui dépendent des réactions communes de groupes fonctionnels étudiés en chimie organique générale. Il existe de nombreuses nouvelles approches des hétérocycles. En abordant ces méthodes, les généralités suivantes sont utiles :

1. Les réactions d'élimination vont généralement dans la direction qui donnera un système aromatique.
2. Les réarrangements à double liaison qui peuvent aboutir à un système aromatique sont courants dans les cycles à 5 chaînons.
3. La tautomérie (déplacement de l'hydrogène 1,3), lorsqu'elle est possible, peut convertir une structure en la forme aromatique la plus stable.
4. Les dérivés dihydro sont facilement oxydés, même par exposition à l'air, en systèmes aromatiques.

Il est bien de noter que les premiers chimistes ont reconnu que les cycles totalement insaturés à cinq et six membres étaient généralement stables et possédaient certaines propriétés d'aromaticité(3).

I.1.4. Principes généraux :

Les hétérocycles sont obtenus par plusieurs réactions regroupées en deux classes :

1. **Les réactions intramoléculaires :** se déroulant entre deux groupes fonctionnels situés aux extrémités d'une chaîne
2. **Les réactions de cyclo-addition :** au cours desquelles deux molécules différentes interagissent conduisant à la formation de deux nouvelles liaisons sigma liant les deux molécules entre elles.

Les étapes chimiques de la synthèse hétéroaromatique sont pour la plupart simples et directes(14). D'où l'intérêt qu'ils présentent, plusieurs stratégies ont été envisagées et elles peuvent être classées en trois catégories:

1. Par la formation de liaisons carbone-carbone (C-C)

2. Par la formation de liaisons carbone- hétéroatome (C-X).
3. Par construction simultanée de liaisons C-S et C-C.

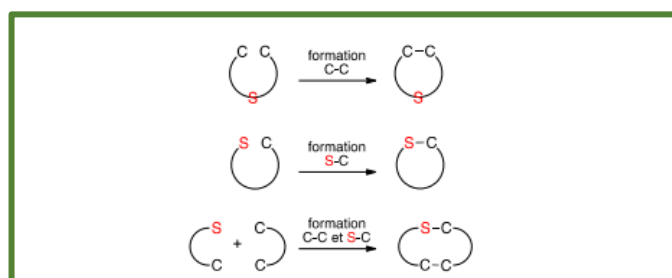


Figure 8: Stratégies classiques pour la formation des hétérocycles soufrés.

Ces types de liaisons peuvent être formés par substitution nucléophile et par addition électrophile ou radical. Elles peuvent également être obtenus par catalyse organique(15) ou organométallique(16).

Le procédé de loin le plus fréquemment utilisé est l'addition d'un nucléophile à un carbone carbonyle (ou au carbone le plus réactif d'un carbonyle O-protoné).

1. Si la réaction aboutit à la formation d'une liaison C-C, le nucléophile est l'anion énol ou énoate, ou l'atome de carbone β de l'énamine, la réaction est de type aldol.
2. Si le processus aboutit à la formation d'une liaison hétéroatome- C, le nucléophile est un hétéroatome approprié, anionique (-X-) ou neutre (-XH).

Dans les deux cas, la déshydratation qui s'ensuit crée des doubles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

Ces deux processus de base, avec des variantes mineures, couvrent la majorité des étapes de la synthèse des hétéroarènes. Dans certains cas, cela inclut également le déplacement d'halogénures ou d'autres groupes partants à partir de carbones saturés. Une catégorie complètement distincte est le nombre croissant de synthèses cycliques qui impliquent des processus électrocycliques : Deux types de procédés électrocycliques présentent un intérêt considérable pour la synthèse des cycles hétérocycliques l'un d'eux est la cycloaddition 1,3-dipolaire, et le l'autre implique une addition de type Diels-Alder(14).

Il y a trois types majeurs de réaction très courant dans le domaine de la chimie hétérocyclique, en particulier ces dernières années(5).

1. D'abord les réactions radicalaires et les réactions que Minisci(5) et son équipe ont annoncées et développées. Une réaction classique qui permette la synthèse de composés difficilement accessibles. Les réactions de substitution radicalaire Minisci mettent en jeu des radicaux nucléophiles ou électrophiles plus réactifs que les radicaux dits classiques, qui sont libérés par chauffage des peroxydes, des sels de diazonium, des N-nitrosoacétanilides, etc.
2. Ensuite, les réactions catalysées par le palladium,
3. Enfin, cycloaddition utilisant un 1,3-dipôle : Par leur nature, ils ont un rôle essentiel pour accéder à des composés hétérocycliques, c'est le cas des cycloadditions [2+2] pour les synthèses d'hétérocycles à 4 chaînons, des réactions de Diels-Alder qui sont des cycloadditions [4+2], et des cycloadditions dipolaires-1,3.(5)

I.4.2. MÉTHODES CLASSIQUES DE SYNTHÈSE :

Certaines réactions de formation de cycles ont été étudiées de manière approfondie pendant de nombreuses années. L'avènement des méthodes spectroscopiques méthodes de détection de la formation et de la disparition des intermédiaires a grandement contribué à notre connaissance des mécanismes de formation des composés hétérocycliques.

I.4.2.1. Réactions à base d'aldéhydes et de cétones :

Le groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones est un bon électrophile qui réagit facilement avec l'ammoniac, les amines primaires et secondaires, l'eau, les alcools et les thiols (mercaptans). Il est courant qu'après l'addition, une molécule d'eau soit éliminée, formant soit une double liaison carbone-hétéroatome, soit une double liaison carbone-carbone, selon les structures. Cette réaction est l'une des façons les plus faciles de former une liaison carbone-hétéroatome.(3)

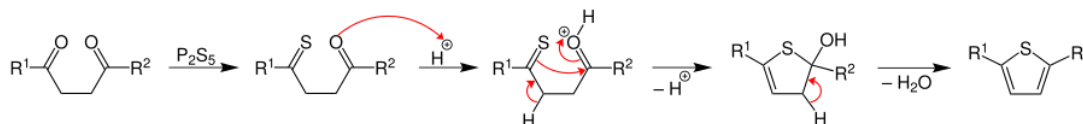


Figure 9: Synthèse des thiophènes selon le procédé Paal-Knorr

I.4.2.2. Attaque de nucléophiles sur des dérivés d'acides :

Lorsque l'on fait réagir des esters avec les nucléophiles courants (tels que les alcools ou alcoxydes (RO-M⁺), les composés aminés primaires et secondaires, et les thiols ou les thiolates (RS-M⁺)), le groupe alcoxy de l'ester est déplacé et un nouveau composé de structure générale RC(O)(Nucléophile) est formé. Cette réaction de substitution nucléophile peut être appliquée de plusieurs façons à la construction d'hétérocycles. L'application la plus importante se trouve dans la réaction avec les composés aminés primaires. Le mécanisme est présenté dans le schéma 4.20 ; les deux dernières étapes peuvent être inversées. Le même mécanisme peut être appliqué à l'utilisation d'autres nucléophiles. Notez que le produit aura l'hétéroatome du nucléophile attaché à un groupe carbonyle (un amide) (3)

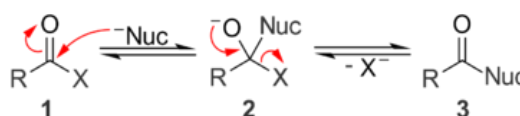


Figure 10: Principe de l'attaque nucléophile

I.4.2.3. Cyclisation intramoléculaire selon la condensation aldolique :

Les atomes d'hydrogène sur le carbone en alpha d'un groupe carbonyle ou imine sont "activés" et sont différents des liaisons H-C normales. Ils sont faiblement acides et peuvent être éliminés avec des bases fortes comme le NaOH, NaOEt. L'acidité peut être attribuée à la stabilisation du carbanion résultant par la résonance du carbanion résultant par interaction de résonance avec le groupe C=O (ou C=X), ce qui diminue l'énergie de l'ion. Ceci est illustré dans la condensation aldol classique est celle qui se produit entre deux moles d'un aldéhyde ou d'une cétone,

Mais le processus peut être élargi en permettant au carbanion intermédiaire de réagir avec un groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone différente. Ce processus est important en chimie hétérocyclique, car si le carbanion et le groupe carbonyle se trouvent dans la même molécule, un cycle sera formé. Le carbanion peut être dérivé non seulement d'aldéhydes et de cétones mais aussi d'esters et de nitriles.

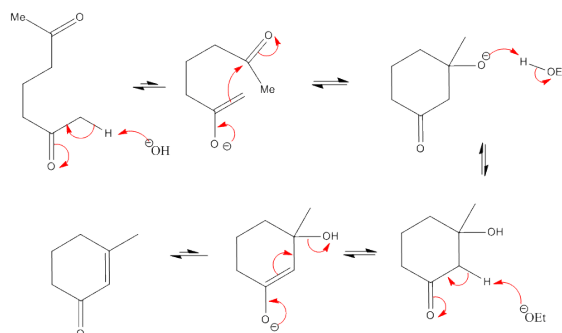


Figure 11: Cyclisation intramoléculaire selon la condensation aldolique.

I.4.2.4. Cyclisation catalysée par des complexes métalliques :

L'une des plus grandes avancées de la chimie hétérocyclique moderne est l'introduction de couplages C-C et de techniques de fermeture de cycle catalysés par certains dérivés ou complexes métalliques. Le plus souvent, les métaux sont le palladium, le platine et le rhodium ; ils sont coûteux mais les procédures mises au point permettent leur recyclage. Pour preuve de la rapidité des progrès réalisés dans ce domaine, un livre décrivant uniquement l'utilisation du palladium dans la chimie hétérocyclique a été publié(17), de nouvelles applications de centres métalliques jouant un rôle catalytique apparaissent régulièrement dans la littérature chimique.

Un processus très utile est celui basé sur la réaction de couplage de Heck, qui a été introduit indépendamment dans les années 1970 par les groupes de T. Mizoroki au Japon(18) et de Richard Heck à l'université du Delaware(19). Ces chercheurs ont réalisé le couplage de groupes oléfiniques avec des halogénures, en introduisant le palladium sous la forme de son diacétate. La réaction de Heck peut être étendue pour inclure un couplage intramoléculaire, et avec un hétéroatome dans la chaîne, des systèmes hétérocycliques peuvent être générés.

I.4.2.5. Cyclisation radicalaire :

Les synthèses dans lesquelles des radicaux libres sont impliqués sont beaucoup moins courantes. Dans la plupart des cas, les réactions radicalaires donnent lieu à des systèmes hétérocycliques réduits ou partiellement réduits. Elles sont plus faciles pour accéder aux cycles à 5 ou 6 chaînons. Dans la figure 12, la cyclisation d'un radical pour former un cycle à 5 chaînons (une pyrrolidine) par ce procédé est illustré.

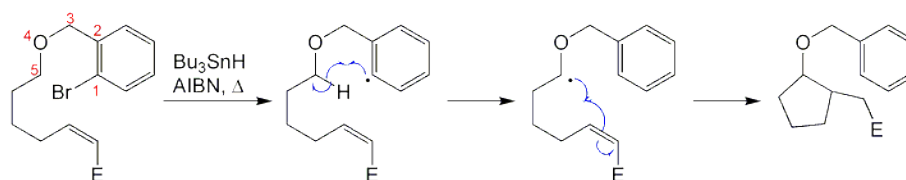


Figure 12: Mécanisme de la cyclisation radicalaire.

I.4.2.6. Réaction de WITTIG :

La formation de la double liaison carbone-carbone par interaction des ylides avec des composés carbonylés a été introduite en chimie organique dans les années 1950, Georg Wittig de l'université d'Heidelberg, a reçu le prix Nobel en 1979 pour son développement approfondi de cette méthode.

Les ylides peuvent être décrits comme des carbanions qui sont stabilisés par des groupes positifs attachés, et ils sont donc dipolaires. Le plus souvent, l'ion phosphonium est utilisé comme stabilisateur et l'expression habituelle d'un réactif de Wittig est représentée par la structure dessous.

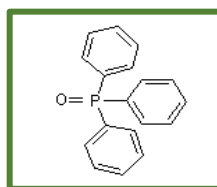


Figure 13: Structure de l'oxyde triphénylphosphine.

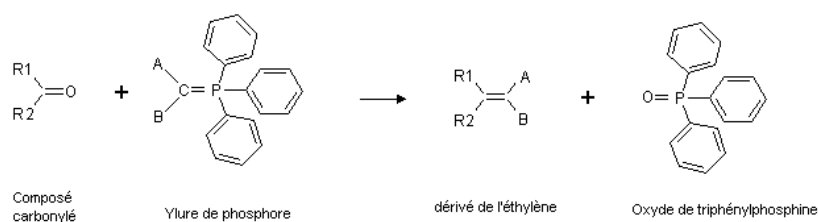


Figure 14 : Réaction de WITTIG.

I.4.2.7. Réaction de métathèse de l'alcène :

La métathèse des alcènes (du grec, qui signifie "changer de place") se réfère à l'interaction de deux groupes oléfiniques par laquelle une réaction d'échange se produit et deux nouveaux alcènes sont formés. Souvent, l'un de ces alcènes est de faible poids moléculaire et est éliminé à l'état gazeux. Cela entraîne la formation d'éthylène, qui s'échappe du mélange réactionnel ; cet effet entraîne la réaction dans le sens direct.

Au laboratoire, il a été difficile d'appliquer cette méthode, jusqu'à ce que l'on découvre que certains composés de coordination métalliques étaient des catalyseurs efficaces pour favoriser l'interaction. Robert Grubbs de l'Institut de Technologie de Californie a découvert que les complexes de ruthénium étaient particulièrement efficaces et a mis au point plusieurs catalyseurs basés sur cet élément, à savoir le composé (fig 15), appelé le catalyseur de Grubbs(20)

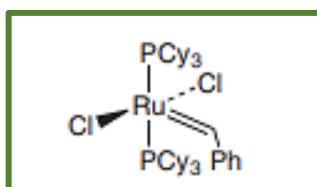


Figure 15: Catalyseur de Grubbs où Cy= cyclohexyle

Richard Schrock du Massachusetts Institute of Technology avait déjà découvert que les complexes à base de molybdène ou de tungstène étaient également des catalyseurs utiles(21). Ces découvertes, ainsi que les travaux antérieurs d'Yves Chauvin en France, ont fait de la métathèse des oléfines une méthode de synthèse importante et largement utilisée, Schrock et Chauvin ont reçu le prix Nobel de chimie en 2005.

La métathèse de l'alcène a été étendue à l'interaction intramoléculaire de deux groupes alcènes, ce qui donne un produit cyclique.

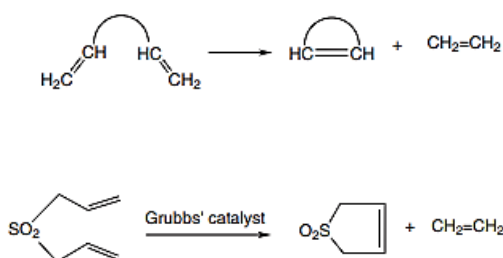


Figure 16: Réaction de la métathèse de l'alcène.

Ce processus est connu sous le nom de métathèse par fermeture de cycle et est particulièrement important pour la formation de composés à 5 et 6 chaînons, ainsi que d'hétérocycles à grand nombre de cycles. Si un ou plusieurs hétéroatomes sont présents dans la chaîne, un produit hétérocyclique sera formé.

I.4.2.8. La réaction de Diels-Alder :

La réaction de Diels-Alder est l'une des techniques les plus importantes pour la synthèse de composés cycliques, elle est facilement adaptée pour inclure des hétérocycles parmi ses produits. Dans sa forme la plus simple, elle consiste en la réaction d'un diène avec un alcène ou un alcyne, généralement ceux qui sont activés par la fixation d'un groupe attracteur d'électrons.

L'alcène interagit avec les carbones 1,4- sp^2 du diène ; les changements de liaison qui s'ensuivent (ce qui n'est pas un mécanisme) sont illustrés dans le schéma ci-dessous.



Figure 17 : Réaction de Diels-Alder.

Fréquemment, le groupe activateur sur l'alcène est un dérivé carbonyle, mais aussi des groupes cyano, nitro, sulfonyle, etc., peuvent également être utilisés. Les alcènes et alcyne ainsi activés sont appelés diénophiles.

Il est facile de voir que de nombreuses possibilités existent pour la synthèse des hétérocycles en substituant un ou plusieurs hétéroatomes au carbone dans l'un ou l'autre des composants.

4. Application de la réaction de Diels-Alder aux hétérocycles :

En principe, le remplacement d'un carbone d'un diène conjugué par un hétéroatome n'empêche pas la réaction de Diels-Alder de se produire. De même, les alcènes hétérosubstitués peuvent être utilisés comme diénophiles (Certaines combinaisons comprennent C=O, C=N, N=O, N=N, C=S et CN). Les réactions de Diels-Alder hétéro peuvent se produire par le mécanisme habituel du LUMO du diénophile interagissant avec l'HOMO du diène.

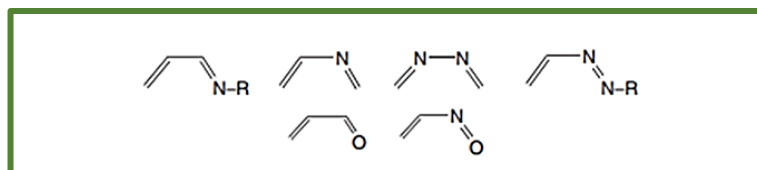


Figure 18: Exemples de quelques hétérodiènes.

5. Synthèse des hétérocycles soufrés :

L'unité C=S des thiocétones, telle que $\text{Ph}_2\text{C}=\text{S}$, peut être utilisée comme centre diénoophile, donnant lieu à des dérivés de thiopyranne avec des diènes

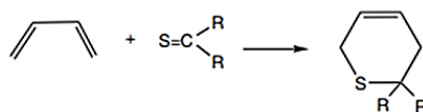


Figure 19 : Application de la réaction de Diels-Alder dans la synthèse de la thiopyranne

Un autre diénoophile utile est le thiophosgène ($\text{S}=\text{CCl}_2$). Les thioaldéhydes en tant que tels sont trop instables pour être utilisés dans ce procédé car ils se dimérisent facilement, mais ils peuvent être préparés dans le mélange réactionnel contenant un diène et ensuite piégés comme produit de Diels-Alder avant qu'ils ne se dimérisent.

I.4.2.9. Méthodes modernes de synthèse des hétérocycles soufrés :

1. Chimie verte :

Ces dernières années, une prise de conscience renouvelée des enjeux environnementaux liés à la synthèse organique a poussé les chimistes à adopter de nouvelles technologies et procédés particulièrement respectueux de l'environnement. L'économie d'atomes et la minimisation de la formation de produits secondaires, les conditions sans solvant et l'utilisation de techniques non conventionnelles pour effectuer des réactions (micro-ondes, ultrasons, broyeurs à boulets, liquides ioniques, liquides ioniques, etc.) ont été introduits(22).

La chimie verte est définie comme un ensemble de principes qui réduisent ou éliminent l'utilisation ou la génération de substances dangereuses tout au long de la vie des matériaux chimiques(23). Elle a été formulée dans les années 1990 et comprend 12 principes. Les processus verts diminuent les effets néfastes au cours d'une réaction chimique en suivant certains critères, notamment la synthèse sans catalyseur ni solvant et la conception de produits biodégradables et moins toxiques. avec une grande efficacité(24).

2. Réactions à composants multiples (RCM) :

Une réaction à plusieurs composants (MCR) combine deux réactifs ou plus dans une seule opération en un seul pot donnant un produit final qui incorpore dans sa structure des fragments structurels clés de chacun de ces intrants. Étant donné que ces réactions subissent

deux ou plusieurs étapes à travers plusieurs formations de liaisons en un seul événement, la complexité et la diversité structurales sont accessibles rapidement et facilement ce qui leur permet de s'approcher des caractéristiques de la synthèse idéale. (22).

Ces réactions sont conformes aux principes de la chimie verte car leurs intermédiaires ne sont pas purifiés, ce qui permet de réaliser d'importantes économies en termes de solvant, d'adsorbant chromatographique, d'énergie et de temps de travail(22) .

I.4.3. Intérêt et activités biologiques des hétérocycles :

Depuis de nombreuses décennies, les hétérocycles soufrés ont conservé leur statut au sein des composés biologiquement actifs approuvés par la FDA. Après l'exploration exhaustive des hétérocycles azotés en chimie médicinale, les chercheurs se sont intéressés à d'autres hétérocycles, en particulier les hétérocycles soufrés avec comme résultats de bonne activité et un faible coût. Jusqu'à aujourd'hui, les composés contenant des hétérocycles soufrés ont été largement signalés comme des composés à intérêts biologiques diverses (25).

Ils jouent également un rôle important dans la conception et la découverte de nouveaux composés physiologiquement/pharmacologiquement actifs. Ils servent d'outils utiles pour manipuler la lipophilie, la polarité et les capacités de liaison hydrogène des molécules, améliorent les propriétés chimiques, confère un certain degré de stabilité structurelle et métabolique et conduisant aux implications pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et physiques des candidats-médicaments et finalement des médicaments(26).

