

1. MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI OUM EL BOUAGHI  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



**DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE**

**THESE**

N° d'ordre.....

En vu de l'obtention

**DU DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES**

**Option : Chimie Organique**

**Synthèse, Structure de quelques dérivés  
Pyrazoliniques et Etude de leur Activité  
Biologique**

Présentée par : **Sid Assia**

Soutenu le : 12/06/2012

Devant le jury composé de :

Président	:	Pr. Bouchemma Ahcen	Université O.E.B
Rapporteur	:	Pr. Lamara Kaddour	Université Jijel
Co-Encadreur	:	Pr. Mokhtari Mahieddine	Université O.E.B
Examineur	:	Pr. Teniou Abderrahmane	Université Constantine
Examineur	:	Pr. Gouasmia Abdelkrim	Université Tébessa
Examineur	:	Pr. Aouf Noureddine	Université Annaba

**2011/2012**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## Remerciements

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au sein du laboratoire de chimie appliquée et technologie des matériaux, faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie, département de sciences de la matière, université de Larbi Ben M'hidi à Oum El Bouaghi sous la direction du professeur Kaddour Lamara recteur à l'université de Jijel. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son équipe ainsi que pour la confiance qu'il m'a accordée et pour les conseils qu'il a su me prodiguer.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Mahieddine Mokhtari Professeur à l'université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet. Je le remercie également pour avoir bien voulu apporter des observations utiles et constructives lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je remercie ainsi: Monsieur Ahcen Bouchemma professeur à l'université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi bien voulu me faire l'honneur d'être présidé le Jury, également, je remercie Monsieur Noureddine Aouf professeur à l'université Badji Mokhtar à Annaba, Monsieur Gouasmia Abdelkrim professeur à l'université Larbi Tbessi à Tébessa et Monsieur Abderrahmane Teniou professeur à l'université Mentouri à Constantine d'être membres de jury de cette thèse.

Si un laboratoire de synthèse organique est un lieu de travail, il est aussi un endroit où les contacts humains et les échanges sont nombreux. Dans ce contexte, j'aimerais remercier toutes les personnes que j'ai côtoyées durant ces cinq années de thèse.

Je voudrai aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes dont l'aide et l'enthousiasme ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier le Docteur Paul Mosset qui a réalisé de nombreux spectres RMN à l'école de chimie à Rennes sans oublier Philip Jehan et Muriel Escadellas qui m'ont servi de faire l'analyse élémentaire ainsi que pour Mr Ali ingénieur du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Mohamed Boudhief à Oum El Bouaghi et son équipe qui m'ont servi de passer mes produits aux tests

biologiques. Également, je remercie Pr Malik Rassoul Yacine El Hillo, Pr. Mustafa Bouhenguel directeur du laboratoire de recherche de chimie appliquée et technologie des matériaux et Pr Abdelkader Nouri président du conseil scientifique de la faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie.

Enfin, à mes collègues de laboratoire, pour leur disponibilité, leurs conseils fructueux et leur sens de l'humour, un grand MERCI. Je remercie aussi, Amel, Naima, Soumia, Nouara, en souvenir des moments partagés de travail et de convivialité.

En particulier, je remercie mon mari qui m'a permis de poursuivre mes travaux de recherche et d'effectuer une thèse en chimie organique. Il m'a fait confiance tout au long de ma recherche et m'a donné la liberté de suivre mes passions, surtout mes enfants qui n'ont pas toujours compris ce que je faisais ni pourquoi je le faisais. En plus de l'amour que j'éprouve pour eux, je les admire.