La littérature note pour les hétérocycles soufrés des pouvoirs anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiviraux, antihypertenseurs, antidiabétiques, anticancéreux, etc. De plus, plusieurs études sur les activités des composés soufrés ont déjà prouvé leur utilisation pour traiter d'autres maladies, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et le VIH.(27)

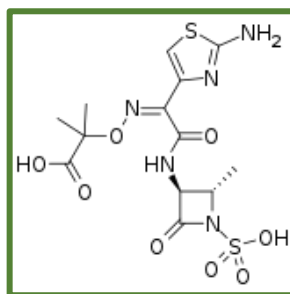


Figure 20 : Structure d’Aztreonam (Antibiotique).

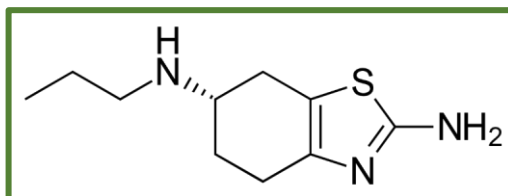


Figure 21 : Structure du Pramipexole (traitement de maladie de Parkinson).

La thiamine (vitamine B1), la Biotine (vitamine B7) ou la Thiolactomycine sont des exemples des molécules naturelles comprenant des noyaux hétérocycliques soufrés. Plusieurs produits pharmaceutiques actuellement trouvés sur le marché dont le Plavix (Clopidogrel ; Antiagrégant plaquettaire), le Seroquel (Quetiapine ; antipsychotique), l’Amoxicilline (antibiotique) et le Cymbalta (Duloxétine ; Antidépresseur), la quetiapine et la pénicilline qui sont des médicaments importants aux activités connues.

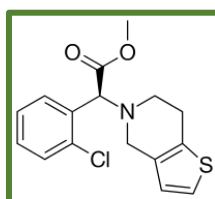


Figure 22:Palvix

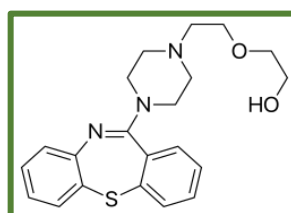


Figure 23: Quetiapine

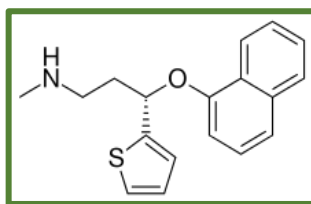


Figure 24: Cymbalta

Le raloxifène(28), un médicament bien connu pour le traitement du cancer du sein, le clopidogrel(29), utilisé pour le traitement des troubles artériels périphériques, le Ritonavir(30), un puissant agent antiviral, Rosiglitazone(31), utilisé cliniquement pour le traitement du diabète et le thiabendazole(32), un antifongique.

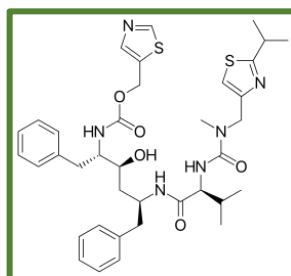


Figure 25: Structure du Ritonavir.

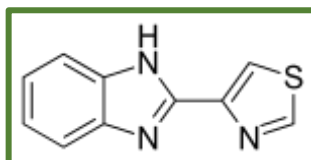


Figure 26: Structure de Thiabendazole

Un autre médicament courant est l'hydrochlorothiazide, parfois abrégé en HCT ou HCTZ. L'hydrochlorothiazide est un diurétique utilisé pour l'hypertension et d'autres traitements tels que la prévention des calculs rénaux.

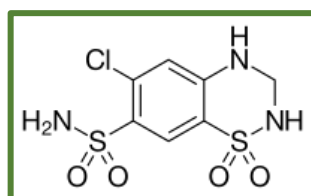


Figure 27: Structure de l'hydrochlorothiazide.

D'autres exemples sont le dorzolamide et le brinzolamide, qui sont utilisés pour le traitement du glaucome.

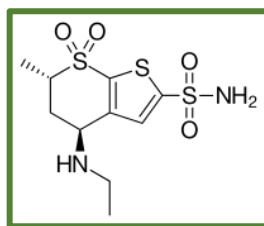


Figure 28: Structure de la dorzolamide.

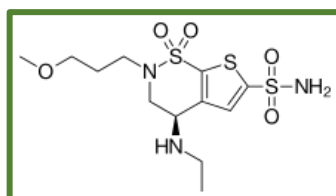


Figure 29: Structure de la brinzolamide.

Les hétérocycles soufrés les plus couramment explorés dans la conception de médicaments appartiennent à des cycles à cinq, six ou sept chaînons, dont les suivants : le thiazole, isothiazole, thiophène, thiopyrane, thiazolidine et thiazépine(33)

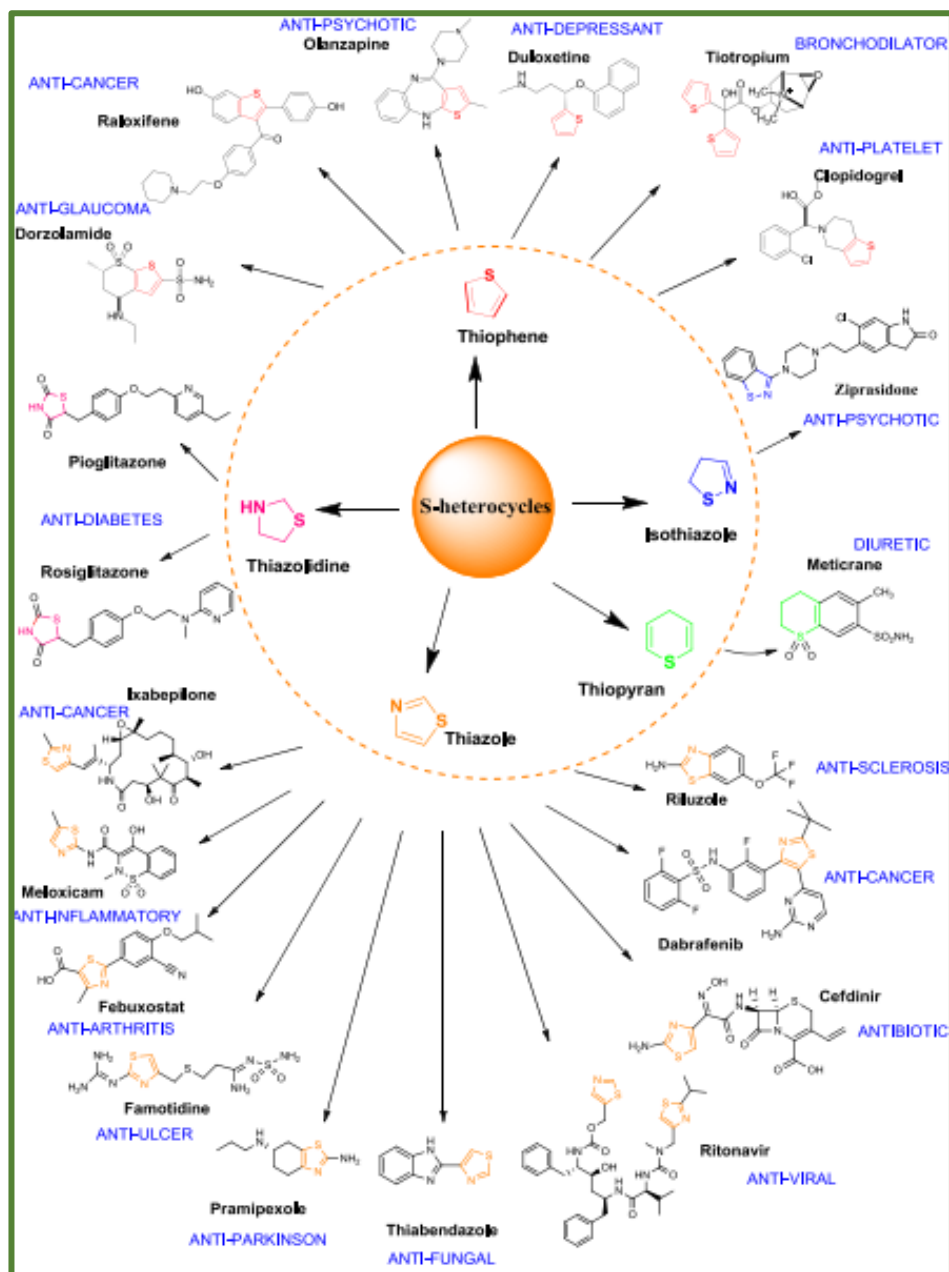


Figure 30: Médicaments contenant des hétérocycles soufrés approuvés par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).

I.4.4. Exemples des molécules hétérocycliques soufrés actifs :

1. Thiophène :

Le thiophène est depuis longtemps connu comme bio-isostère du benzène. Seul ou incorporé dans un synthon plus important confère à plusieurs molécules présentent des activités antimicrobiennes(34), analgésiques(35), anti-inflammatoires(36), antihypertensives(37), anticonvulsivantes(38, 39), antidépresseurs(40), et une activité antitumorale(41). la partie thiophène est centrale dans la structure de différents médicaments antiépileptiques (AED) tels que la tiagabine(42).

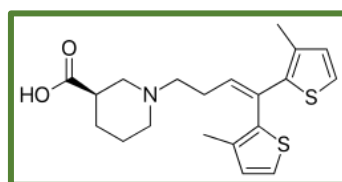


Figure 31: Structure de la Tiagabine.

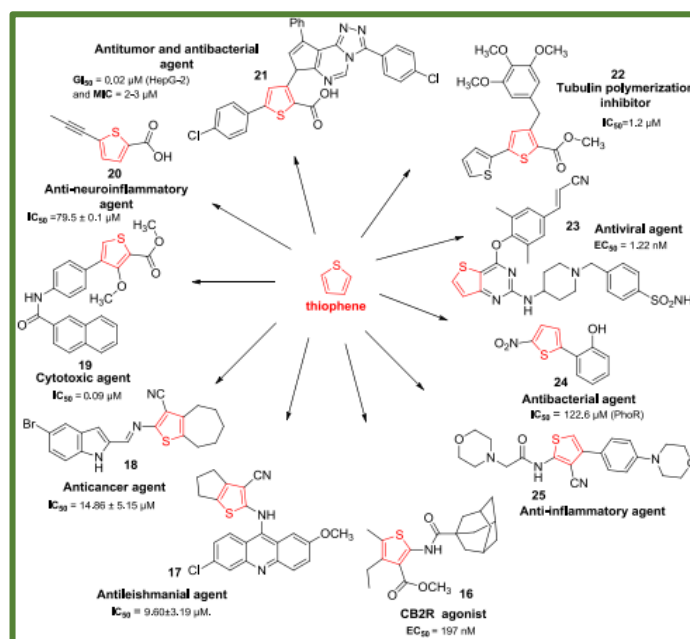


Figure 32: Médicament à base du thiophène

2. Thiazolidine :

Dans le noyau thiazolidine, un grand nombre de substitutions sont possibles sur les positions 2, 4 et 5, ce qui renforce l'importance pharmaceutique du composé. La thiazolidine entre dans la structure de plusieurs médicaments, les anticancéreux(43), les

antimicrobiens(44), les antitumoraux(45), les antidiabétiques(46), les antiparasitaires(47), les anti-inflammatoires(48), antituberculeux(49), antifongique(50), antiviral(51), anti-VIH(52), cytotoxique(53). En outre, l'utilisation des thiazolidines comme radioprotecteur contre l'irradiation γ (54) a été signalé. Ils sont également utilisés dans la modification des peptides et des protéines(55), la synthèse chimique des protéines(56), comme activateurs de l'immunité innée(57) et agissent également comme des agents immunostimulants (58).(59)

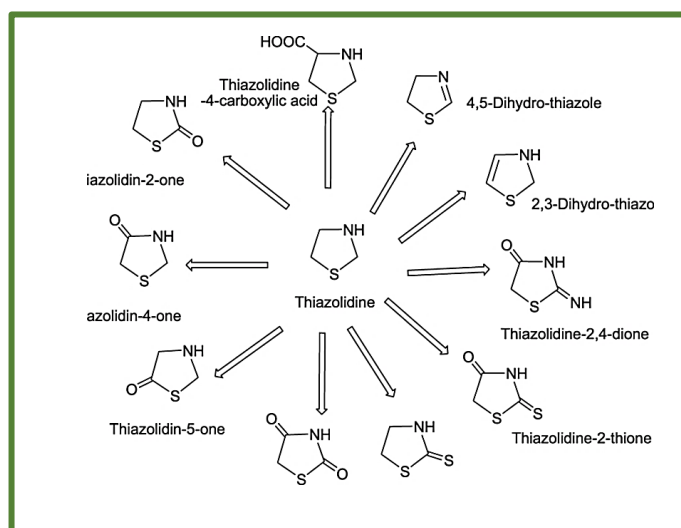


Figure 33: Principaux dérivés de thiazolidine.

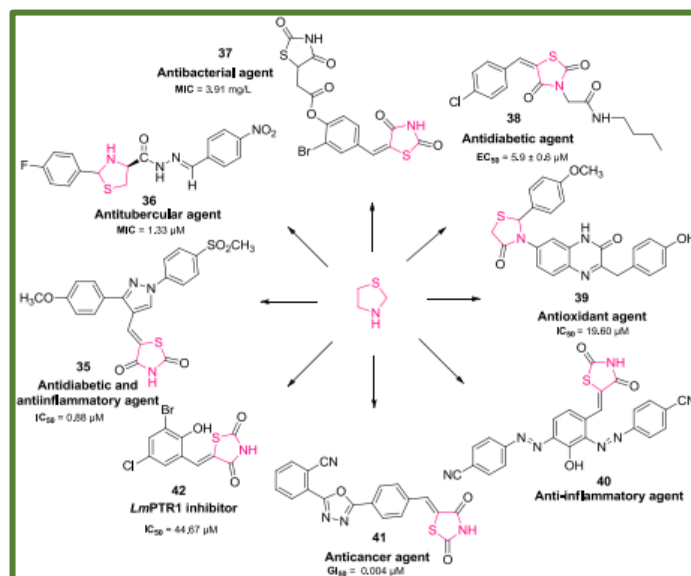


Figure 34: Médicaments à base du thiazolidine.

1. Thiazole :

Le noyau thiazole est une des structures que l'on rencontre dans une grande variété d'hétérocycles synthétisés à large spectre d'activité biologique

Les dérivés du thiazole sont présents dans de nombreux composés actifs et jouent un rôle important dans l'industrie agricole(60). Ils ont été signalés comme présentant des activités antimicrobiennes(61), anti-rhumatoïde(62), anti-hypertenseur(63), anti-virus d'immunodéficience humaine (VIH)(64), anticancéreux(65), anticonvulsivant(66), herbicide, insecticide, schistosomicide, et anthelminthique(67). En outre, la vitamine B1 contient également un cycle thiazole dans sa structure(68). Elle est également nécessaire aux patients diabétiques pour améliorer leur catabolisme des glucides. Le motif thiazole est caractérisé comme un ligand des récepteurs d'œstrogène(69) et d'adénosine(70).

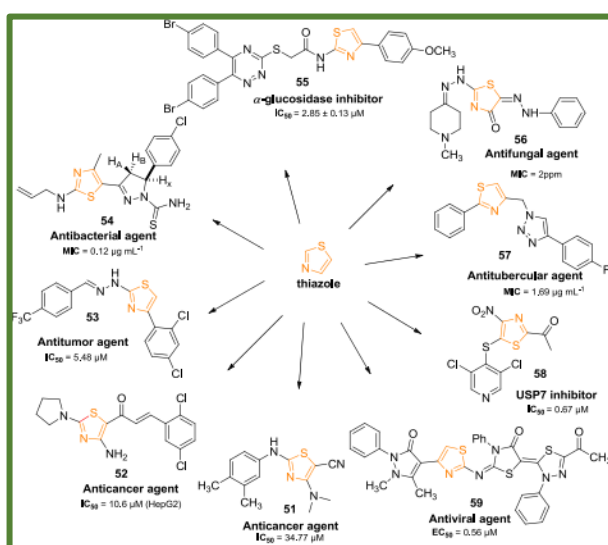


Figure 35: Médicaments à base du thiazole.

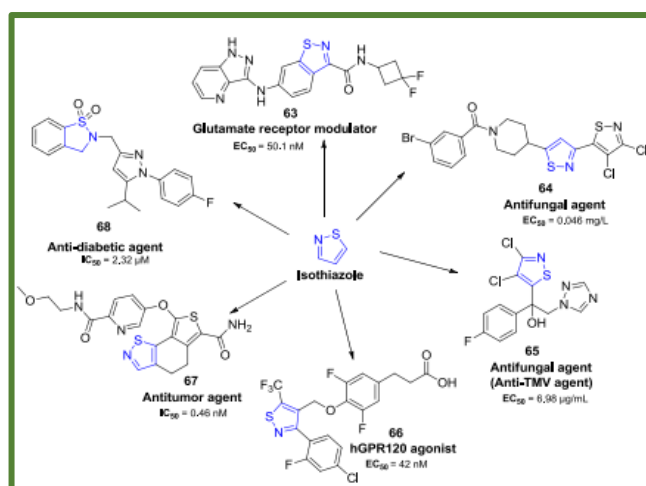


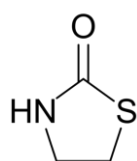
Figure 36: Médicaments à base de l'isothiazole.

2. Thiazolidinones (71) :

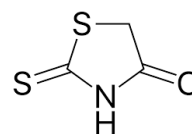
Les hétérocycles thiazolidinone (TZD) et rhodanine sont des cibles attrayantes qui peuvent servir d'intermédiaires de synthèse de précurseurs de médicaments.

Ils sont connus pour leurs activités antidiabétique et anti-inflammatoire et anti-oxydante. Certains dérivés ont des activités antiarthritique, oncostatiques et chimio-préventive potentielle contre la carcinogénèse de la langue et de l'estomac.(22)

L'étude de l'activité biologique des 4-TZDs a montré des activités anticonvulsivante, hypnotique, antituberculeuse, anthelminthique, cardiovasculaire, anticancéreuse, antibactérienne, antifongique, antihistaminique, antivirale, anti-inflammatoires et agonistes des récepteurs de l'hormone folliculo-stimulante (FSH).(22)



Thiazolidinone



Rhodanine

3. Thiadiazole :

La structure du Thiadiazole est trouvée dans des molécules à pouvoir : anticonvulsivant, antidépresseur, analgésique, antiinflammatoire, anti-plaquettaire, antipaludéen, antimicrobien, antimycobactérienne, antitumoraux, antiviraux, diurétique et activité relaxante des muscles(72).

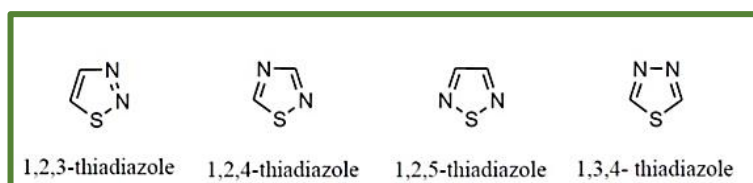


Figure 37 : Isomères du thiadiazole

4. Benzothiophène :

Les dérivés de benzothiophène représentent une classe importante d'hétérocycles soufrés du point de vue des applications pharmaceutiques(73). En effet, ce squelette est présent dans de nombreux médicaments importants comme le Raloxifene (EVISTA®)(74), modulateur sélectif des récepteurs oestrogènes utilisé dans des traitements hormonaux et le Zileuton (ZYFLO®)(75), inhibiteur de la 5-lipoxygénase, utilisé dans le traitement de l'asthme.

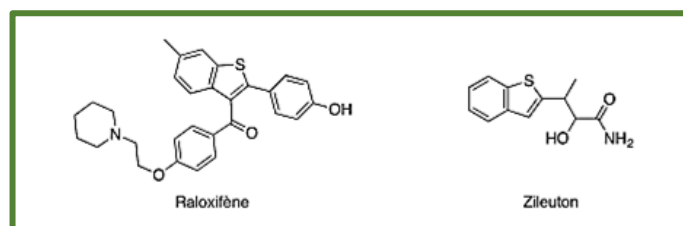


Figure 38: Structure du Raloxifène et Zileuton.

Les benzothiophènes sont inclus dans la structures de plusieurs agents antimicrobiens, anti-inflammatoires et analgésiques, anti-tuberculeux, antioxydants, anticancéreux, anti-VIH, antidiabétiques, anti-convulsivants, dans la polymérisation de la tubuline, comme des modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (SERM), des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC), et en tant qu'agents anti-Parkinson et de la maladie d'Alzheimer (MA).(76)

5. Benzothiazole :

Du fait de leurs nombreuses applications pharmaceutiques, les **benzothiazoles** représentent une classe importante d'hétérocycles soufrés-azotés(77-81).

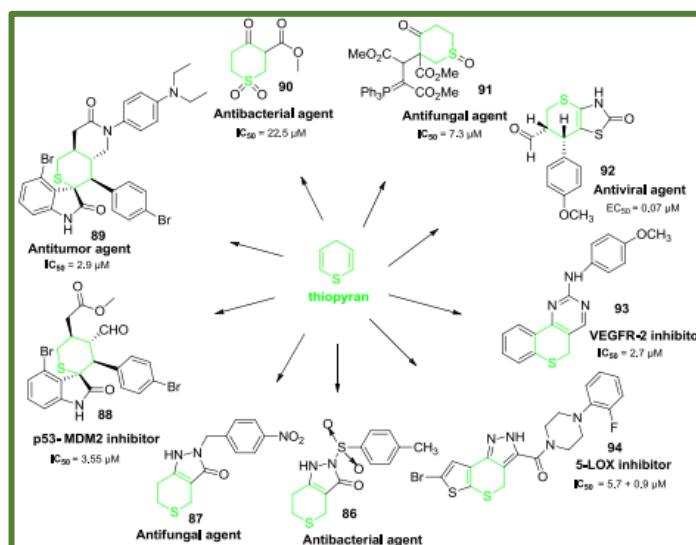


Figure 39 : Médicaments à base du thiopyranne.

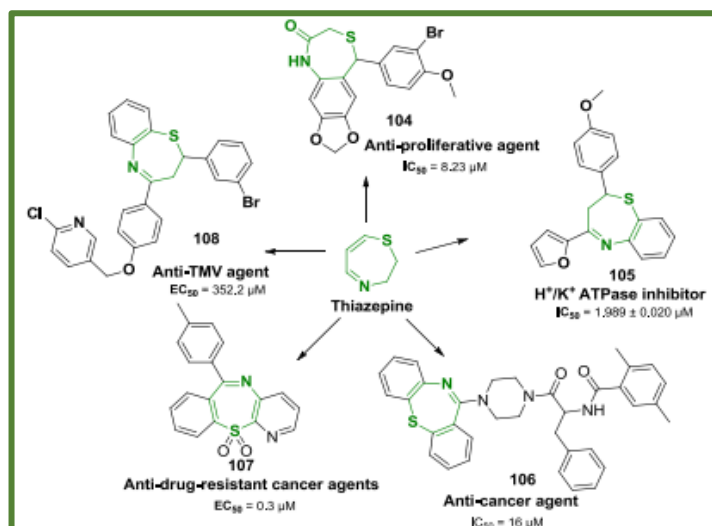


Figure 40: Médicaments à base du thiazepine.

CHAPITRE II :

CHALCONES

Les chalcones ont suscité un grand intérêt, non seulement en raison de leur facilité de synthèse, mais également en raison de leurs nombreuses activités biologiques.

Les applications thérapeutiques des chalcones remontent à l'utilisation de plantes afin de traiter différents troubles de santé, tels que l'inflammation, le diabète et le cancer(82) (83) (84) (85). Le pouvoir antioxydant des groupes phénoliques des chalcones a accru l'intérêt pour la consommation de plantes contenant des chalcones(86) .

Actuellement, de nombreux dérivés de chalcones sont utilisés pour le traitement des douleurs, de gastrites, des parasitoses, d'infections cardiovasculaires, de tumeurs de l'estomac(85), ainsi que comme arômes alimentaires et ingrédients de formulations cosmétiques. De plus, elles sont des composés utilisés à fortes concentrations en agriculture pour lutter contre les mauvaises herbes et des parasites indésirables. Cependant, une grande partie du potentiel thérapeutique des chalcones n'est toujours pas élucidée.

Sur la structure chalcone, plusieurs substituants ont été introduits pour synthétiser des composés ayant une puissante activité antileishmanienne(87), cytotoxique(88), antifongique(89) ,anti-inflammatoire(90)et des effets chimiopréventifs(91). En outre, ces composés porteurs classiquement et naturellement de deux benzènes, ont plusieurs analogues hétérocycliques essentiellement synthétiques, résultant du remplacement de l'un des cycles benzène par un hétérocycle pouvant être à cinq ou six chaînons, pouvant remplacer le cycle provenant de la cétone(92) ou de l'aldéhyde(93).

Les chalcones ont fait l'objet d'études approfondies et de nombreuses revues de littérature ont été publiées(82) (94).

II.2. Définition : Structure et généralité :

Le nom «chalcones», dérivant du mot Grec « **chalcos**» (= bronze)(95) , a été attribué pour la première fois par *Kostanecki* et *Tambor* pour désigner la classe des composés cétones α,β insaturées à structure trans-1,3-diaryl-2-propen-1-one. Elles sont également connues sous le nom benzalacétophénone ou benzylidène acétophénone(92) .

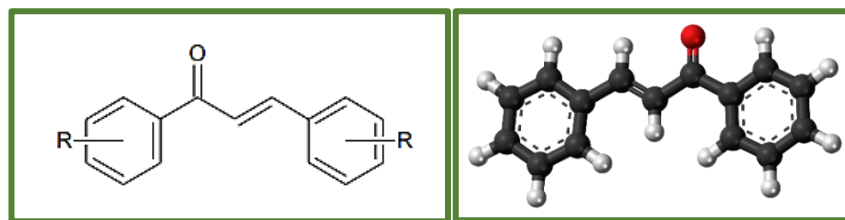


Figure 41: Structure générale des chalcones.

1. **Formule moléculaire brute** : C₁₅H₁₂O
2. **Nom IUPAC** : 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one
3. **Autres noms** : Benzylidènacétophénone, phénylstyrylcétone ...
4. **Masse molaire** : 208,2552 g/mol
5. **T d'ébullition** : 346,5 °C
6. **T de fusion** : 57,5 °C
7. **Aspect** : prismes jaune pâle
8. **Solubilité**: Eau: Insoluble, Éther : soluble, Chloroforme : soluble, Éthanol : Peu soluble

Chimiquement, Les chalcones sont des flavonoïdes à chaîne ouverte(96), elles sont des énones aromatiques constituées d'une molécule de prop-2-ènal ou acroléine liée à chaque extrémité à un groupe phényle, qui peuvent exister sous forme de deux stéréo-isomères Cis Z et Trans E en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale, les stéréo-isomères E sont les plus abondants (97).

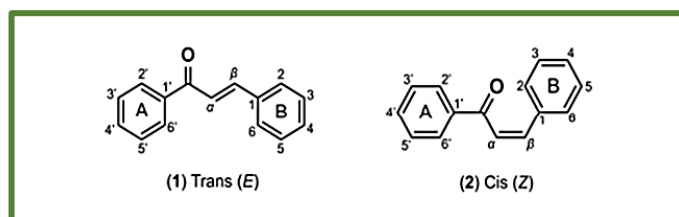


Figure 42: Structure numérotée des stéréo-isomères E et Z des chalcones

Les chalcones sont présentes naturellement dans les fruits et légumes, et jouent un rôle clé comme des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes(98).La plupart des cycles aromatiques des chalcones naturels sont hydroxylés.

La présence du groupement céto-éthylénique (une double liaison conjuguée : -CO-CH = CH-), chromophore, leur confère une couleur dérivée du jaune (comme le nom

l'indique) qui dépend de la présence d'autres groupements auxochromes. Les chalcones, les dihydrochalcones et les aurones sont des composés pigmentés dont la couleur passe du jaune à l'orange chez certaines espèces des taxons *Coreopsis* et *Asteraceae*. Ces composés sont présents non seulement dans les fleurs mais aussi dans de nombreux tissus différents des plantes.

En outre, la structure de la chalcone est également modifiée en remplaçant un des deux cycles par d'autres éléments tels que des fragments dérivés de l'ionone(99) ou des hétérocycles aromatiques comme la pyridine(100) ou le thiophène(101).

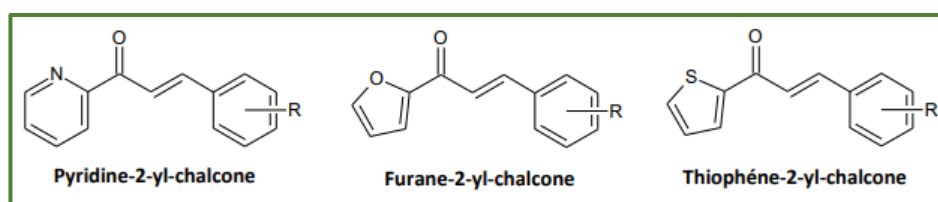


Figure 43: Chalcones à structure modifiée par des hétérocycles

Les chalcones sont uniques au sein de la famille des flavonoïdes. Dépourvus du cycle C central, les deux cycles A et B sont reliés par une chaîne tri carbonée cétonique α, β insaturée,

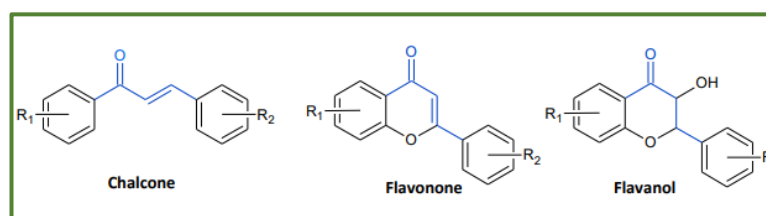


Figure 44: Différence structurale entre : chalcone, flavonone et flavanol.

Ces composés sont rarement substitués sur le cycle B. les positions 2',4' et 6' du cycle peuvent être hydroxylées ou méthoxylées(102).

Une réaction stéréospécifique catalysée par l'enzyme chalcone isomérase dans les plantes permet de transformer les chalcones en flavanones. En raison de la relation biogénétique et structurale étroite entre les chalcones et les flavanones, ces composés se retrouvent généralement ensemble dans les produits naturels. Les chalcones sont appelées des "flavonoïdes mineurs", mais l'utilisation de ce terme ne semble pas appropriée vue la multiplication de nouvelles espèces de flavonoïdes(103).

Ces composés naturels ou synthétiques sont très importants en chimie comme précurseurs, en tant qu'intermédiaires réactionnels, en électrochimie(104), et pour leurs

propriétés optiques et thermiques(105). Le potentiel thérapeutique des composés à base de chalcone est soutenu par leur facilité de préparation, leur sécurité et leur abondance naturelle(99).

En plus de leurs nombreuses activités biologiques, les chalcones présentent beaucoup des applications dans la chimie organique pour la synthèse de nombreux hétérocycles intéressants (106)et elles peuvent être utilisées comme intermédiaires dans la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques(107).Comme ces composés ont une telle utilité synthétique et pharmacologique, les chalcones ont attiré les chimistes à développer un grand nombre de méthodes de leurs synthèse.

L'une des chalcones mises sur le marché est la *métochalcone* (1-(2,4-Diméthoxyphényl) -3-(4-méthoxyphényl) -2-propén-1-one)(107).

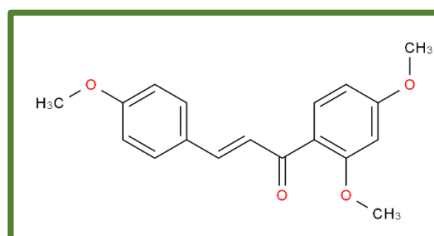


Figure 45: Structure de la métochalcone

Une autre chalcone, un médicament cholérétique et anti-ulcéreux :la *sofalcone*, (acide 2-[5- [(3-méthyl-2-buten-1-yl) oxy] -2-[3-[4- [(3-méthyl-2-buten-1-yl) oxy] phényl] -1-oxo-2-propén-1-yl] phénoxy] acétique)(108)

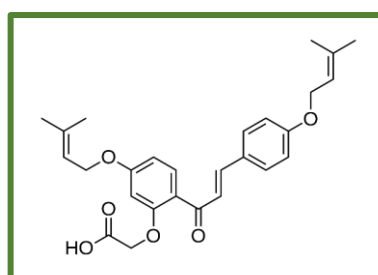


Figure 46: Structure du sofalcone

II.3. Présentation dans la nature :

Les chalcones ont une grande utilité en pharmacie, en agrochimie, dans le domaine des saveurs, des parfums, des couleurs, des pesticides biologiques et des additifs alimentaires(109).

Durant ces dernières années, une attention croissante a été consacrée aux chalcones en raison de leurs bioactivités intéressantes. En effet, Les chalcones sont considérées parmi les métabolites secondaires les plus ubiquitaires du règne végétal(110), elles sont particulièrement abondants dans les fruits (par exemple, les agrumes, les pommes), les légumes (par exemple, les tomates, les échalotes, les germes de haricots, les pommes de terre) et diverses plantes et épices (par exemple, la réglisse)(111).

De ce fait , certaines espèces à chalcones sont connues pour leurs vertus médicinales telle la réglisse et l'ashitaba et ils étaient utilisés depuis des siècles en phytothérapie traditionnelle(112).. et d'autres sont très répandues dans le monde et consommées souvent telles les tomates et les agrumes(113).

La majorité de la teneur en chalcones des agrumes et de diverses plantes est médiée par la formation de 4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone (également connue sous le nom de naringénine chalcone) par la chalcone synthase(114).

La naringénine chalcone joue également un rôle essentiel dans la voie de biosynthèse des flavonoïdes et contribue de manière significative à la quantité totale de flavonoïdes végétaux(115).

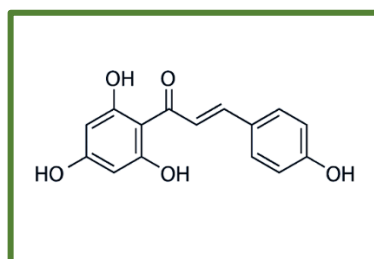


Figure 47: Structure de la Naringénine chalcone

II.4. Biosynthèse des Chalcones(116-118) :

La chalcone est naturellement synthétisée par un grand nombre de plantes suivant la voie métabolique des phénylpropanoïdes. La phénylalanine est d'abord transformée en acide cinnamique, lui-même transformé en acide paracoumarique qui forme alors un thioester avec le coenzyme A, le 4-coumaroyl-CoA(119). Ce dernier réagit alors avec 3 molécules de malonyl coenzyme A qui finissent par se cycliser et former un second groupe phényle, formant ainsi le 4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone(120, 121).

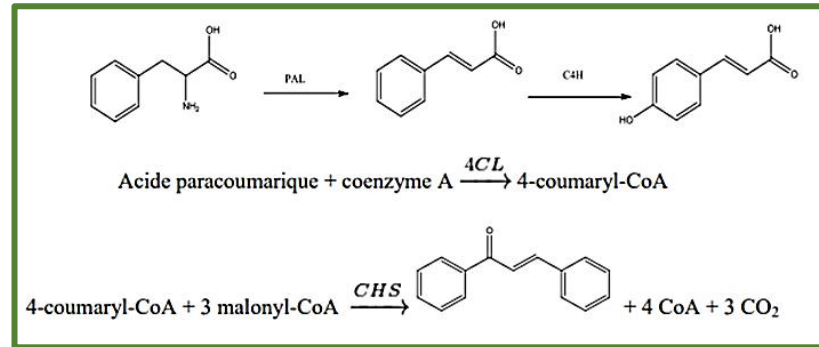


Figure 48: Schéma générale de la biosynthèse des chalcones.

Plusieurs rapports sur la biosynthèse des chalcones ont été publiés, celle décrite par Andersen et Markham (2006) est l'approche la plus fiable.

Tous les chalcones ont dérivé de deux composés, malonyl de base CoA qui est synthétisé du glycolyses acétyl-CoA intermédiaire et bioxyde du carbone, et l'ester CoA d'un acide de l'hydrocinnamic. Le cycle A (généralement de type phloroglucinol (unité C6)) est formé par la tête, pour filer de la condensation des trois unités de l'acétate par le chemin du polypeptide qui mène à la formation du carbone C15 intermédiaire. Le cycle aromatique B et son adjacent 3-cabone de la chaîne latérale dérivée de L-phénylalanine (C9t) synthétisé par la voie du shikimate.

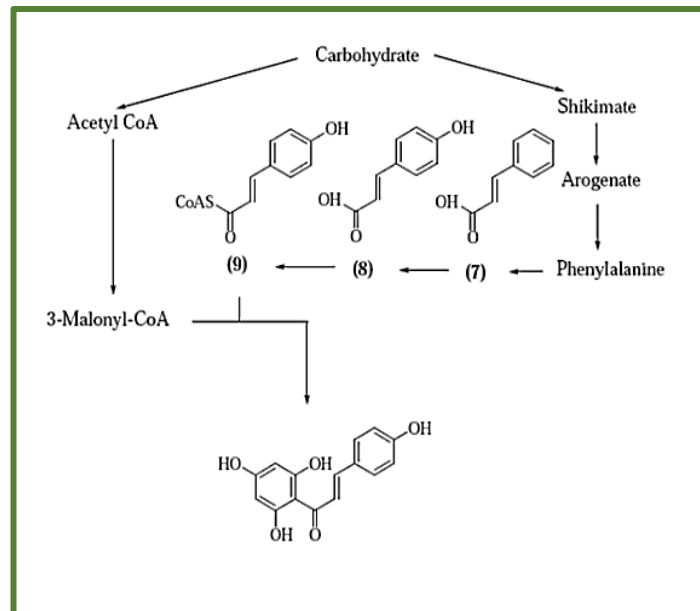


Figure 49 : Biosynthèse des chalcones décrite par Andersen et Markham

En résumé, la biosynthèse des chalcones se fait principalement par condensation de 4-coumaroyl-CoA et trois molécules d'ester CoA de malonyle (122) en présence d'une enzyme appelée la chalcone synthase (CHS)(123).

La 2-hydroxychalcone est la principale synthon dans la synthèse de divers flavonoïdes et autres composés associés avec eux qui sont dérivés par action stéréospécifique intermédiaire de ce chalcone, par réarrangement oxydatif et autres.

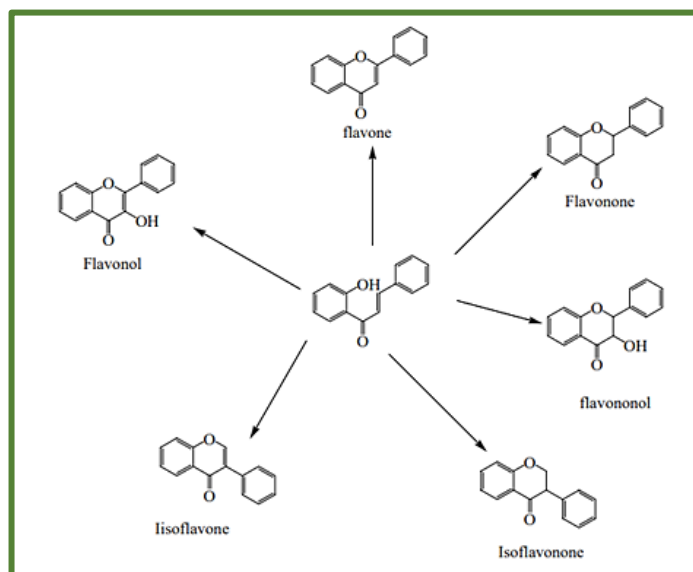


Figure 50: Conversion de 2-hydroxychalcone aux différents flavonoïdes.

Lors de la recherche de la chalcone classique (classique = de structure basique) dans les bases de données chimiques bien connues, plus de 92 000 chalcones peuvent être trouvées dans *SciFinder* et plus de 1000 d'entre elles ont des données biologiques rapportées dans *PubChem*. Par conséquent, le nombre de chalcones naturelles peut finalement ne pas être dénombrable avec certitude. Les chalcones classiques représentatives, les bichalcones, les dihydrochalcones, les chalcones mimiques et les chalcones fusionnées isolées de sources naturelles.(124)

II.5. Synthèse chimique des chalcones (125) :

Les chalcones ont une chimie simple qui permet une variété de substitutions avec une synthèse simple. Divers procédés et schémas sont actuellement disponibles pour synthétiser des dérivés de chalcone. Dans chacune de ces méthodes, la partie la plus importante est la condensation de deux systèmes aromatiques (avec des groupes nucléophiles et électrophiles) pour obtenir l'échafaudage de chalcone.

De nos jours, bien que d'autres méthodes et d'autres alternatives soient explorées, le schéma général de la réaction de synthèse des chalcones consiste à appliquer la réaction de condensation aldolique des benzaldéhydes avec des acétophénones substituées en utilisant une base forte comme catalyseur(126, 127).

D'une part, cette réaction du benzaldéhyde avec les acétophénones substituées sert de modèle dans le cadre de la chimie verte, et d'autre part, il a également été démontré qu'elle se produit sans solvant, c'est-à-dire sous forme réactive de phase solide (126, 127).

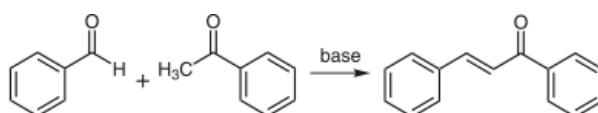


Figure 51: Schéma générale de la réaction de la synthèse des chalcones.

En 1880-1881 L. Claisen(128) et J. G. Schmidt(129) ont publié les rapports de leur recherche individuelle de condensation entre un aldéhyde et une cétone catalysée par une base , ce qui semble être le premier rapport de la préparation de chalcone publié. Schmidt utilisa pour la première fois en 1880 le furfural avec un aldéhyde aliphatique, schéma (1), puis Claisen l'améliora une année plus tard la réaction par l'utilisation des aldéhydes aromatiques, schéma (2). Donc la réaction prit le nom composé des deux chercheurs(130). Différentes variantes de la condensation de Claisen-Schmidt ont été développées en utilisant différents catalyseurs ou conditions de réaction.

II.5.1. Condensation de Claisen-Schmidt :

Dans cette réaction, les chalcones sont formées par condensation de dérivés de benzaldéhyde et d'acétophénone en présence de catalyseurs alcalins ou acides dans un solvant liquide à 50-100 °C pendant plusieurs heures(131). L'utilisation de réactions de Claisen-Schmidt exemptes d'azote réduit le temps de synthèse et permet d'obtenir de bonnes quantités de chalcones(132, 133).