## Sommaire

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre I Les cétones <math>\alpha,\beta</math>-insaturées</b>	
<b>I Introduction</b> .....	3
<b>II Intérêt des cétones <math>\alpha,\beta</math> insaturées</b> .....	4
II-1 Intérêt thérapeutique .....	4
II-2 Intérêt des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées en synthèse organique .....	7
<b>III Synthèse des cétones <math>\alpha,\beta</math>-insaturées</b> .....	8
III-1 condensation aldolique .....	9
III-1-1 Mécanisme général.....	9
III-1-1.1 Mécanisme baso-catalysé.....	10
III-1-1.2 Mécanisme acido-catalysé.....	10
III-1-2 Types de la condensation aldolique.....	11
III-1-2.1 Autocondensation.....	11
III-1-2.2 Condensation aldolique intramoléculaire.....	12
III-1-2.3 Condensation aldolique croisée .....	13
III-1-2.4 Condensation aldolique mixte.....	14
III-1-3 Stériosélectivité de la condensation aldolique mixte.....	15
III-1-3.1 Diastéréosélectivité simple.....	15
III-1-3.2 Sélectivité diastéréofaciale.....	15
III-1-3-3 Stéréodifférentiation double.....	16
III-1-4 Contrôle régiochimique et stéréochimique de la condensation aldolique mixte.....	16
III-2 Autres méthodes de synthèse des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées.....	19
III-2-1 Réaction de Wittig.....	19
III-2-2 Oxydation ménagée de l'alcool allylique.....	19
III-2-3 Halogénéation suivie d'une élimination.....	20
<b>IV Réactivité des cétones <math>\alpha,\beta</math> -insaturées</b> .....	22
IV-1 Réactivité chimique.....	22
IV-2 Réactivité photochimique.....	25
<b>V Conclusion</b> .....	27

## Chapitre II Cycloaddition. Pyrazolines et leurs dérivés

<b>I Cycloaddition</b> .....	28
I-1 Introduction.....	28
I-2 Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 .....	28
I-3 Exemples de réaction .....	29
<b>II Hétérocycles</b> .....	30
II-1 Généralités.....	31
II-2 Structures.....	32
II-3 Importance des composés hétérocycliques.....	33
<b>III Pyrazoline</b> .....	35
III-1 Historique.....	35
III-2 Définition de la pyrazoline.....	36
<b>IV Pyrazole</b> .....	36
IV-1 Définition de pyrazole.....	36
IV-2 Dérivés pyrazolés.....	37
<b>V Synthèse des pyrazolines</b> .....	37
V-1 Synthèse des pyrazolines par la réaction de $\alpha,\beta$ étones avec phénylhydrazine.....	37
V-2 Synthèse des pyrazolines par la réaction de $\alpha,\beta$ étones avec diazométhane et des hydrazines.....	39
V-2-1 Introduction.....	39
V-2-2 Synthèse des pyrazolines par la réaction des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées avec diazométhane.....	40
V-2-2.1 Réaction du diazométhane avec des chalcones.....	41
V-2-2.2 Réaction du diazométhane avec des cétones exocycliques $\alpha,\beta$ -insaturées.....	45
V-2-3 Synthèse des pyrazolines par réaction de $\alpha,\beta$ étones et des hydrazines.....	48
V-2-3.1 Réaction des aldéhydes $\alpha,\beta$ -insaturées avec des hydrazines.....	48
V-2-3.2 Préparation de 2- pyrazolines par la réaction des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées avec des hydrazine.....	48
V-2-3.2.1 Réaction de dibenzylidèneacétones avec Hydrazines.....	49
V-2-3.2.2 Synthèse de 2- pyrazolines par la réaction de dibromochalcones et des hydrazines.....	50
V-2-3.2.3 Réaction de l'époxyde chalcones avec Hydrazines.....	50

V-2-3.3 Préparation de 2- pyrazolines par la réaction de flavonones avec hydrazine.....	51
V-2-3.4 Synthèse de 2- pyrazolines par la réaction des cétones exocycliques $\alpha,\beta$ – insaturées avec des hydrazines.....	51
<b>VI Intérêts des pyrazolines</b> .....	55
<b>VII Effets pharmacologiques des dérivés pyrazoliniques</b> .....	55
VII-1 Effet antalgique.....	55
VII-2 Effet anti- inflammatoire.....	55
VII-3 Effet anti- agrégeant plaquettaire.....	55
VII-4 Effet digestifs.....	55
VII-5 Effet rénaux.....	56
VII-6 Effet fœto-maternels.....	56
VII-7 Effet broncho-pulmonaires.....	56
VII-8 Effet immuno-allergiques.....	56
<b>VIII Conclusion</b> .....	57

### Chapitre III Synthèse, Résultats et Discussion

<b>I Synthèse des cétones <math>\alpha,\beta</math> –insaturées</b> .....	58
I-1 Introduction.....	58
I-2 Synthèse .....	58
I-2-1 Synthèse des chalcones ( <b>176a-g</b> ) .....	58
I-2-2 Synthèse de Benzylidèneacétone ( <b>187h</b> ) et dibenzylidèneacétone ( <b>178i</b> ) .....	58
I-3 Synthèse des Dibenzylidèncycloalkanones ( <b>179 j-l</b> ) .....	59
I-4 Synthèse des bis-chalcones.....	59
I-4-1 Synthèse de 1,4 bis-(éthénylbenzoyl) benzène ( <b>182m</b> ) .....	59
I-4-2 Synthèse des bis-chalcones ( <b>183n-p</b> ) .....	60
I-5 réactivité	
I-5-1 Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	61
I-5-2 Caractéristiques spectroscopiques.....	62
<b>II Synthèse des dérivés pyrazoliniques</b> .....	63
II-1 Introduction.....	63
II-2 Synthèse .....	63
II-2-1 Synthèse de 3- Substitué -5- phényl -2-pyrazolines ( <b>184a-c</b> ) .....	63
II-2-2 Synthèse de 1- Acétyl -3-substitué -5 phényl-2- pyrazolines ( <b>185d-f</b> ) .....	64
II-2-3 Synthèse de 1-Phényl-3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines ( <b>186g-h</b> ) .....	64

II-2-4 Synthèse de 1-Formyl -3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines ( <b>187 i-l</b> ) .....	64
II-2-5 Synthèse de 1-Benzyl-3,5- diphényl-2- pyrazolines ( <b>188m-n</b> ) .....	65
<b>III Réactivité et caractéristiques spectroscopiques et physico-chimiques des dérivés pyrazoliniques synthétisés</b> .....	65
III-1 réactivité.....	65
III-2 Caractéristiques physicochimiques.....	66
III-3 Caractéristiques spectroscopiques.....	67
<b>IV Activité biologique</b> .....	69
IV-1Introduction.....	69
IV-2 Technique utilisée .....	70
IV-2-1 Test d'évaluation antibactérienne.....	70
IV-2-2 Test d'évaluation antifongique.....	71
IV-3 Résultats des deux tests.....	71
IV-3-1 Résultats du test bactériostatique.....	71
IV-3-2 Répartition des souches des Coccsi Gram+ et bacilles Gram- en fonction de CMI et CMI modale.....	72
IV-3-3 Résultats du test antifongique.....	74
<b>V Conclusion</b> .....	76

#### **Chapitre IV Protocoles expérimentaux**

<b>I Généralités</b> .....	77
I-1 Produits utilisés.....	77
I-2 Appareillages d'analyse physique et spectrométrie.....	77
<b>II Protocoles expérimentaux</b> .....	79
II-1 Préparation de cétones $\alpha,\beta$ –insaturées.....	79
II-1-1 Préparation des dérivés chalconiques .....	79
II-1-2 Préparation du benzylidèneacétone.....	83
II-1-3 Préparation de dibenzylidèneacétone.....	84
II-1-4 Préparation des dibenzylidènecycloalkanones.....	85
II-1-5 Préparation des bis-chalcones.....	86
<b>III Préparation des dérivés pyrazoliniques</b> .....	90
III-1 Préparation des dérivés pyrazoliniques ( <b>184a-c</b> ) .....	90
III-2 Préparation des dérivés pyrazoliniques ( <b>185d-f</b> ) .....	92
III-3 Préparation des dérivés pyrazoliniques ( <b>186g-h</b> ) .....	94
III-4 Préparation de 1- Formyl-3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines ( <b>187i-l</b> ) .....	95

III-5 Préparation de 1- Benzyl-3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines ( <b>188m-n</b> ) .....	100
<b>Conclusion générale</b> .....	102
<b>Bibliographie</b> .....	103
<b>Annexe</b> .....	113

#### **Liste des figures**

Figure-1.....	1
Figure-2.....	2
Figure-3.....	3
Figure- 4.....	29
Figure-5.....	30
Figure-6.....	31
Figure-7.....	67

#### **Liste des Tableaux**

Tableau-1 .....	61
Tableau-2 .....	66
Tableau-3 .....	70
Tableau-4 .....	71
Tableau-5 .....	72
Tableau-6 .....	72
Tableau-7 .....	73
Tableau-8 .....	74

# **INTRODUCTION GENERALE**



antifongique des nouveaux dérivés pyrazoliniques préparés dans notre laboratoire pour essayer de mettre au point la relation analogique Structure-Activité.