La réaction de Claisen-Schmidt classique est généralement réalisée en phase liquide, mais certaines réactions peuvent avoir lieu en phase solide (traitement des dérivés de l'acétophénone principalement liés à la résine, avec des dérivés du benzaldéhyde)(134) ou en phase sans solvant (condensation en présence de triazabicyclodécène catalyseur)(135). En outre, l'utilisation des micro-ondes dans cette réaction en phase liquide et sans solvant réduit le temps de synthèse et permet d'obtenir de bonnes quantités de chalcones(132, 133).

Cette Aldolisation-élimination peut se faire dans des conditions acide ou basique, bien que le milieu basique soit le plus décrit dans la littérature(136, 137)

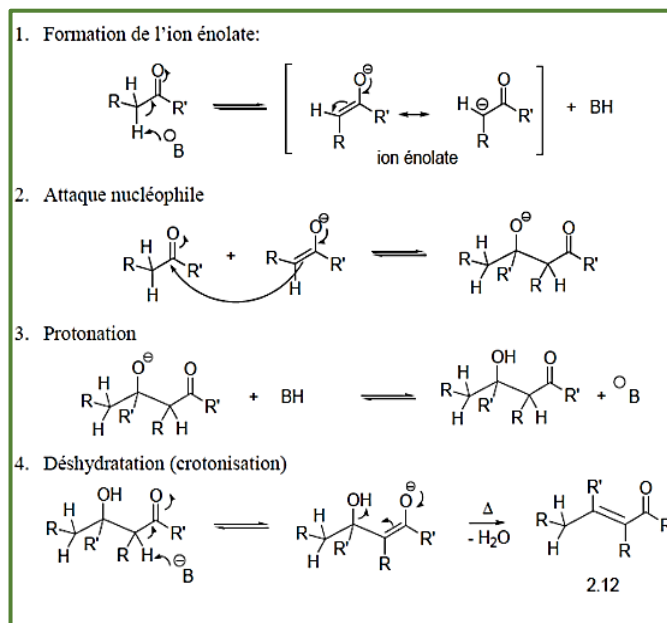


Figure 52: Mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt en milieux basique

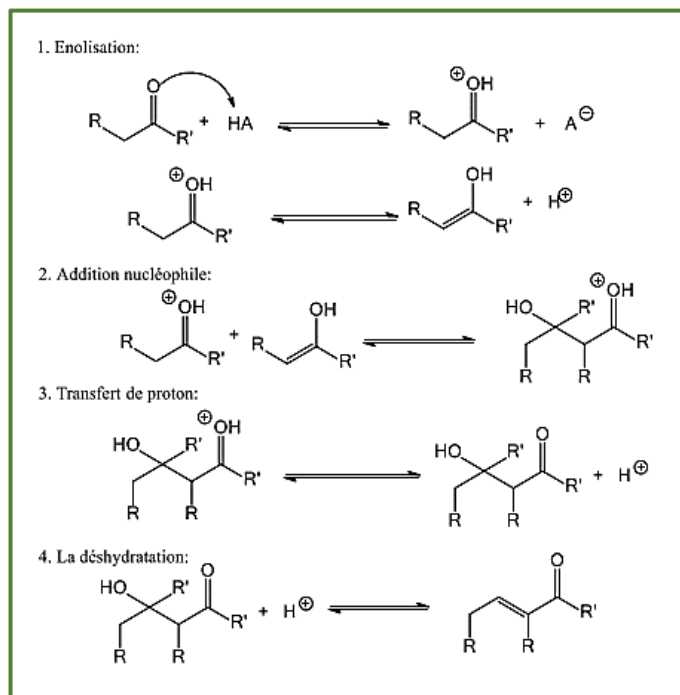


Figure 53: Mécanisme de la réaction de Claisen Schmidt en milieux acide.

II.5.2. Couplage de Heck :

La réaction, catalysée au palladium, se déroule entre un halogénure d'aryle et un styrène en présence de monoxyde de carbone.

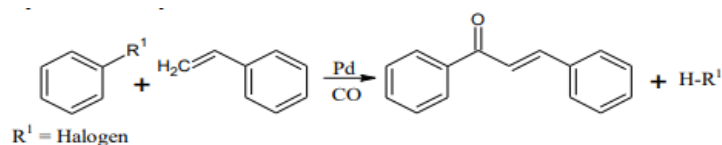


Figure 54: Couplage de Heck.

Cette réaction est particulièrement décrite dans les travaux de Wu et al. (138). Le catalyseur au palladium employé est le[(Cinnamyl)PdCl]₂ couplé à un ligand de type imidazolylphosphine. Dépendants des différents substituants présents sur les réactifs de départ, les rendements cités dans la littérature varient entre 41 et 90%

II.5.3. Couplage de Suzuki-Miyaura :

La synthèse de chalcones par le couplage Suzuki-Miyaura est notamment rapportée par Selepe et al(139). Le couplage est une réaction catalysée par le palladium, basée sur la réaction couplée entre un dérivé d'acide boronique et un dérivé chloré, en utilisant le toluène anhydre et le tétra kis (tri phényle phosphine), et en présence d'une base (le carbonate de césium).

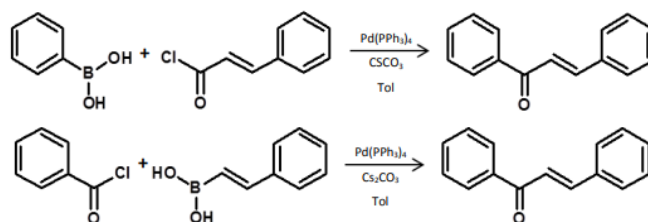


Figure 55: Exemple de deux voies de synthèse des chalcones par le cuplage de Suzuki.

Dans les travaux d'Eddarir et al(140), la première voie de synthèse illustrée à la figure 55, donne des rendements de 41 à 51 % selon les substituants présents sur les cycles aromatiques. La deuxième voie de synthèse permet d'améliorer significativement les rendements, allant de 68 à 93 % (141). Cette dernière est donc employée afin de synthétiser des chalcones méthoxylées d'origine naturelle.

II.5.4. Couplage de Sonogashira :

Les travaux de Schramm et al. rapportent la synthèse de chalcones via le couplage de Sonogashira. Cette réaction a lieu entre un halogénure d'aryle et un alcool propargylique (1-phénylprop-2-yn-1-ol). La réaction est activée par irradiations micro-ondes, en présence de triéthylamine et d'iodure de cuivre (I). le palladium est utilisé comme catalyseur (142).

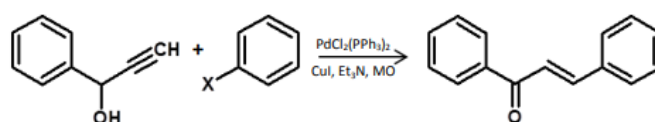


Figure 56: Exemple de la synthèse de chalcone par le couplage de Sonogashira.

L'activation s'effectue entre 15 et 30 minutes et les rendements varient entre 62 et 96% selon les substituants présents sur le cycle B.

II.5.5. Réaction de Friedel et Crafts :

Les chalcones peuvent aussi être synthétisées grâce à l'acylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de Friedel et Crafts (143, 144). D'une manière générale, la réaction passe entre le phénol et le chlorure de cinnamoyle. Dans le cas d'une réaction sur le phénol, l'acylation se fait en position ortho ou para suite à l'effet mésomère donneur de l'hydroxyle entraînant donc la formation de deux chalcones différentes. Néanmoins, la présence d'autres substituants sur le dérivé phénolique influence le site d'acylation.(145)

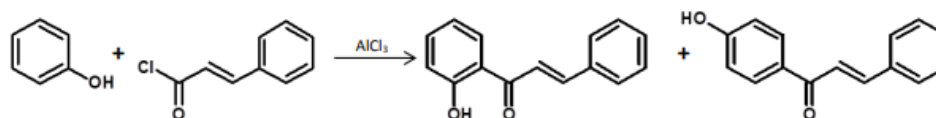


Figure 57: Exemple de la synthèse des chalcones par la réaction de Friedel et Crafts.

II.5.6. Réaction de Knoevenagel :

Dans cette réaction très générale, l'utilisation d'un composé à méthylène activé et un aldéhyde (ou une cétone) en présence d'une base est nécessaire(146). En plus, L'absence d'hydrogène sur le carbone en α du carbonyle d'aldéhyde favorise cette réaction et permet d'éviter l'énolisation concurrente. Cette réaction a une grande importance en synthèse organique car elle permet la formation d'une nouvelle double liaison carbone-carbone induisant ainsi de multiples possibilités de réactivité(147).Plusieurs cétones et aldéhydes aliphatiques et aromatiques ainsi qu'une variété de méthylènes activés sont employés, et la réaction se déroule suivant le mécanisme ci-après.

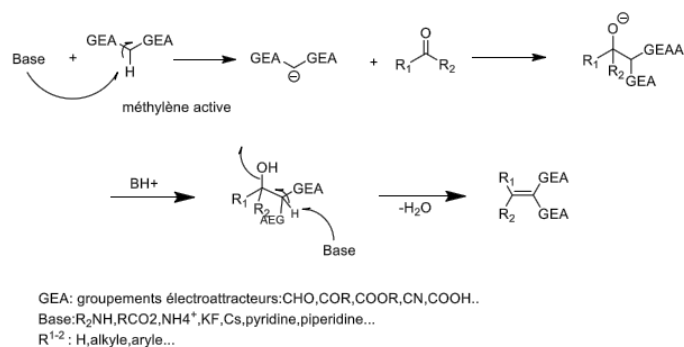


Figure 58: Mécanisme de la réaction de Knoevenagel.

II.5.7. Réaction de Wittig :

La réaction de Wittig est une réaction très intéressante en synthèse organique permettant l'introduction d'une liaison éthylénique en remplacement la fonction carbonyle, en mettant en jeu des ylures de phosphore dont l'action sur un aldéhyde ou une cétone(148). Cette réaction se déroule en trois étapes :

La réaction de Wittig-Horner permet l'obtention d'esters α - β insaturés par l'utilisation de l'acide acétique comme catalyseur(149) :

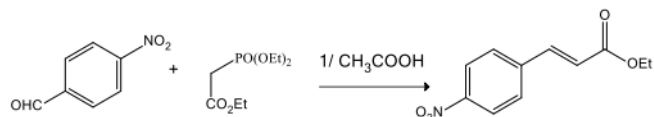


Figure 59: Réaction de Wittig.

II.5.8. Autres réactions :

II.5.8.1. Synthèse de Chalcone en utilisant des dérivés boriques(150) :

En 2007, Narendra et Reddy ont développé une nouvelle méthode, pour synthétiser plusieurs dérivés de chalcone en utilisant BF₃-Et₂O (150). Les avantages de cette méthode par rapport aux autres existantes sont : le rendement élevé et l'absence des réactions latérales.

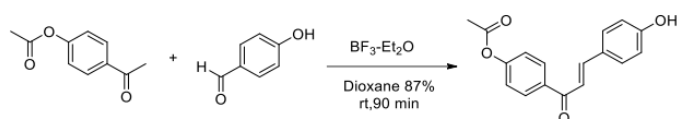


Figure 60: Synthèse de Chalcone en utilisant des dérivés boriques.

II.5.8.2. Synthèse des Chalcones par Irradiation de Micro-onde :

L'addition de 2'-hydroxyacétophénone sur benzaldéhyde en présence de K₂CO₃ anhydre a été soumise à l'irradiation de micro-onde pendant 3-5 minutes conduites à la formation de 2'-hydroxychalcones plus propre avec un bon rendement (80-90 %)(151).

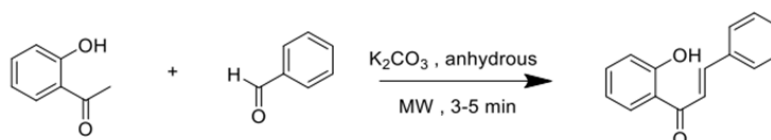


Figure 61: Synthèse des Chalcones par Irradiation de Micro-onde

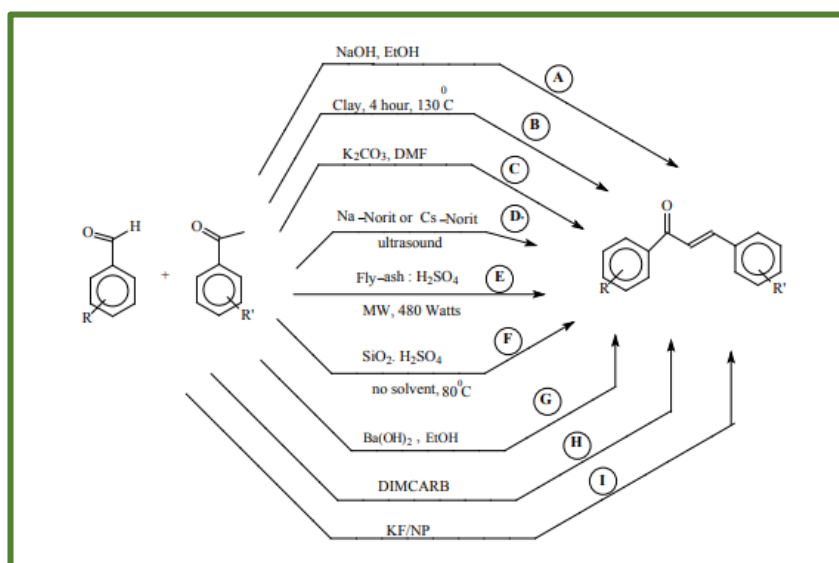


Figure 62: Les différents catalyseurs utilisés pour la synthèse des chalcones(152)

MÉTHODE A : Synthèse des chalcones par la réaction d'un aldéhyde aromatique et d'une acétophénone en présence de NaOH dans EtOH.

MÉTHODE B : Synthèse de chalcones par réaction d'aldéhydes aromatiques et d'acétophénone avec des minéraux argileux.

MÉTHODE C : Synthèse de chalcones avec la réaction d'un aldéhyde et d'une acétophénone en présence de carbonate de potassium et de diméthyl formamide

MÉTHODE D : Synthèse de chalcones avec les aldéhydes aromatiques et les acétophénonnes par ultrasons

MÉTHODE E : Synthèse de la chalcone avec la réaction des aldéhydes aromatiques et des acétophénonnes en utilisant le réactif cendres volantes :H₂SO₄ (Un nouveau catalyseur polyvalent Fly-ash :H₂ SO₄ est utilisé pour la synthèse de chalcone via la condensation Crossed-Aldol dans cette méthode. Le rendement de la réaction est supérieur à 96%(153).)

MÉTHODE F : Synthèse des chalcones par réaction des aldéhydes aromatiques et des acétophénonnes avec de la silice et de l'acide sulfurique.

MÉTHODE G : Synthèse des chalcones par réaction d'aldéhydes aromatiques et d'acétophénonnes avec du Ba (OH).

MÉTHODE H : Synthèse des chalcones par la réaction des aldéhydes aromatiques et des acétophénonnes avec le diméthylammonium diméthylcarbamate.(le temps varie de 2-32 heures et les rendements changent entre 60-80%(154))

MÉTHODE I : Synthèse de chalcones par réaction d'aldéhydes aromatiques et d'acétophénonnes à l'aide de KF/NP comme catalyseur.(Un rendement élevé (88 % ou plus) est obtenu à la suite de la réaction qui se poursuit pendant 1 à 4 heures à 180°C(155)).

II.6. Transformations chimiques des chalcones :

Sur la base de ce principe de synthèse, de nombreuses modifications ont été apportées à l'échafaudage de chalcone, doté d'autres fonctions et d'autres groupements, dans le but d'étudier leurs activités biologiques et d'apporter une nouvelle variété structurale dans la bibliothèque chimique. En effet, diverses études ont été menées pour utiliser des dérivés d'acétophénone et les condenser avec d'autres molécules aromatiques à fonctionnalité aldéhyde. En généralisant, toutes les condensations entre aldéhydes et méthyl cétone aromatique ou des hétéroromantiques conduisent à des composés pouvant être appelés chalcones.

II.7. Intérêt des chalcones en tant qu'intermédiaires de synthèse :

En plus de leur grande activité biologique connue, les chalcones sont considérées comme intermédiaires importants dans les synthèses des composés organiques thérapeutiquement actifs :

1. Synthèse des flavonoïdes,
2. Synthèses des alcools (réduction de fonction (C=O)),

3. Synthèse des composés hétérocycliques : Les composés α , β insaturés sont également très utiles pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons par une réaction de cycloaddition 1,3- dipolaire qui consiste en une addition de dipôle-1,3 à des systèmes insaturés(156).

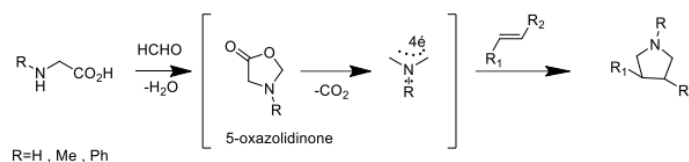


Figure 63: Cyclo addition 1,3- dipolaire

D'autres voies de synthèse d'hétérocycles qui utilisent les chalcones comme intermédiaires-clés sont également décrites, par exemple : les époxydes, les paraboles, les pyrazolines, les pyrroles, les aziridines, les oxiranes, les isoxazoles, les pyrimidines. Ces dérivés sont obtenus en une seule étape et avec des bons rendements(157, 158).

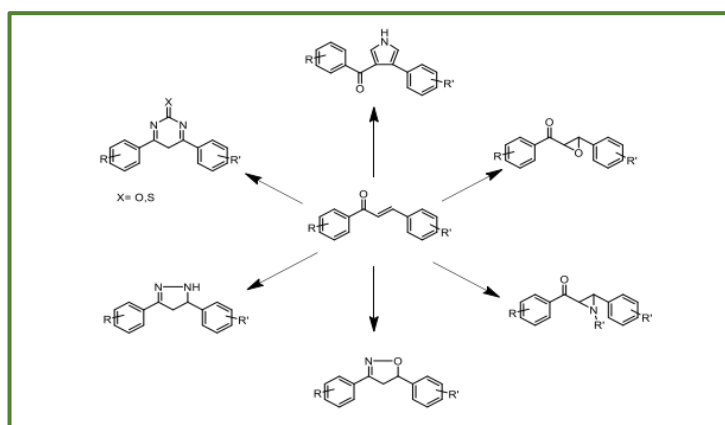


Figure 64: Exemples des hétérocycles synthétisés à partir des chalcones.

II.8. Intérêts biologiques des chalcones :

Les chalcones sont donc très largement décrites dans la littérature et montrent des potentiels pharmacologiques multiples. Elles représentent un groupe essentiel de produits naturels et synthétiques et certains d'entre eux possèdent une large gamme d'activité pharmacologique telle qu'antimicrobienne(159), antitumorale, anticancéreuse, ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein (160), anti-inflammatoire(161), antioxydant(162), antipaludéen(163)et antileishmanien(164)..etc.

Il faut noter aussi que les nouvelles chalcones synthétisées possèdent aussi une activité antibactérienne très intéressante vis-à-vis des espèces pathogènes suivantes(165): *B.subtillis*, *E.coli*, *X.citri*, *E.carotovora*, *S.aureus*, *P.aeruginasa*, *S.typphy*, *A.niger*, *anti-T.cruzi*(166) et d'espèces de levure comme *la C.albicans*(167).

Plusieurs recherches étaient intéressées au pouvoir antibactérien des chalcones naturelles(168). Il paraît que cette activité est attribuée à la capacité de la cétone α , β -insaturée de ces composés à réagir avec des nucléophiles cellulaires (ex : groupements thiol accessibles des protéines)(169).

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS
ET
METHODES

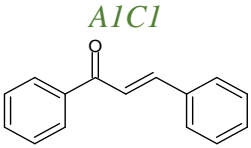
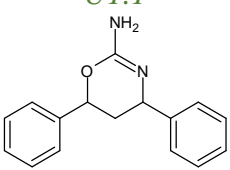
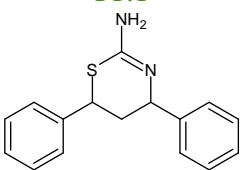
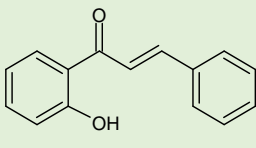
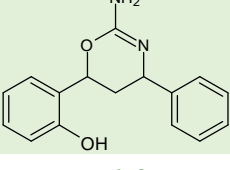
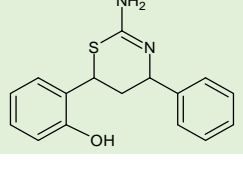
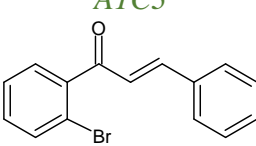
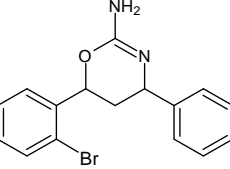
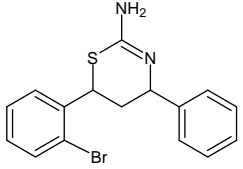
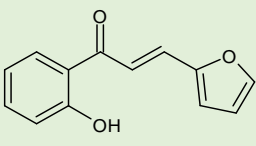
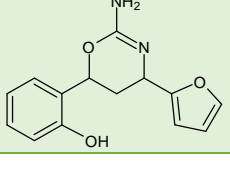
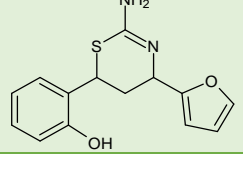
Introduction :

Ce travail se compose de deux parties, la première est celle de synthèse et d'identification était réalisée au sein du laboratoire de chimie thérapeutique au niveau de département de pharmacie. La deuxième partie qui concerne l'activité antibactérienne des composés synthétisés avait lieu dans le laboratoire de microbiologie du CHU Tlemcen.

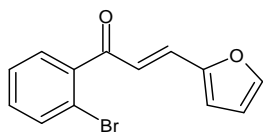
L'objectif de ce travail est l'obtention de nouvelles molécules hétérocycliques, dont les chalcones sont des produits des synthèse intermédiaires.

10 chalcones substituées sont synthétisées au départ, sur lesquelles des condensations avec l'urée et la thiourée sont faites donnant 8 composés de condensation dont 5 produits parmi eux sont des hétérocycles soufrés. L'ensemble des molécules synthétisées fait l'objet d'identification et d'une évaluation des propriétés antibactériennes sur 3 souches de référence.

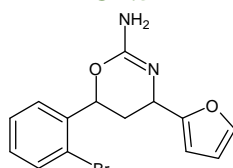
Tableau I : Chalcones (AnCm) et hétérocycles (Un.m /Tn.m) à synthétiser avec ses Structures présumés

<i>Chalcone</i>	<i>Condensation</i>	
	<i>Urée</i>	<i>Thiourée</i>
<i>A1C1</i> 	<i>U1.1</i> 	<i>T1.1</i> 
<i>A1C2</i> 	<i>U1.2</i> 	<i>T1.2</i> 
<i>A1C3</i> 	<i>U1.3</i> 	<i>T1.3</i> 
<i>A2C2</i> 	<i>U2.2</i> 	<i>T2.2</i> 

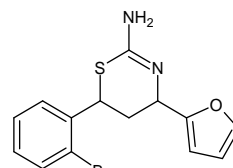
A2C3



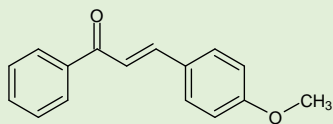
U2.3



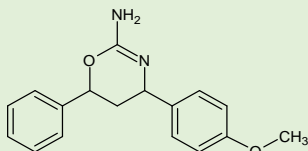
T2.3



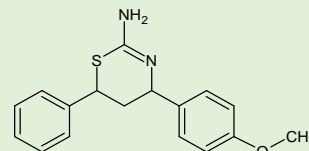
A3C1



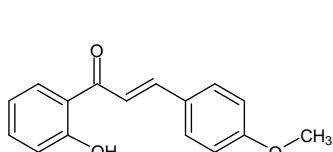
U3.1



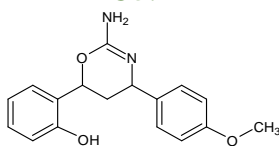
T3.1



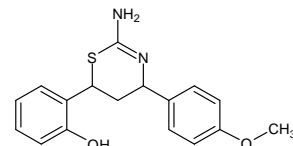
A3C2



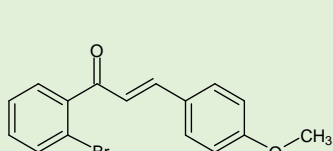
U3.2



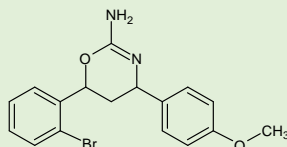
T3.2



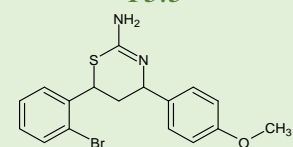
A3C3



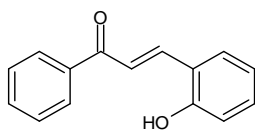
U3.3



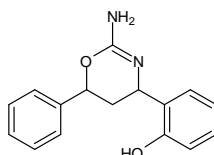
T3.3



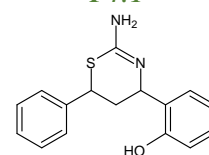
A4C1



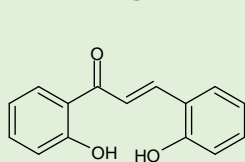
U4.1



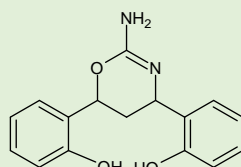
T4.1



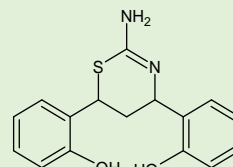
A4C2



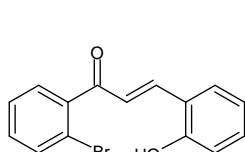
U4.2



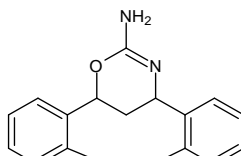
T4.2



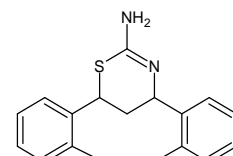
A3C3



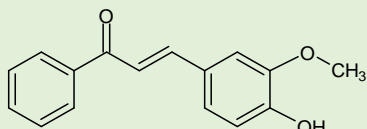
U3.3



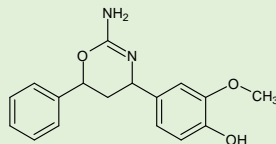
T3.3



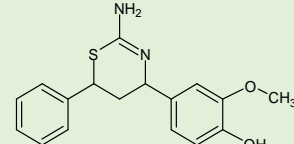
A5C1



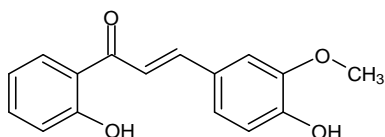
U5.1



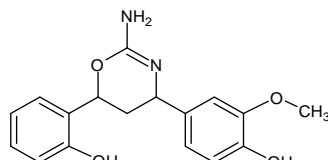
T5.1



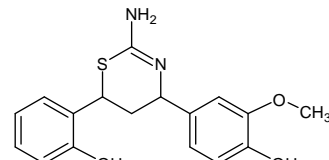
A5C2



U5.2



T5.2



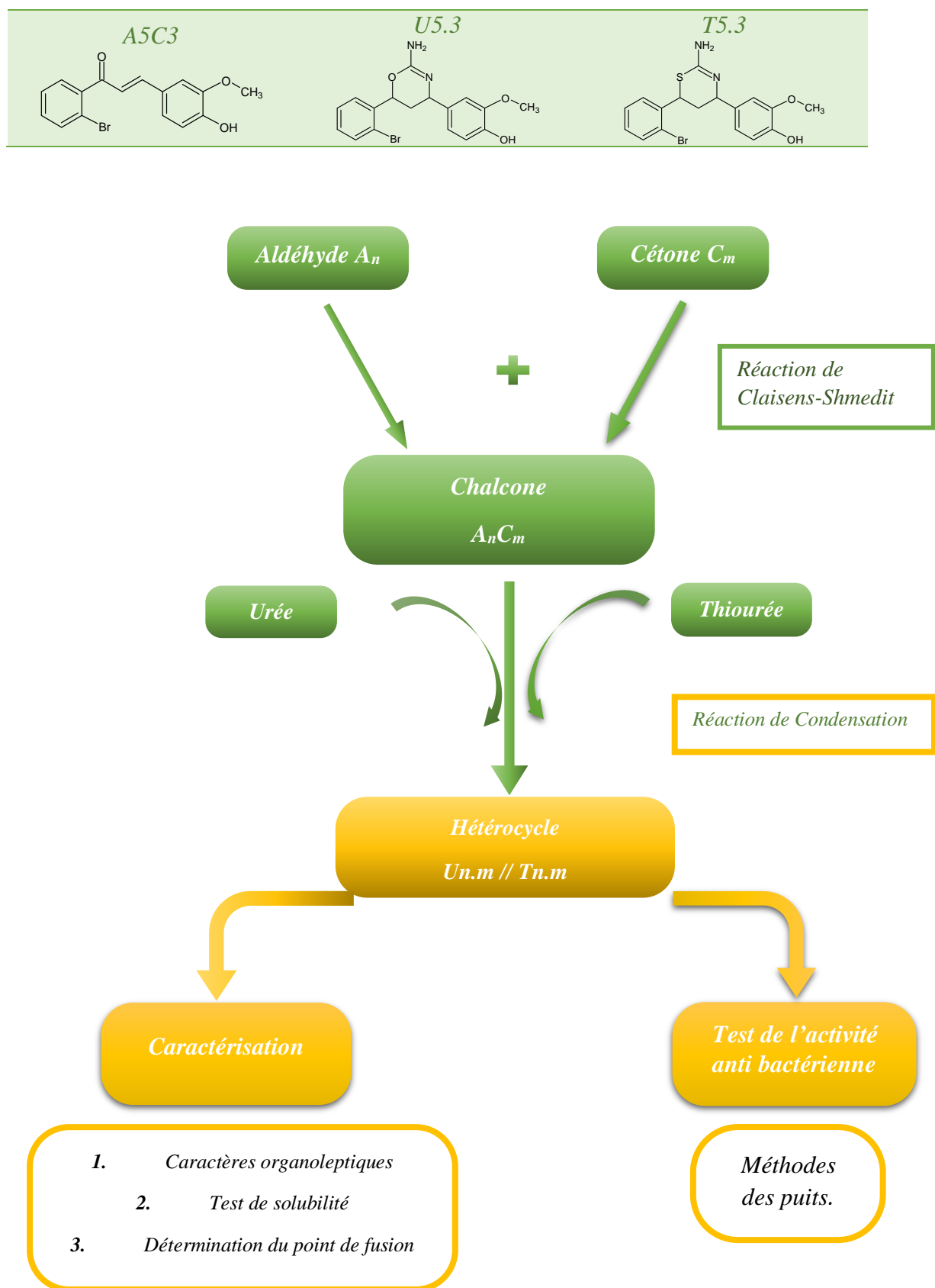


Figure 65: Plan récapitulatif de la partie pratique

1.Synthèse :

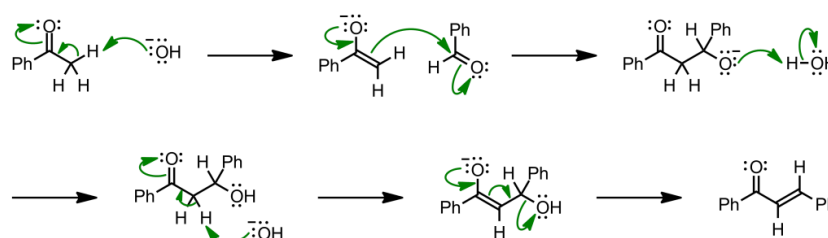
1.1. Préparation des chalcones :

En suivant la réaction de Claisen-Schmidt, également connue sous le nom de réaction d'aldol croisé,

1.1.2. Principe :

La réaction de condensation se fait entre des aldéhydes et des molécules de carbonyle produisant des composés -hydroxycarbonyles. Ces derniers peuvent ensuite être déshydratés pour produire des composés -alkylidènes ou -arylidènes

Mécanisme réactionnel :



1.1.3. Réactifs :

Tableau II: Les aldéhydes et cétones aromatiques utilisés dans la synthèse des chalcones.

Réactif	Code	Formule brute	Masse molaire	Masse volumique
Benzaldéhyde	A1	C ₇ H ₆ O	106,1 g/mol	1,046 g/cm ³
Furfural	A2	C ₅ H ₄ O ₂	96,084 1 g/mol	1,159 4 g/cm ³
Anisaldéhyde	A3	CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	136.15 g/mol	1.12 g/cm ³
Salicylaldéhyde	A4	C ₇ H ₆ O ₂	122.12 g/mol	1.17 g/cm ³
Vanilline	A5	C ₈ H ₈ O ₃	152.15 g/mol	1.06 g/cm ³
Acétophénone	C1	C ₈ H ₈ O	120,148 g/mol	1,03 g/cm ³
2'-hydroxyacétophénone	C2	C ₈ H ₈ O ₂	136.15 g/mol	1.1310g/cm ³
2'-bromoacétophénone	C3	C ₈ H ₇ BrO	199.04 g/mol	1.476 g/cm ³

Tableau III: Les réactifs communs des réactions.

	Hydroxyde de sodium	Ethanol
Formule brute	NaOH	C ₂ H ₅ OH
Masse molaire	40 g/mol	46.07 g/mol

1.1.4. Matériels :

○ **Synthèse :**

- Ballon de 500 mL,
- Réfrigérant véreux,
- Cristalliseur,
- Plaque agitatrice, barreau magnétique,
- Pipettes de 10 mL,
- Éprouvettes de 50 mL,
- Béchers de 1000 mL.
- Baguette de verre

○ **Filtration :**

- Pompe à vide,
- Fiole à vide,
- Entonnoir Buchner,
- Papier filtre

○ **Recristallisation :**

- Becher de 500 mL,
- Plaque chauffante agitatrice, barreau magnétique.
- Baguette de verre

1.1.5. Méthodes :

Protocole A :

Dans un ballon de 500 mL, on met 125 ml d'éthanol et 125 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10%, en mélangeant. On ajoute l'aldéhyde aromatique (0.05 mol) et la cétone aromatique (0.05 mol), L'agitation est maintenue pendant 3 heures.

Au mélange réactionnel obtenu, 167 mL d'eau distillée froide est versée en maintenant l'agitation pendant 30 minutes. Des cubes de glaces sont ajoutés, le volume total est complété jusqu'à 660 mL. Le mélange est gardé dans le réfrigérateur pendant une nuit. Le précipité formé est filtré sous vide, lavé 2 fois à l'eau froide puis recristallisé dans l'éthanol.

N.B. :

- L'agitation est maintenue dans un bain d'eau froide (entre 20 et 25°C).
- Un réfrigérant vireux est adapté au ballon afin de minimiser le dégagement des vapeurs.

Protocole B :

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'une agitation, surmonté d'un réfrigérant à reflux, on dissout 3 g d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau et 15 ml d'éthanol avec précaution. Ensuite, on ajoute 0,05 mol de l'acétone en une seule fois, puis l'aldéhyde (0,05 mol) est ajouté goutte à goutte (l'addition pendant 15min). L'agitation est maintenue pendant une heure.

On refroidit le mélange réactionnel dans un bain de glace, tout en agitant. La Chalcone précipite (les parois sont grattées avec une baguette de verre si le produit reste huileux). On attend minimum une demi-heure afin d'obtenir le maximum de produit. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau glacée, puis avec 10 ml d'éthanol glacé. Laisser sécher à l'air. La Chalcone est recristallisée dans l'éthanol.



Figure 66: Montage employé dans la synthèse des chalcones.



Figure 67: Montage de filtration.



Figure 68: Montage de recristallisation.

Tableau IV: Code des chalcones synthétisées avec succès.

	C1	C2	C3
A1	A1C1	-	-
A2	-	A2C2	-
A3	A3C1	-	A3C3
A4	-	-	A4C3
A5	-	A5C2	A5C3

1.2. Préparation des produits de condensation :

1.2.1. Principe :

La condensation de l'urée / thiourée sur les chalcones est une addition à la fois (1,2) et (1,4), permettant par cyclisation et suite à plusieurs éliminations, la formation d'un hétérocycle. Plusieurs molécules sont proposées comme résultats, et donc plusieurs mécanismes sont possibles.

1.2.2. Réactifs :

	Formule chimique	Masse molaire
Urée	$\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$	60,06 g/mol
Thiourée	$\text{NH}_2\text{-CS-NH}_2$	76,12 g/mol

1.2.3. Matériels :

- Montage de synthèse :
 - Ballon de 100 mL,
 - Réfrigérant véreux,

- Cristalliseur,
- Plaque agitatrice, barreau magnétique,
- Éprouvettes de 10 mL et de 50 mL,
- Bêchers de 250 mL.
- **Montage de filtration :**
 - Pompe à vide,
 - Fiole à vide,
 - Entonnoir Buchner,
 - Papier filtre.
- **Recristallisation :**
 - Becher de 50 mL,
 - Plaque chauffante agitatrice,
 - Barreau magnétique.
 - Baguette en verre.

1.2.4. Méthodes :

Dans un ballon de 250 mL, on dissout la chalcone (0.005 mol/0.004 mol) et l'urée/thiourée (0.005 mol/0.004mol) dans 5 mL d'une solution alcoolique d'hydroxyde de sodium (5ml du NaOH/10 mL d'EtOH). L'agitation est maintenue et le mélange est gardé pendant une nuit. Le précipité formé est filtré sous vide, lavé à l'eau froide et recristallisé dans l'éthanol.

Tableau V: Les hétérocycles synthétisés avec succès.

	U	T
A1C1	/	T1.1
A2C2	U2.2	T2.2
A3C1	U3.1	T3.1
A3C3	/	/
A4C3	/	/
A5C2	U5.2	T5.2
A5C3	/	T5.3

1. Caractérisation :

1. Caractères organoleptiques :

La couleur et l'aspect de chacun des composés synthétisés sont déterminés à l'œil nu.

2. Test de solubilité :

La solubilité des composés synthétisés est testée dans l'eau (froide et chaude), le méthanol, l'éthanol et l'acétone, et le DMSO.

3. Déterminer le point de fusion :

La mesure des points de fusion des composés en étude est réalisée utilisant le banc Koffler.

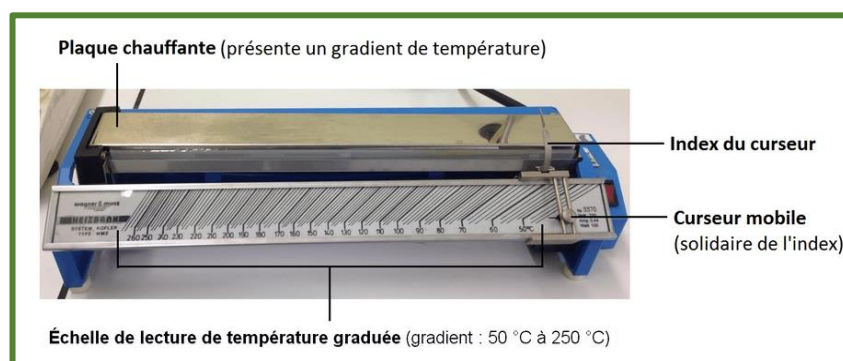


Figure 69: Banc de KOFFLER

1. Principe :

Le point de fusion est une constante physique caractérisant un composé solide, il s'agit de la température à partir du laquelle un composé passe de l'état solide à l'état liquide. Le banc KOFFLER est un appareil servant de détermination sous graduant de température croissante des points de fusion des composés solides.

2. Démarche :

Avant de réaliser la manipulation, l'appareil doit être allumé bien avant (au moins 30 min avant). Une fois la petite lampe commence à clignoter, le banc soit près.

- Si le but est la vérification de la pureté d'un composé déjà connu, la poudre serait déposée proche de son point de fusion puis étalée par le curseur.

- Si le composé est inconnu, la poudre est étalée sur l'ensemble de la plaque. Le calibrage utilisant une gamme de produits à températures de fusion connues (étalons) permet de bien placer l'index mobile.

Suite à la manipulation, un nettoyage par l'éthanol ou l'acétone est préconisé pour éliminer le composé analysé dans le but d'éviter tout risque de contamination, soit la cause des fluctuations des températures voire source de faux résultats.

3. Evaluation de l'activité antibactérienne :

- **Principe :**

L'ensemble des molécules synthétisés est 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.
- Des suspensions bactériennes des trois souches à tester sont préparées dans l'eau physiologique à partir de cultures fraîchement régénérées à une densité de 0.5 MF.
- Chaque suspension est utilisée pour ensemercer deux boites de Pétri contenant la gélose Muller-Hinton par écouvillonnage en stries sérés.
- Les puits sont dressés à l'aide d'une pipette Pasteur renversée afin de permettre un maximum de standardisation de leur taille.
- Le code du produit à tester dans chaque puit est noté dans le verseau de la boite correspondante avec bien-sûr le nom de la bactérie testée.
- Dans chaque puit, 50 µL du composé correspondant sont déposés. Les boites sont incubées pendant 18-24 heures à 37°C. N.B. : Les tests sont réalisés en duplicat

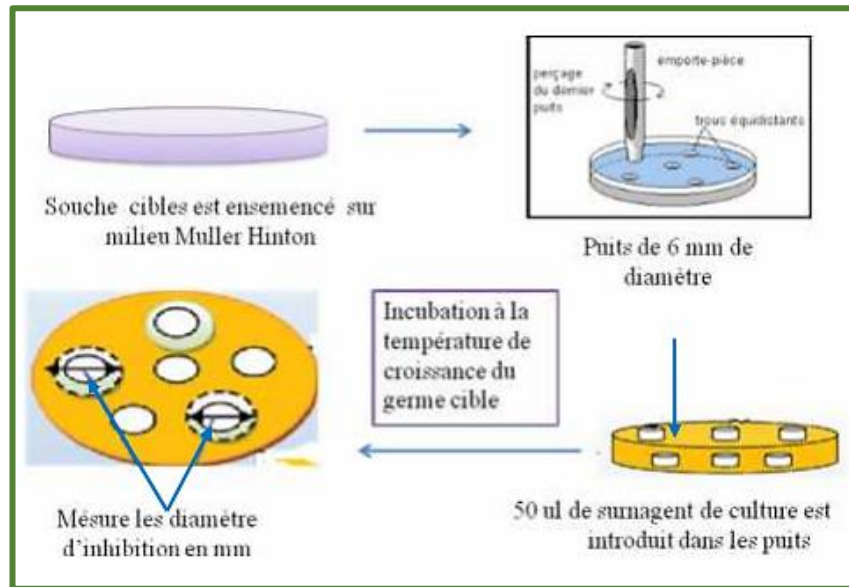


Figure 70: Etapes du test de l'activité antibactérienne.

RESULTATS

1. Préparation et identification des chalcones :

1.1. Déroulement et suivi du protocole de synthèse :

Le protocole proposé (Partie : matériels et méthodes) a été respecté en suivant les deux méthodes citées, avec une modification concernant Le relargage : lorsqu'aucun précipité n'apparaît suite à l'addition de l'eau froide.

La synthèse des six composés A1C1, A2C2, A3C1, A4C3, A5C2 et A5C3 a été réussie. Néanmoins, lors de la filtration des autres composés, il a été noté la formation de filtrat d'aspect huileux de couleur plus foncé que les produits de départ.

1.2. Rendement :

Les rendements obtenus après recristallisation vont de 42% à 95%.

Tableau VI: Rendement de la synthèse des chalcones.

Réaction	Résultats	Code	m _t	m _p	R _p %
□→ 1	+	A1C1	10,41 g	9,98 g	95,84
□→ 2	+	A2C2	10,71 g	7,75 g	72,36
□→ 3	+	A3C1	11,91 g	9,19 g	77
□→ 4	+	A3C3	15,85 g	2,13 g	13
□→ 5	+	A4C1	15,25 g	10,46 g	68
□→ 6	+	A5C2	1,08 g	1,026 g	95
□→ 7	+	A5C3	0,6 g	0,28 g	42

1.3. Caractérisation :

1.3.1. Caractères organoleptiques :

L'odeur de l'amande amère caractéristique du benzaldéhyde et l'acétophénone (substitués ou pas) diminue par lavage à l'eau et par recristallisation. Ainsi l'odeur sucrée caractéristique de la vanilline.

Les composés à cétone substitués par le brome dont l'odeur et la couleur sont caractéristique, présentent un aspect cristallin brillant des poudres avec une faible densité.

Les chalcones synthétisées présentent toutes des couleurs foncées allant du jaune au marron, allant jusqu'à des dérivés verdâtres. Suite à la recristallisation, les couleurs deviennent plus claires. La recristallisation a permis d'éliminer les impuretés.



Figure 71: Les produits avant la filtration

Tableau VII: Aspects des chalcones obtenues.

Chalcone	Aspect
<p>A1C1</p>	
<p>A2C2</p>	
<p>A3C1</p>	
<p>A3C3</p>	
<p>A4C3</p>	
<p>A5C2</p>	
<p>A5C3</p>	

1.3.2. Test de solubilité :

Les chalcones synthétisées sont très solubles dans les alcools et l'acétone.

Tableau VIII: Solubilités des chalcones synthétisées.

	<i>Eau froide</i>	<i>Eau chaude 65°C</i>	<i>Méthanol</i>	<i>Ethanol</i>	<i>Acétone</i>	<i>DMSO</i>
<i>A1C1</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
<i>A2C2</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
<i>A3C1</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
<i>A3C3</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
<i>A4C3</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
<i>A5C2</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>
<i>A5C3</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>



Figure 72: solubilité des chalcones dans l'Acétone.

1.3.3. Point de fusion :

Tableau IX: Points de fusion des chalcones synthétisées.

	<i>A1C1</i>	<i>A2C2</i>	<i>A3C1</i>	<i>A3C3</i>	<i>A4C3</i>	<i>A5C2</i>	<i>A5C3</i>
Point de fusion (°C)	63	120	62	126	142	>260	130

2. Préparation des produits de condensation :

2.1. Déroulement et suivi du protocole de synthèse :

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

- La prise d'essai : en fonction de la quantité de chalcone produite au départ.
- Ajout de quelques mL l'éthanol au milieu réactionnel au début à cause de sa solidification.
- Le relargage : lorsqu'aucun précipité n'apparaît suite à l'addition de l'eau froide.

2.2. Rendement :

Les rendements obtenus varient entre 51 et 95 %.

Tableau X: Rendements des réactions des condensations réussites.

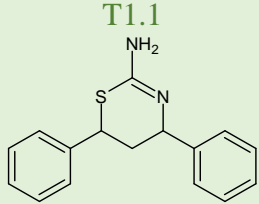
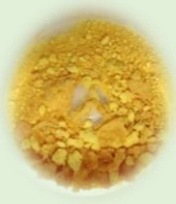
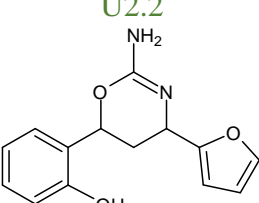

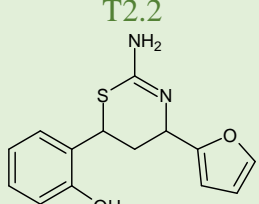
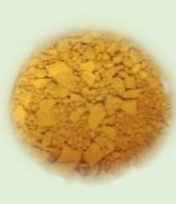
Condensation	Résultat	m _t	m _p	R _e %
T1.1	+	1,32 g	1,26 g	95 %
U2.2	+	1,044 g	0,59 g	58.76 %
T2.2	+	0,98 g	0,33 g	60 %
U3.1	+	1.6 g	0.99 g	62 %
T3.1	+	1.7 g	0.86 g	51 %
U5.2	+	1.2 g	0.95 g	79 %
T5.2	+	1.27 g	0.85 g	67 %
T5.3	+	0.76 g	0.4 g	63 %

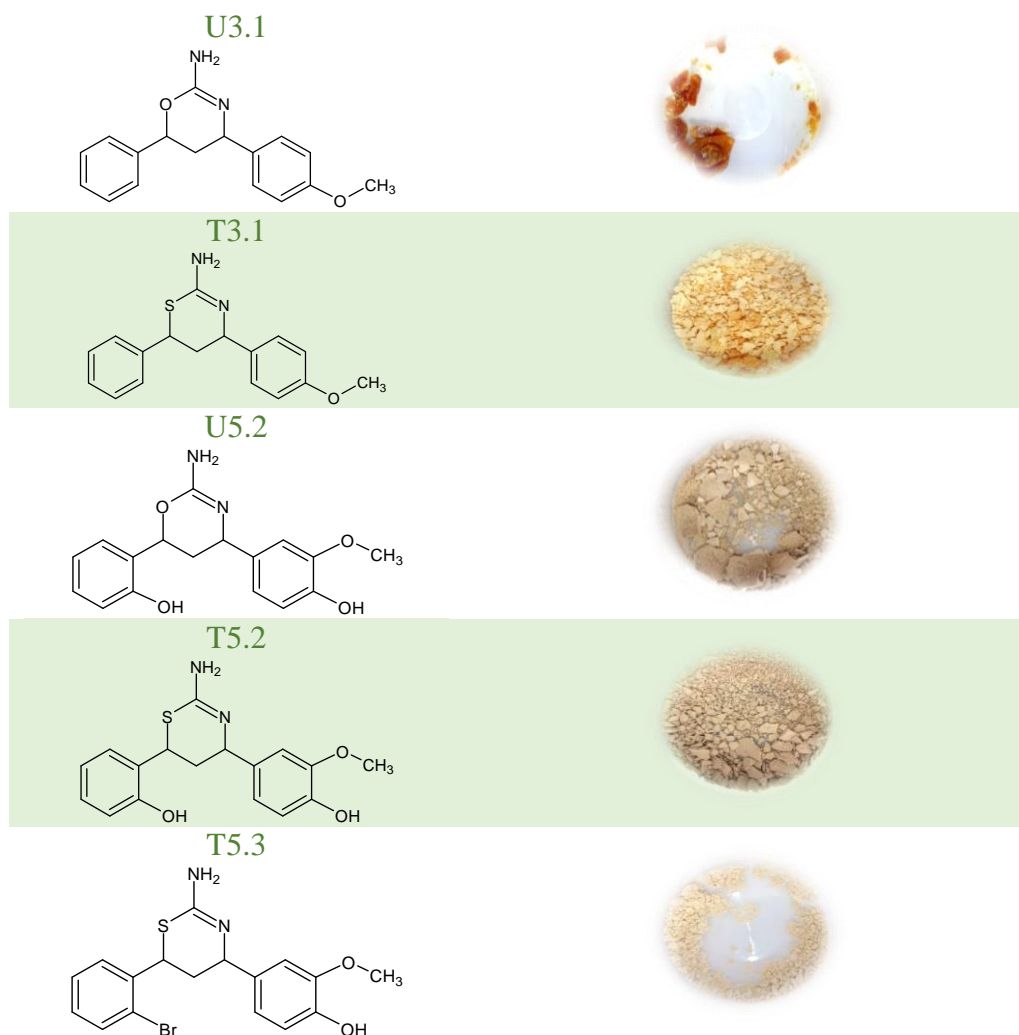
2.3. Caractérisation :

2.3.1. Caractères organoleptiques :

Les composés issus de la condensation sur les chalcones présentent toutes des couleurs variées et des odeurs caractéristiques pour quelques-uns, ceux issus de la thiourée sont plus foncés.

Tableau XI: Aspects des produits de condensation.

PRODUIT	ASPECT
<p>T1.1</p> 	
<p>U2.2</p> 	
<p>T2.2</p> 	



2.3.2. Test de solubilité :

L'ensemble des composés est insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et très soluble dans l'acétone.

Tableau XII: Solubilité des hétérocycles synthétisés.

	<i>Eau froide</i>	<i>Eau chaude 65°C</i>	<i>Méthanol</i>	<i>Ethanol</i>	<i>Acétone</i>	<i>DMSO</i>
T1.1	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>
U2.2	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
T2.2	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
U3.1	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
T3.1	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>
U5.2	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Soluble</i>
T5.2	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Insoluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>
T5.3	<i>Soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Soluble</i>

2.3.3. Point de fusion :

Tableau XIII: Points de fusion des hétérocycles obtenus

	T1.1	U2.2	T2.2	U3.1	T3.1	U5.2	T5.2	T5.3
Pt de fusion(°C)	94	112	108	88	105	>206	>206	>206

3. Evaluation de l'activité antibactérienne :

Une activité antibactérienne a été révélée pour les concentrations 10 et 0.1 mg/ml chez les trois souches.



Figure 73: Antibiogramme pour des même concentrations sur les 3 souches

Chez le *S. aureus* plusieurs composés ont montré une activité antibactérienne dans les trois concentrations. Alors que dans le cas des deux autres souches, presque aucune activité antibactérienne n'a été remarquée pour l'ensemble des composés testés, à part la chalcone A5C3 qui présente une action sur l'*E.coli*.

Tableau XIV: Résultats de l'activité antibactérienne des molécules synthétisées

Molécule	<i>E. coli</i>			<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	10	1	0.1	10	1	0.1	10	1	0.1
A1C1	-	-	-	+++	++	+	-	-	-
A3C1	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-	-
A3C3	+/-	-	-	++	-	-	-	-	-
A4C3	-	-	-	++++	+++	++	-	-	-
A2C2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A5C2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A5C3	+	+	-	++	-	-	-	-	-
U2.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T2.2	-	-	-	++	++	+/-	-	-	-
U3.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T3.1	-	-	-	+	+	-	+/-	-	-
U5.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T5.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T1.1	-	-	-	+++	+/-	-	-	-	-
T5.3	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-

DISCUSSION

1. Synthèse et identifications des molécules

1.1. Préparation et identification des chalcones :

1.1.1. Protocole suivie, rendement obtenu :

Le protocole utilisé en premier lieu pour la préparation des chalcones (protocole A) est de type classique, inspiré des travaux d'ELArfi et al. (M. J. Elarfi et al, Sci. Revs. Chem. Commun. : 2(2), 2012, 103-107). Les modifications apportées concernent essentiellement la durée de chaque étape de la réaction.

Le deuxième protocole suivi (protocole B), est référé du manuscrit des travaux pratiques de chimie organiques : Kholtei.A et Guenoun.A du protocole de condensation aldolique ;(Kholtei.A et Guenoun.A travaux pratiques de chimie organique ;2017-2018 ; filière : SMC.S6 ; Faculté des sciences ; Université Moulay Ismail Meknès ; MAROC). On passe à cette méthode après l'échec de certaines réactions de synthèse en suivant le protocole A ; également après l'échec de récupération du produit même-si ce dernier été formé. Aucune modification n'était apportée à celui-ci.

Les sept chalcones synthétisées sont obtenues avec des rendements considérés comme satisfaisants pour les 3 chalcones qui dépassent les 80% les quatre chalcones qui reste dépassent les 42% considéré comme bons.

Les 3 chalcones non obtenu 0% (difficile à récupérer) malgré leurs formations au sein du ballon .Ces produits (obtenus avec un aspect huileux après récupération) nécessitent l'utilisation d'un rotavap en plus du relargage afin d'obtenir les composés avec succès (le rotavap sert à l'élimination rapide d'un solvant volatil par évaporation, d'où le principe est basé sur l'abaissement du point d'ébullition avec de la diminution de la pression) ; cette adaptation essentielle n'est pas mentionnée dans tous les protocoles dans la littérature de synthèse.

Plusieurs protocoles classiques publiés suggèrent que la réaction doit durer toute une nuit, avec une neutralisation avec l'acide chlorhydrique avant la filtration qui sera immédiate. Dans ces conditions, l'étude de K.C. Ameta et al(170). a donné des rendements allant de 55 à 70% tandis que celle de Y. Rajendra et al(171). a donné de 65 à 90%.

Delà, on peut tirer que la réaction de l'Aldolisation donne son maximum dans les trois premières heures. Des rendements plus importants étaient notés pour les synthèses impliquant la technique des micro-ondes, et encore plus en utilisant des ultrasons(172).

1.1.2. Identification des produits :

Les structures étaient déterminées théoriquement sans problème ce qui est confirmé par les données de la littérature que dans les conditions opératoires de la réaction, un seul mécanisme réactionnel est possible.

L'aromaticité fortement conjuguée de la majorité des chalcones justifie les couleurs plus ou moins intenses. Les chalcones A2C2, A5C2, et A5C3 ont donné les couleurs plus foncées alors que les cristaux des chalcones à A1C1, A3C1, A3C3 et A4C3 sont plus caractéristiques étant d'aspect cotonneux léger et brillant (faible densité...)

Les points de fusion notés sont en accord avec la littérature(173), attribuant aux chalcones à substituant éther de méthyle des températures de fusion basses d'environ 62°C et celles substituées par un groupement hydroxyle et une masse molaire importante d'environ 130°C, dépassant la température de 260°C.

Quant à la solubilité, les noyaux aromatiques à caractère hydrophobe justifient l'insolubilité de chalcones dans l'eau. On a testé la solubilité des composés dans le DMSE et tous les résultats étaient positifs par rapport à leurs solubilités dans l'eau, et puisque cette solution est inerte vis-à-vis les composés, on l'utilisait pour dissoudre nos produits afin de tester leurs activités antibactériennes.

2. Préparations des produits de condensation :

2.1. Protocole suivi, Rendements obtenus :

Le protocole suivi pour les réactions de condensation sur les chalcones est inspiré toujours des travaux d'Elarfı et al. (M. J. Elarfı et al., Sci. Revs. Chem. Commun. : 2(2), 2012, 103-107). Plusieurs adaptations ont été apportées au protocole de l'étude et même au protocole initial proposé pour la réalisation des synthèses.

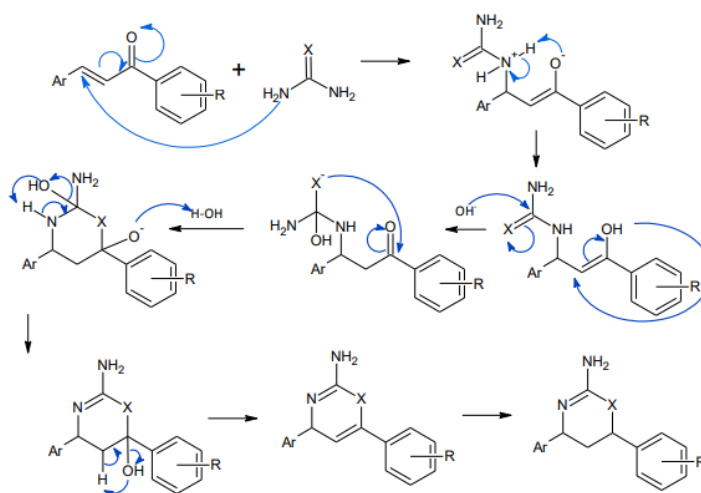
Tableau XV: Modifications apportées aux protocoles de synthèse

Paramètre	Protocole publié	Protocole proposé	Protocole suivi
Durée de réaction	24h	1h	2 Heures ou moins
Après ajout de l'eau	Une nuit, agitation	30 min	30 min
Volume d'eau	400mL	50 mL	50 mL ou plus
Autres	-	-	Relargage

2.2. Identification des composés :

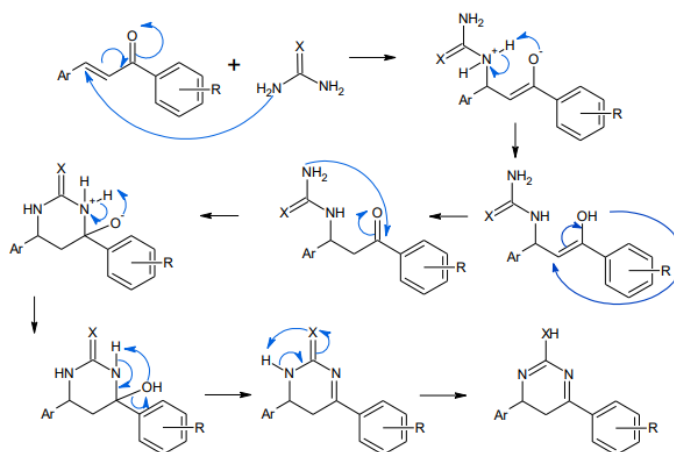
Il est à signaler que plusieurs mécanismes sont proposés pour les différents résultats possibles.

Mécanisme 01 : Le plus probable, en fonction des conditions opératoires ménagées (durée limitée, à froid sans reflux), celui recherché, mais ne satisfaisant pas les résultats publiés qui aboutissent aux dihydro-oxazine (Urée) et dihydro-thiazine (thiourée), Il paraît plus logique donnant des oxazine et des thiazines avec l'urée et la thiourée respectivement.

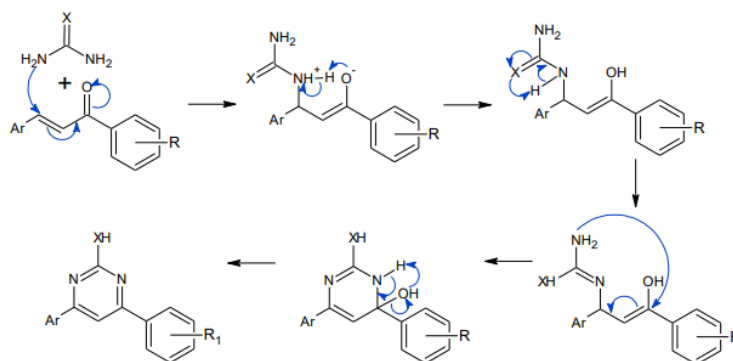


Mécanisme 02 :

Probable, donnant des dihydropyridines, impurétés en termes de produit recherché.



Mécanisme 03 : Peu probable, nécessitant des conditions plus agressives de la réaction, (durée plus longue, à chaud et à reflux), pouvant donner des impurétés en termes de produit recherché

**N.B. :**

La différence structurale notée n'influence que peu les rendements obtenus en raison de la masse molaire importante des molécules synthétisées (manque de 2 hydrogènes seulement).

La couleur des composés obtenus et les résultats des tests de solubilités sont justifiés par les mêmes arguments présentés au pare-avant (partie synthèse et identification des chalcones)

La cyclisation et l'insaturation font augmenter la température par exemple le point de fusion de chalcone A3C1 était 62°C et avec la thiourée la température a augmenté à 94°C et ainsi de suite pour tous les hétérocycles restants.

3. Activité antibactérienne :

Les littératures rapportent une activité antibactérienne très importantes que ce soit pour les chalcones également pour les hétérocycles soufrés, d'où l'intérêt de tester l'effet antibactérien des molécules synthétisées.

Les molécules synthétisées présentent une faible solubilité et une mauvaise diffusion dans la gélose ce qui explique l'utilisation de la méthode des puits pour identifier leurs activités antibactériennes.

Les résultats ont révélé que les bactéries Gram+ (*Staphylococcus aureus*) étaient plus sensibles que les Gram- (*Pseudomona* et *E. coli*).

La sensibilité d'*E.coli* se situe dans une zone plus ou moins inhibitrice pour la chalcone A3C3 et une zone d'inhibition moyenne pour A5C3 suggérant une acceptable activité de cette classe contre les entérobactéries. Par contre aucune des hétérocycles soufrés est marquée active sur cette souche.

Quoiqu'aucune molécule ne soit active contre *P. aeruginosa*, sauf l'hétérocycle soufré T1.3 a une activité légère contre cette bactérie Cocci Gram-. Nécessite l'augmentation de la concentration au-delà de 10mg/ml en collaboration avec des toxicologues afin de vérifier la balance bénéfice/risque.

Ainsi pour les hétérocycles soufrés T2.2 et T1.1 une zone d'inhibition importante est marquée pour ces deux produits puis T3.1 et T5.3 sont plus ou moins actives contre cette bactérie.

Une activité est notée contre *S. aureus*, suggérant que les chalcones : A1C1, A3C1, A3C3 et A5C3 sont actives sur les bacilles gram positifs. Marquant une forte inhibition pour la molécule A4C3 sur cette bactérie.

La grande sensibilité de *Staphylococcus aureus* pourrait être due à la structure de la membrane et de la paroi cellulaire extérieure.

La résistance importante des bactéries Gram- vis à vis nos produits synthétisés pourrait probablement être attribuée à leurs membranes extérieures qui entourent la paroi de la cellule et qui limitent la diffusion des composés hydrophobes par les lipopolysaccharides de couverture.

Par contre, pour les bactéries Gram+, l'absence de cette barrière permet le contact direct des constituants des composés benzéniques isolés avec les phospholipides bicouches de la membrane cellulaire, ce qui provoque une augmentation de la perméabilité aux ions et le passage des constituants ou une altération des systèmes enzymatiques.

4. Limites de travail :

1. Non disponibilité de l'Infra-Rouge et de l'RMN.
2. Non disponibilité de plusieurs souches bactérienne Gram positif et Gram négatif pour faire une étude comparative de l'activité antibactérienne.

CONCLUSION
Et
PERCEPTIVES

Les hétérocycles sont des molécules d'origine intéressantes pour leurs activités biologiques très variées (antimicrobienne, antitumorale, ...), attirantes par facilité de leur obtention en passant par la condensation des chalcones avec la thiourée.

Les rendements de synthèse sont considérés bons pour l'ensemble des molécules. L'identification était plus difficile en raison de l'absence des données théoriques et surtout standardisées concernant cette classe. L'utilisation de méthodes d'identification/caractérisation plus spécifiques est nécessaire. Une potentialité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* a été notée.

Les produits de condensation, essentiellement soufrés semblent les plus prometteurs à savoir les composés T1.1 et T2.2., qui, en plus du soufre, comporte dans leurs structures un furane pour le deuxième pouvant être tous des éléments clés dans leurs activités.

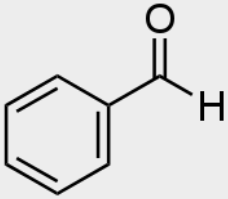

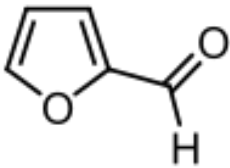

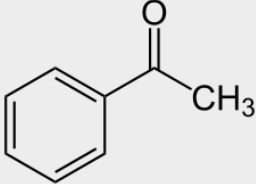

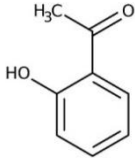

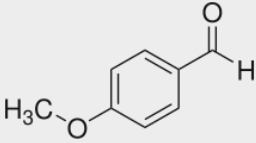

L'évolution de l'industrie pharmaceutique représente l'un des indices majeurs du développement d'un pays, d'où l'importance de l'optimisation et surtout l'accomplissement de ce travail. En perspectives, il serait nécessaire de continuer l'étude par la purification complète des molécules produites (en utilisant des techniques chromatographiques comme l'HPLC) et de déterminer leurs structures par l'utilisation de plusieurs techniques spécifiques comme la spectroscopie d'absorption en lumière UV-VIS, la spectroscopie d'absorption en lumière IR, la spectroscopie de masse et la résonance magnétique nucléaire.

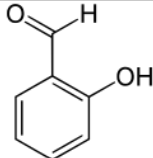

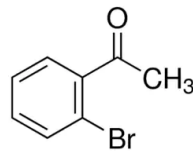

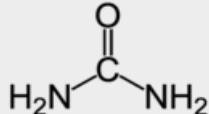

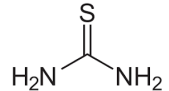

L'intérêt thérapeutique des produits synthétisés pourrait être démontré par des essais précliniques sur culture cellulaire (pour l'activité cytotoxique) ou sur animaux de laboratoire (pour l'activité anti-inflammatoire).

Une modélisation moléculaire computationnelle serait très utile et englobante.

ANNEXES

Fiches techniques :

Réactifs	Propriétés
Benzaldéhyde 	Formule moléculaire : C ₇ H ₆ O Masse molaire : 106,1 g/mol Apparence : liquide incolore à jaune visqueux, d'odeur caractéristique T° d'ébullition : 179 °C T° de fusion : -26 °C Solubilité : légèrement soluble dans l'eau (4 % à 25 °C) ; éthanol, éther, acétone, benzène Masse volumique : liquide : 1,046 g·cm ⁻³ à (20 °C) 
Furfural 	Formule moléculaire : C ₅ H ₄ O ₂ Masse molaire : 96,084 g/mol Apparence : liquide incolore à jaune, d'odeur caractéristique, devient rouge-brun exposé à l'air et à la lumière. T° d'ébullition : 162 °C T° de fusion : -36,5 °C Solubilité : 8,3% soluble dans l'eau à 20 °C ; Soluble dans l'alcool, l'éther ; Soluble dans le benzène, le chloroforme ; très soluble dans l'éthanol, l'acétone ; miscible à l'éther éthylique. Masse volumique : 1,159 4 g/cm ³ 
Acetophenone 	Formule moléculaire : C ₈ H ₈ O Apparence : liquide incolore ou cristaux blancs, d'odeur caractéristique Masse molaire : 120,148 g/mol T° d'ébullition : 202 °C T° de fusion : 20 °C Solubilité : faible dans l'eau ; soluble dans l'éthanol, le diéthyléther, le benzène et le chloroforme Masse volumique : 1,03 g/cm ³ 
2'-hydroxyacetophenone 	Formule moléculaire : C ₈ H ₈ O ₂ Masse molaire : 136.15 g/mol Apparence : Liquide clair jaune pâle T° d'ébullition : 92.0°C to 93.0°C T° de fusion : 4.0°C à 6.0°C Solubilité : légèrement soluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool et l'éther Masse volumique : 1.1310g/mL 
Anisaldéhyde 	Formule moléculaire : CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO /C ₈ H ₈ O ₂ Masse molaire : 136.15 g/mol T° d'ébullition : 248 °C T° de fusion : 0 °C Solubilité : 2 g·L ⁻¹ (eau, (20 °C)) Masse volumique : 1.12 g/cm ³ 
Salicylaldehyde	Formule moléculaire : C ₇ H ₆ O ₂ Masse molaire : 122.123 g·mol ⁻¹ T° d'ébullition : 196 to 197 °C

	<p>T° de fusion : -7 °C Solubilité : 14 g.l-1 (eau)1 Soluble dans les alcools et dans l'éther4. Masse volumique : 1.146 g/cm³</p> 
<p>2'-bromoacetophenone</p> 	<p>Formule moléculaire : C₈H₇BrO Masse molaire : 199.04 g/mol Apparence : Liquide limpide à 20°C (couleur orange à jaune) T° d'ébullition : 116°C à 117°C T° de fusion : 51.0 °C Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau ; facilement soluble dans l'alcool, le benzène, le chloroforme, l'éthanol et le méthanol. Masse volumique : 1.476 g/mL at 25 °C</p> 
<p>Urée</p> 	<p>Formule moléculaire : CH₄N₂O Masse molaire : 60.06 g/mol Apparence : poudre blanche d'odeur caractéristique T° d'ébullition : se décompose. T° de fusion : 133 °C Solubilité : soluble dans l'eau, glycérol et l'éthanol Masse volumique : 1.32 g/cm³</p> 
<p>Thiourée</p> 	<p>Formule moléculaire : CH₄N₂S Masse molaire : 76.12 g/mol Apparence : poudre cristalline blanche d'une odeur caractéristique . T° d'ébullition : se décompose . T° de fusion : 182 °C Solubilité : dans l'eau 142 g/L (25 °C) méthanol (20°C),soluble dans le butanol ,pentanol, soluble dans l'éther Masse volumique : 1.4 g/cm³</p> 

Les propriétés des produits sont obtenus de :

<https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty>

<https://www.fishersci.com/us/en/education-products.html>

Références :

1. Balaban ATO, D.C. ; Katrizky, A.R. . Chem Rev 2004 ,;104 , :2777. .
2. . Drug Topics, . March 10, 2008.
3. A. LDQaJ. Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals, : John Wiley & Sons, Inc; 2010
4. Belazizia I, Boudjamaa, B., & Mokhtari, M. Synthèse, activité et structure de la cinnamone et analogue. (2015). .
5. Chau RMF. Chimie organique hétérocyclique : Structures fondamentales - Chimie et biochimie des principaux composés naturels: Les Ulis : EDP Sciences; 2003.
6. IUPAC. IUPAC Compendium of Chemical Terminology - the Gold Book heterocyclic compounds(2009).
7. Encyclopædia Britannica. Encyclopædia Britannica Online. 2009 [Available from: The official website: heterocyclic compound <http://www.britannica.com> (accessed on)].
8. Jones SB, Simmons, B., Mastracchio, A., MacMillan, . Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. Nature 475: 183–188. In: Anastas PT, Warner, J. C. 1998., editor. Green Chemistry: Theory and Practice, : Oxford University Press: New York, ; D. W. C. 2011. . p. p. 30.
9. American Chemical Society, Abstracts, . In: Columbus, editor. Ring Systems Handbook 1984,. p. p. 2.
10. Afifa Hafidh HC, Fathi Touati. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES Laboratoire de Biotechnologie, Institut National de Recherche et d'Analyse Physicochimique, Pôle technologique de Sidi-Thabet, 2020, Tunis, Tunisie 2018.
11. Bélanger PG. chimie organique hétérocyclique , Cor 706. 2009.
12. Julio Alvarez-Builla JJV, and José Barluenga (Eds). Modern Heterocyclic Chemistry 2011.
13. Comins DLaOC, S., Adv. 'Regioselective substitution in aromatic six-membered nitrogen heterocycles', (discusses electrophilic, nucleophilic, and radical substitution, and metallation). Heterocycl Chern, 1988, 44, 199
14. J.A. Joule KMaGFS. heterocyclic chemistry Third edition ed: Originally published by Chapman & Hall in 1995; 1995 ©
15. Chauhan RM, S. ; Enders, D. . Chem. Rev. 2014, 114, 8807. 2014.
16. Beletskaya IPA, V.P. Chem. Rev. 2011, 111, 1596–1636. 2011.
17. J. J. Li and G. W. Gribble. Palladium in Heterocyclic Chemistry, . Elsevier, Amsterdam, The Netherlands,. (2000).
18. T. Mizoroki KM, and A. Ozaki,. Bull Chem Soc Jpn, 44, 581. (1971).
19. R. F. Heck and J. P. Nolley J, J. Org Chem, 37, 2320 (1972).
20. T. M. Trnka and R. H. Grubbs. Accts. Chem. Res., 34, 18 (2001).
21. R. R. Schrock. Angew Chem, Int Ed Engl, 42, 4592. (2003).
22. K. L. Ameta AD. Green Chemistry: Synthesis of Bioactive Heterocycles Springer. New Delhi Heidelberg
23. Anastas PT WJ. Green chemistry, theory and practice. . Oxford University Press, Oxford, England New York (1998)
24. Agarwal NSASJSDKAS. Saturated Five Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications Topics in Current Chemistry REVIEW. 2020.
25. F. Van Bambeke JV, D. Tyteca. R. Auckenthaler, P. M. Tulkens, Louv. Med Chem. 2000.;119,: 259, .
26. A. Gomtsyan. Chemistry of Heterocyclic Compounds. . 2012.;7, :48, .
27. Barce Ferro CT, Dos Santos, B. F., da Silva, C., Brand, G., da Silva, B., & de Campos Domingues, N. L. . Review of the Syntheses and Activities of Some Sulfur-Containing Drugs. Current organic synthesis. Current organic synthesis 2020;17(3):192-210.

28. D.E. Kim YK, D.H. Cho, S.Y. Jeong, S.B. Kim, N. Suh, J.S. Lee, E.K. Choi, J.Y. Koh, J.J. Hwang, . Raloxifene induces autophagy-dependent cell death in breast cancer cells via the activation of AMP-activated protein kinase, . *Mol Cell* 2015;38 138-44. .
29. K.R. Nayak JJC. Risk reduction with clopidogrel in the management of peripheral arterial disease, . *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3 289-97.
30. R. Rawal VM, S. Katti, . Structure-activity relationship studies on clinically relevant HIV-1 NNRTIs, . *Curr Med Chem.* 2012;19:5364-80.
31. M.T. Herdeiro SS, T. Silva, F. Roque, A. Figueiras, . . Impact of rosiglitazone safety alerts on oral antidiabetic sales trends: a countrywide study in Portugal, . *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30:440-9.
32. M. Seide MM, M.A. Mateescu, D.A. Averill-Bates, . The fungicide thia- bendazole causes apoptosis in rat hepatocytes,. *Toxicol In Vitro* 2016;32:232-9.
33. M. Feng BT, S. H Liang, X. Jiang, . Sulfur containing scaffolds in drugs: synthesis and application in medicinal chemistry. *Curr Top Med Chem.* 2016; 16 1200-16. .
34. Tehranchian S AT, Fazeli MR, Jamalifar H, Shafee A Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydro-benzo[c]thiophen 4(5H)ones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005;15:1023-5.
35. Ragavendran J SD, Patil S, Reddy IV, Bharathwajan N, Stables J, Yogeewari P Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. . *Eur J Med Chem* 2007;42:146–51.
36. Pillai AD RP, Xavier FP, Pad H, Sudarsanam V, Vasu KK Tetra substituted thiophenes as anti-inflammatory agents: exploitation of analogue-based drug design. . *Bioorg Med Chem* 2005;13:6685-92.
37. Russell RK PJ, Rampulla RA, McNally JJ, Falotico R, Keiser JA, Bright DA, Tobia A. Thiophene systems: thienopyrimidinedi one derivatives as potential antihypertensive agents. . *J Med Chem.* 1988; 31:1786–93.
38. Yogeewari P TR, Kavya R, Samuel JS, Stables J, Siram D 3-Chloro-2-methylphenyl-substituted semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity. *Eur J Med Chem.* 2004;39:729-34.
39. Thirumurugan R SD, Saxena A, Stables J, Yogeewari P 2,4-Dimethoxyphenylsemicarbazones with anticonvulsant activity against three animal models of seizures: synthesis and pharmacological evaluation. . *Bioorg Med Chem* 2006;14:3106-12.
40. Dimmock JR PR, Smith JM, Hetherington M, Quail JW, Pugazhenthii U, Lechler T, Stables J (Aroyloxy)aryl semicarbazones and related compounds: a novel class of anticonvulsant agents possessing high activity in the maximal electroshock screen. *J Med Chem* 1996;39:3984-97.
41. Chen Z KT, Seley KL Thiophene-expanded guanosine analogues of gemcitabine. . *Bioorg Med Chem Lett.* 2015; 25:4274–6.
42. Mabkhot YN AF, Al-Showiman SS, Barakat A, Soliman SM, Choudhary MI, Yousuf S, Mubarak MS, Ben Hadda T Novel enami-none derived from thieno[2,3-b]thiene: synthesis, x-ray crystal structure, HOMO, LUMO, NBO analyses and biological activity. *Chem Cent J* 2015;19:24.
43. Zhang Q ZH, Zhai S, Yan B Natural product-inspired synthesis of thiazolidine and thiazolidinone compounds and their anticancer activities. *Curr Pharm Des.* 2010; 16:1826–42.
44. Agarwal S AD, Gautam N, Agarwal K, Gautam DC Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of benzothiazole incorporated thiazolidin-4-ones derivatives. *J Korean Chem* 2014.
45. Gouda MA A-HA. Synthesis, characterization, antioxidant and antitumor evaluation of some new thiazolidine and thiazolidinone derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2011;11:170-7.
46. . Datar PA AS. Design and synthesis of novel thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J Saudi Chem Soc.* 2016;20:196-201.
47. Moreira DRM CS, Hernandez MZ, Rabello MM, de Oliveria Filho GB, de Melo Cristiane ML, da Rocha LF, de Simone CA, Ferreira RS, Fradico JRB, Meira CS, Guimarães ET, Srivastava RM, Pereira VRA, Soares MBP, Leite ACL. Structural investigation of antiTrypanosoma cruzi 2-

- iminothiazolidin-4-ones allows the identification of agents with efficacy in infected mice. . *J Med Chem* 2012;55:10918-36.
48. Geronikaki AA LA, Hadjipavlou-Litina DI, Eleftheriou PT, Filimonov DA, Poroikov VV, Alam I, Saxena AK. Computer-aided discovery of anti-inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygenase/lipoxygenase inhibition. *J Med Chem*. 2008;51:1601-9.
49. Chilamakuru NB SV, Rajasekhar KK, Singirisetty T Synthesis, characterisation and anti-tubercular activity of some new 3,5-disubstituted-2,4thiazolidinediones. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6:29–33.
50. Siddiqui IR SP, Singh J, Singh J Synthesis and fungicidal activity of novel 4,4'-bis(2''-aryl-5''-methyl/unsubstituted-4''-oxo-thiazolidin-3''-yl) bibenzyl. *J Agric Food Chem*. 2003;51:7062–5.
51. Nitsche C SV, Behnam MAM, Kumar A, Bartenschlager R, Klein CD Thiazolidinone-peptide hybrids as dengue virus protease inhibitors with antiviral activity in cell culture. . *J Med Chem* 2013;56:8389–403.
52. Rawal RK TR, Katti SB, Pannecouque C, De Clercq E. Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3- thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. . *Bioorg Med Chem* 2007;15:1725–31.
53. Janovec L SD, Kožurková M, Paulíková H, Kristian P, Ungvarský J, Moravčíková E, Bajdichova M, Podhradsky D, Imrich J Synthesis, DNA interaction, and cytotoxic activity of a novel profavine-dithiazolidinone pharmacophore. . *Bioconjugate Chem* 2007;18:93–100.
54. Hosseinimehr SJ SA, Mozdarani H, Akhlagpour S, Froughizadeh M Radioprotective effects of 2-imino-3-[(chromone-2-yl)carbonyl] thiazolidines against γ -irradiation in mice. *J Radiat Res*. 2002;43:293-300.
55. Bi X PK, Lescar J, Liu CF Thiazolidine-masked α -oxo aldehyde functionality for peptide and protein modification. *Bioconjugate Chem* 28:325–329. 2017;28:325–9.
56. Katayama H MS. A novel ring opening reaction of peptide N-terminal thiazolidine with 2, 2'-dipyridyl disulfide (DPDS) efficient for protein chemical synthesis. . *Tetrahedron Letters*,. 2017;73:3541-7.
57. Oh J PJ, Park HB, Crawford JM β -Lactam biotransformations activate innate immunity. . *J Org Chem*. 2018; 83:7173–9.
58. Chen H YQ, Li C, Wang E, Gao F, Zhang X, Yin Z, Wei S, Li X, Meng M, Zhang P, Li N, Zhang J Synthesis of C-pseudonucleosides bearing thiazolidin-4-one as a novel potential immunostimulating agent. . *ACS Med Chem Lett* 2011;2:845–8.
59. NSASJSDKA. Saturated Five Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. *Topics in Current Chemistry REVIEW* [Internet]. 2020.
60. Mohammed A. Al-Omair ARS, Magdy M. Youssef . *Molecules Article Synthesis and Biological Evaluation of Bisthiazoles and Polythiazoles* 10 May 2018.
61. Bharti SKN, G.; Tilak, R.; Singh, S.K. . Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. . *Eur J Med Chem* [Internet]. 2010; 45:[651–60. pp.].
62. Haviv FR, J.D.; DeNet, R.W.; Kerdesky, F.A.; Walters, R.L.; Schmidt, S.P.; Holms, J.H.; Young, P.R.; Carter, G.W. . 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino]-propanenitrile derivatives: Inhibitors of immune complex induced inflammation. . *J Med Chem* 1988; 31: 1719–28.
63. Patt WCH, H.W.; Taylor, M.D.; Ryan, M.J.; Taylor, D.G.; Connolly, C.J., Jr.; Doherty, A.M.; Klutchko, S.R.; Sircar, I. . Structure-activity relationships of a series of 2-amino-4-thiazole-containing renin inhibitors. . *J Med Chem* 1992; 35:2562–72.
64. Bell FWC, A.S.; Hoegberg, M.; Jaskunas, S.R.; Johansson, N.G.; Jordan, C.L.; Kinnick, M.D.; Lind, P.; Morin, J.M., Jr. . Phenethylthiazolethiourea (PETT) Compounds, a New Class of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. 1. Synthesis and Basic Structure-Activity Relationship Studies of PETT Analogs. . *J Med Chem* 1995;38 4929–36.

65. Gu XHW, X.Z.; Jiang, B. Syntheses and biological activities of bis(3-indolyl)thiazoles, analogues of marine bis(indole)alkaloid nortopsentins. . *Bioorgan Med Chem Lett* 1999;9: 569–72. .
66. Metzger JV. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; NY, USA: Pergamon: New York, , ; 1984; .
67. Breslow R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV.1 Evidence from Studies on Model Systems. . *J Am Chem Soc* 1958; 80: 3719–26.
68. Milne GW. *Handbook of Antineoplastic Agents*; Gower: London, UK 2000. .
69. Fink BEM, D.S.; Stauffer, S.R.; Aron, Z.D.; Katzenellenbogen, J.A. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens. . *Chem Biol* 1999;6:205–19. .
70. Van Muijlwijk-Koezen JET, H.; Vollinga, R.C.; von Drabbe Kunzel, J.F.; de Groote, M.; Visser, S.; IJzerman, A.P. . Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel Class of Adenosine Receptor Antagonists. . *J Med Chem*. 2001;44:749–62.
71. K. L. Ameta AD. *Green Chemistry: Synthesis of Bioactive Heterocycles*: Springer India 2014.
72. Kushwaha N. *IntJ Chemtech Res* 4, 2, 2012.
73. Romagnoli RB, P.G. ; Carrion, M.D. ; Lopez Cara, C. ; Preti, D. ; Fruttarolo, F. ; Pavani, M.G. ; Tabrizi, M.A. ; Tolomeo, M. ; Grimaudo, S. ; Di Antonella, C. ; Balzarini, J. ; Hadfield, J.A. ; Brancale, A. ; Hamel, E. . *J Med Chem*. 2007; 50, :2273. .
74. Qin ZK, I. ; Chandrasena, E.P. ; Liu, H. ; Yao, P. ; Petukhov, P.A. ; Bolton, J.L. ; Thatcher, G.R.J. . *J Med Chem*. 2007;;50: 2682. .
75. Hsiao CNK, T. . *Tetrahedron Lett*. 1992;; 33, :2629.
76. R.S. Keri KC, S. Budagumpi, S. Balappa Somappa, S.A. Patil, B.M. Nagaraja. . An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry,. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017.
77. Kashiyama EH, I.; Chua, M.S.; Stinson, S.F.; Phillips, L.R.; Kaur, G.; Sausville, E.A.; Bradshaw, T.D.; Westwell, A.D.; Stevens, M.F.G. . *J Med Chem* 1999;42:4172-84.
78. Hutchinson IC, M.S.; Browne, H.L.; Trapani, V.; Bradshaw, T.D.; Westwell, A.D.; Stevens, M.F.G. *J Med Chem* 2001;44:1446-55.
79. Palmer PJT, R. B.; Warrington, J. V. *J. Med. Chem.* . 1971;14:248-51.
80. Rakowitz DH, B. ; Nagano, M. ; Steger, S. ; Costantino, L. ; Matuszczak, B. ; . *Arch Pharm* 2005:338-411.
81. Dumas JB, D. ; Chen, J. ; Dixon, B. ; Hatoum-Mokdad, H. ; Konig, G. ; Sibley, R. ; Witowsky, J. ; Wong, S. . *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9:2531.
82. Zhou BX, C. Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. . *Med Chem*. 2015, ;5,: 388–404. .
83. Karthikeyan CM, N. S.; Ramasamy, S.; Vanam, U.; Manivannan, E.; Karunagaran, D.; Trivedi, P. . Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat. . Anti-Cancer Drug Discovery* 2015, ;10, :97–115.
84. Kumar DK, M.; Kumar, A.; Singh, S. K. . Chalcone and curcumin derivatives: a way ahead for malarial treatment. *Mini-Rev. Med Chem* 2013, ;13, :2116–33.
85. Diederich BODTFGMDM. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. Published online: 4 February 2011.
86. Opletalova V HJ, Palat KJr, Patel A. onformational analysis of 2-hydroxy-2C,5C-diazachalcones. *J Pharm Biomed Anal* 2000.;23: 55-9, .
87. P. Boeck CABFo, P.C. Leal, R.A. Yunes, V.C. Filho, E.C. TorresSantos, B. Rossi-Bergmann, Bioorg. . *Med Chem* (2006);14: 1538–45.
88. J.C. Aponte MVs, E. Mala'ga, M. Zimic, M. Quiliano, A.J. Vaisberg, R.H. Gilman, G.B. Hammond, J. *Med Chem* 2008;51:6230-4.

89. K.L. Lahtchev DIB, S.P. Parushev, V.M. Ubiyvovk, A.A. Sibirny, *Eur. J. Med Chem* (2008);43 2220–8.
90. Y.H. Kim JK, H. Park, H.P. Kim, *Biol Pharm Bull* (2007) 30 1450–5.
91. M.L. Go XW, X.L. Liu, *Curr Med Chem* (2005) 12 481–99.
92. Jalal Hasan Mohammed. Biological activities importance of chalcone derivatives, *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, (2015) 1(3),: 107-12.
93. Tejaskumar Shah and Vikas Desal. Synthesis and antibacterial studies of some novel isoxazoline derivatives, *J Serb Chem Soc.* (2007); 72(5): 443–9.
94. Sahu NKB, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V. . Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr Med Chem* 2012, ;19, :209–25.
95. Ninomiya M. KM. Minor flavonoids (chalcones, flavanones, dihydrochalcones, and aurones) Natural products. (2013), ; :1867–900.
96. Albuquerque H. SC, Cavaleiroa J., Silva A., . Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. *Current Organic Chemistry*, (2014) 18.
97. *Phytochemical Dictionary*. London 1993. A Handbook of Bioactive compounds from plants; .
98. Fadéla K. Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones α , β -insaturée (chalcones) vis-à-vis le thiosemicarbazide : Application à la synthèse des pyrazoles, (2017)
99. S.N. Suryawanshi NC, P. Kumar, J. Porwal, S. Gupta, *Eur J Med Chem* 2008;43:2473–8.
100. M.V. Reddy CRS, W.F. Chiou, Y.N. Liu, R.Y.-H. Chen, K.F. Bastow, K.H. Lee, T.S. Wu, *Bioorg. Med Chem* (2008);16 7358–70.
101. R. Romagnoli PGB, M.D. Carrion, C.L. Cara, O. Cruz-Lopez, D. Preti, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, N. Zonta, J. Balzarini, A. Brancale, T. Sarkar, E. Hamel, *Bioorg. Med Chem.* (2008); 16 5367–76.
102. DV SNBSCJK. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr Med Chem [Internet]*. 2012, :[19, 209–25. pp.].
103. Veitch NC GRC, In: Andersen QM, Markham KR, editors. dihydrochalcones and aurones. *Flavonoids chemistry, biochemistry and applications: CRC Press*; 2006.: 1003-70.
104. B. Delavaux-Nicot JM, D. Lavabre, S. Fery-Forgues, *J. Orgmet.* *Chem* 2007, ;692, :874-86.
105. S. Shettigar GU, K. Chandrasekharan, B. K. Sarojini, B. Narayana, *Opt Mater* 2008, ;30:1297-303.
106. POWERS DGC, D. S.; FOKAS, D.; RYAN, W. J.; TROTH, J. R.; COFFEN, D. L. *TETRAHEDRON* 1998, ;54, : 4085-96.
107. PEROZO-RONDON EM-A, R. M.; CASAL, B.; DURAN-VALLE, C. J.; LAU, W. N.; ZHANG, X. F.; YEUNG, K. L. *CATAL. TODAY*. 2006, ;114, : 183-7.
108. Gupta D JD, Trivedi P. . Recent advances in chalcones as antinfective agents. *Int J Chem Sci* 2010.;8 (1): 649-54, .
109. RAO SRR, G. . *BIOTECHNOLADV* 2002,; 20, :101-52.
110. Nandedkar N. JD, Arote Y., Patel M., Kadam V.,. Recent developments in synthesis and application of multifaceted chalcone compounds. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*,. (2013); 3(9).
111. DiederichDietary BODTFGMDM. Chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potentialPublished online: 4 February 2011.
112. Di Carlo G MN, Izzo AA, Capasso F Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* (1999);65:337–53.
113. Rozmer Z. at al. Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochem Rev.*(2015)
114. Koca U BM, Febres VJ, Champ KI, Carrillo-Mendoza O, Moore GA. Decreasing unpalatable flavonoid components in Citrus: the effect of transformation construct. *Physiol Plant* (2009);137::101–14.

115. Ferrer JL JJ, Bowman ME, Dixon RA, Noel JP Structure of chalcone synthase and the molecular basis of plant polyketide biosynthesis. . *Nat Struct Biol* (1999) 6:775–84
116. S. B N, S. F. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazmi, J. . *Med Chem*, . 1998,; 41:4819.
117. Z. Nowakowska. *Eur J Med Chem*, . 2007, ;42, :125.
118. H. S. Ban KS, S. S. Lim, S. H. Jung, S. Lee, J. Ji, H. S. Lee, Y. S. Lee, Shin, K. Ohuchi, K. . *Biochem Pharmacol*, . 2004, ;67, :1549.
119. P.C.M. Jansen DC. *Ressources végétales de l’afrique tropicale 3 Colorants et tanins*, 2005:[, page 95 pp.].
120. Yoshikazu Tanaka STaTK. *Metabolic Engineering to Modify Flower Color*,. *Plant Cell Physiology*. 39 (11); 39 (11); page 1119-1126 1998,. p. 39 (11); page 1119-26.
121. TA Holton and EC Cornish. *Genetics and Biochemistry of Anthocyanin Biosynthesis*,. *Plant Cell*,. 7(7),1995 ; . p. 1071–83.
122. GHOSH A. MS, BENERJI A., KAR M., BENERJI J. . A new chalcones from *Pongamia pinnata* and its antioxidant properties. . *Nat Prod Commun*, . 2009,;4, 2, :209-10. .
123. ELSOHILY H.N. JAS, NIMROD A.C., WALKER L.A., CLARK A.M. Antifungal Chalcones from *Maclura tinctoria*. . *Planta Med*, . 2001;67, 1, :87-9. .
124. Chunlin Zhuang WZ, Chunquan Sheng, Wannian Zhang, Chengguo Xing, and Zhenyuan Miao, . A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *chemical reviews chalcone* [Internet]. 2017.
125. Marcelo N. Gomes ENM, Maristela Pereira, Josana C. Peixoto, Lucimar P. Rosseto , Pedro V. L. Cravo , Carolina H. Andrade and Bruno J. Neves . *Review Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design*. MDPI Jjournal Published: 25 July 2017.
126. Palleros DR. *Solvent-Free Synthesis of Chalcones*,. *Journal of Chemical Education*, . 2004;; 81, : 1345
127. Toda F, et al., . Aldol condensations in the absence of solvent: acceleration of the reaction and enhancement of the stereoselectivity; . *Journal of the Chemical Society Perkin Trans I*,. 1990, :3207.
128. ZHANG YG, J.; DONG, H.; ZHAO, X.; ZHOU, L.; LI, X.; LIU, J.; NIU, Y. . *EUR JPHARMACOL* 2011, ;660, : 438-44.
129. GUPTA SRR, B.; SESHADRI, T. R. *PHYTOCHEMISTRY* 1970,; 9, :2231-5.
130. L. Claisen AC, *Ber.* 1881, . p. 349.
131. Wang Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* 3rd ed.; ed. NJ, USA,; Inc.: Hoboken,; 2010.
132. Srivastava YK. *Ecofriendly microwave assisted synthesis of some chalcones*. *Rasayan J Chem* 2008; 1, :884–6. .
133. Kakati DS, J.C. *Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones*. *Chem Cent J*. 2011;5,; 8. .
134. Mahapatra DKB, S.K.; Asati, V. . *Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives*. *Eur J Med Chem* [CrossRef] [PubMed]. 2015, ;101, : 496–524.
135. Fringuelli FP, F.; Vittoriani, C.; Vaccaro, L. *Polystyryl-supported TBD as an efficient and reusable catalyst under solvent-free conditions*. . *Chem Commun* [CrossRef] [PubMed] 2004, :2756–7.
136. I. G. *Contribution à la chimie des flavonoïdes : Accès à des analogues de pigments des vins rouges*.: Université de Louis-Pasteur France. ; 2007. .
137. H D. *Etude réactionnelle et stéréochimique de nouveaux composés arylo-bêtaamino alcools via les oxiranes phénoliques dérivant des systèmes cyclohexanonique après aromatisation*.: Universite Mohamed V: Maroc.; 2007. .
138. Wu X.F. NH, Spannenberg A., Schulz T., Jiao H.J., Beller M., . *Journal of American Chemical Society*, . 2010,; 132, :14596-602.
139. Selepe M.A. HFRV. *Molecules*, . 2013,; 18, :4739-65.
140. S. Edrarir NC, Y. Bakkaour, C. Rolando, . *Tet Letts*. 2003. ;44, :5359-63.
141. Eddarir S. CN, Bakkour Y., Rolando C.,. *Tetrahedron Letters*, . 2003,; 44 (28), : 5359-63.

142. Schramm O.G. Multi-component Heterocycle Syntheses Based upon Sonogashira Coupling Isomerization (Dissertation), : Ruprecht-Karls University, Heidelberg, Germany,; 2006, p3.
143. D. L. Pavia GSK, G. M. Lampman, R. G. Engel. A Microscale Approach to Organic Laboratory Techniques. Edition . 2016. ed2016. .
144. Bukhari S.N.A. JM, Jantan I., Ahmad W.,. Mini-Reviews in Organic Chemistry, . 2013,; 10 (1), :73-83.
145. Weindorf NS-E, U. . Controlled study of increasing venous tone in primary varicose veins by oral administration of *Ruscus aculeatus* and trimethylhesperidinchalcone. In: *Hautkrankh. Z*, editor. 62,1987,. p. 28–38. .
146. E. Knoevenagel. “Ber Deut Chem Ges”,. 1896, ;29: 172. .
147. N. Yu JMA, M.W .Germann, Z. Huang. . *Tetrahedron Lett*. 2000, ; 41, :[6993-6. pp.].
148. G.Wittig US. *Chem Ber*, 1954, . p. 1318.
149. L. Horner HH, H. G. Wippel, . *Chem. Ber.*, . 1958,. p. 61
150. T. Narender KPR. *Tet Letts* 2007.; 48, :3177-80.
151. Y. Srivastava KR. *J Chem*. 2008.; 1, : 884-6.
152. Begüm EVRANOS AKSÖZ RE. Chemical and Structural Properties of Chalcones I Scientific review. *FABAD J Pharm Sci*, . 2011;36,: 223-42, .
153. Thirunarayanan G MP, Thirumurthy K. . Fly-ash:H2SO4 catalyzed solvent free efficient synthesis of some aryl chalcones under microwave irradiation. . *Spectrochim Acta Part A*. 2012.; 91:18-22, .
154. Kreher UP RA, Raston CL, Scott JL, Strauss CR. . Direct preparation of monoarylidene derivatives of aldehydes and enolizable ketones with DIMCARB. . *Org Lett* 2003;5 (17):3107-10, .
155. Macquarrie DJ NR, Sebti S. KF/. natural phosphate as an efficient catalyst for synthesis of 2'-hydroxychalcones and flavanones. *Green Chem*. 2002.; 4: 56-9, .
156. R. Huisgen. “1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: Introduction, Survey, Mechanism” ;. Ed. Padwa, A.; ed 1984, .
157. E. Wollenweber. “The Flavonoids: Advances in Research since 1986”. Harbome, J. B., ed1994, .
158. A. M. Sobottka WW, G. Blaschke, W. Kiefer, U. Nowe, G. Dannhardt, E. E. S. Schapoval, E. P. Schenkel, G. K. E Scriba. *Arch Pharm* 2000,; 333, :205.
159. FELDMAN M. TS, EPIFANO F., GENOVESE S., CURINI M., GRENIER D. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. . *J Nat Prod*, . 2011;74: 26-31.
160. XIAOLIN Z.I. AR, Simoneau. Flavokawian A, . a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice. . *Cancer Research*. 2005.;65 3479-86.
161. FELDMAN M. TS, EPIFANO F., GENOVESE S., CURINI M., GRENIER D. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. . *J Nat Prod*, . 2011.;74,:26-31.
162. P. H. chalcone-définition. . *Journal des femmes santé*. 2015.
163. CARROLL ARF, G. A.; SMITH, J.; GUYMER, G. P.; QUINN, R. J. . 2008, : 1479-80.
164. NIELSEN S.F. CSB, CRUCIANI G, KHARAZMI A., LILJEFORS T. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. . *J Med Chem*. 1998. ;41: 4819-32. .
165. F.L.Ansari SU, L.Hussain, T.Makhmoor, S.A. Nawaz, M.A.Lodhi, S.N. Khan, F.Shaheen, M.I. Chhouthary, A.Rahman ; . Synthesis and biological activities of chalcone and 1,5-Benzothiazepine derivatives :Promising new free-radical scavengers, and Esterase, Urease, and α -Glucosidase Inhibitors; . *Journal Of Chemistry and Biodiversity*,. 2005;; 2,:487-96.

REFERENCES

166. Cathie Martin FQ, Erich Grotewold and Yimei Lin and Ann Hirsch ; . Flavonoid Biosynthesis. A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology, . Plant Physiology;. 2001;:126
167. Jeffrey E. Young JSK, and Marjorie E. Weishaar, . Schema Therapy: A Practitioner's Guide, . New York: 2003, .
168. Brandao G.C. KEG, Duarte M.G.R., Braga F.C., Souza Filho J.D., Oliveira A.B., . Antimicrobial, antiviral and cytotoxic activity of extracts and constituents from *Polygonum spectabile* Mart. Phytomedicine, . (2010) 17: 926–9.
169. Nandedkar N. JD, Arote Y., Patel M., Kadam V.,. Recent developments in synthesis and application of multifaceted chalcone compounds. . Indo American Journal of Pharmaceutical Research,. (2013) 3(9).
170. Ameta K.L. RN, Kumar B., . Synthesis of some novel chalcones and their facile one-pot conversion to 2-aminobenzene-1, 3-dicarbonitriles using malononitrile, . Analele University București – Chimie ,. (2011) 20(1) 15- 24.
171. Rajendra Prasad Y. LRA, RAMBABU R.,. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives, . E-Journal of Chemistry,. (2008); 5(3):461-6.
172. Dridi. D. Synthèse de dérivés coumariniques d'intérêts biologiques et antioxydants. : Université de Lorraine,France; 2015. .
173. Kamala Chand Gautam and Dharmchand Prasad Singh. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Isoxazole Derivatives of Thiophene, . Chem Sci Trans,. (2013) 2(3), :992-6. .

Résumé :

Les hétérocycles soufrés et les chalcones constituent deux grandes classes des composés organiques très intéressantes vue leurs diverses activités thérapeutiques. L'objectif de notre étude est de synthétiser, par condensation de la thiourée sur plusieurs chalcones-eux-mêmes synthétisées par réaction de Claisen-Schmidt-, de nouveaux hétérocycles soufrés. Les produits ainsi obtenus, seront d'abord caractérisés par solubilité ; ensuite, identifiés par mesure du point de fusion. Enfin, leurs activités antibactériennes sont testées sur trois souches de référence. Les résultats ont conclu à un rendement bon pour la majorité des synthèses mais médiocre pour quelques-unes ce qui nécessite une amélioration de méthode et matériels.

Mots clés : hétérocycles, hétérocycles soufrés, chalcones, activités thérapeutiques, condensation, réaction de Claisen-Schmidt, activités antibactériennes.

Abstract :

Sulfur heterocycles and chalcones constitute two large classes of organic compounds of great interest for their various therapeutic activities. The objective of our study is to synthesize, by condensation of thiourea on several chalcones -themselves synthesized by Claisen-Schmidt reaction-, some new sulfur heterocycles. The products thus obtained, will be first characterized by solubility; then, identified by measurement of the fusion point. Finally, their antibacterial activities were tested on three reference strains. The results concluded to a good yield for the majority of the syntheses but poor for some of them which requires an improvement of method and materials.

Key words: heterocycles, sulfur heterocycles, chalcones, therapeutic activities, condensation, Claisen-Schmidt reaction, antibacterial activities.

ملخص:

تمثل الحلقات الهجينة بالكبريت والكالكونات فئتين غنيتين من المركبات العضوية المثيرة للاهتمام نظرا لخصائصها العلاجية المتنوعة. الهدف من هذه الدراسة هو تصنيع جزيئات جديدة من الحلقات الهجينة بالكبريت عن طريق تفاعل التكتيف بين الثيوريا والكالكونات مختلفة -تم تصنيعها عن طريق تفاعل كلايسين شميدت Claisen-Schmidt-. المركبات المتحصل عليها تم تحديد بعض خصائصها: درجة الانحلال ثم درجة الانصهار. أخيرا تم اختبار نشاطها المضاد للبكتيريا على ثلاث سلالات مرجعية. خلصت النتائج إلى عائد جيد لغالبية التركيبات ولكنه منخفض بالنسبة للبعض الآخر، الأمر الذي يتطلب تحسيفا في الطريقة والمواد.

الكلمات المفتاحية: الحلقات غير المتجانسة، الكالكون، الأنشطة العلاجية، التكتيف، تفاعل كلايسين شميدت، الأنشطة المضادة للبكتيريا.