Notre travail englobe quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous décrivons une mise au point bibliographique sur les cétones insaturées, l'activité biologique de quelques composés carbonylés insaturés et leurs différentes synthèses.

Dans le deuxième chapitre, nous rapportons une mise au point bibliographique sur la cycloaddition dipolaire qui conduit à la synthèse des pyrazolines à partir des cétones insaturées et l'activité biologique de quelques dérivés pyrazoliniques.

Le troisième chapitre est consacré à la synthèse d'une série de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées dont quelques unes ont été utilisées comme molécules sondes pour préparer les dérivés pyrazoliniques correspondants. On aborde aussi dans ce chapitre, l'évaluation antibactérienne des nouveaux composés qui a été testée sur des souches *Cocci* Gram+ et *Bacilles* Gram- ainsi que pour leur activité antifongique qui a été testée sur trois champignons. Ce chapitre englobe aussi la discussion des résultats obtenus ainsi que pour les mécanismes impliqués.

Dans le quatrième chapitre, on décrira les protocoles expérimentaux des composés préparés ainsi que pour leurs données spectrales.

En fin, on termine par une conclusion générale et perspective suivis par la bibliographie et une annexe.

# **CHAPITRE I**

## **Généralités sur les cétones $\alpha,\beta$ -insaturées**

## I Introduction

La chimie des dérivés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés est d'une grande actualité et présente un intérêt considérable depuis la découverte des dérivés à haute activité biologique.

Les différentes applications de ces molécules ont suscité un grand intérêt de la part des chimistes par la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives et par la mise au point de nouvelles méthodes conduisant à ce genre de composés.

Parmi ces molécules carbonylées  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées on cite:

- Les dérivés d'esters quinoléiques  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés (transformés en dérivés quinoléiques et en quelques dérivés quinoléiques pyrrolidiniques) ;
- Les dérivés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$ -éthyléniques (matières premières pour la synthèse des prostaglandines) ;
- Les aldéhydes  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés ;
- Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées.

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées sont en général obtenues par voie synthétique ou par extraction à partir des plantes<sup>4,5</sup>, présentant une large application biologique et médicale. Elles assurent des activités intéressantes contre plusieurs maladies, notamment le cancer<sup>4,6</sup>, le paludisme<sup>7</sup>, le rhumatisme<sup>8,9</sup>, le diabète<sup>10</sup>, ...etc.

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées conjuguent la présence d'une fonction carbonyle adjacente à une fonction alcène. L'hybridation de chaque atome formant cette structure est de type  $sp^2$ .

L'enchaînement de ces deux liaisons  $\pi$  conduit à plusieurs représentations possibles ou plusieurs formes limites (formes de résonance). (**Figure-2**)

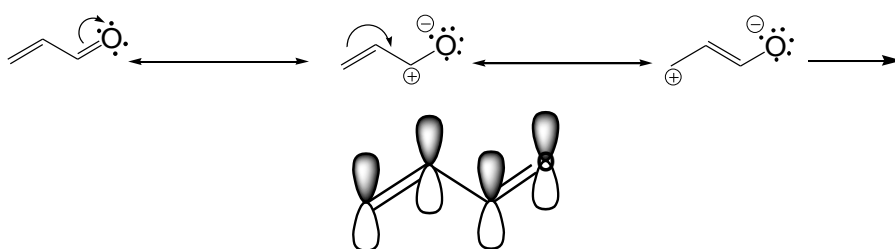


Figure-2

Une représentation globale de la structure conduite à une seule orbitale moléculaire,  $\pi$ , englobant les quatre atomes avec deux sites déficitaires en électrons, en C-2 et en C- 4, et un site de densité électronique importante sur l'oxygène. (**Figure-3**)

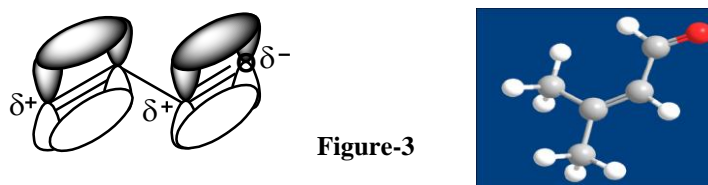


Figure-3

Ainsi on retrouve une réactivité particulière de la fonction carbonyle.

- L'addition 1, 2, où le carbone en 2 est attaqué par un nucléophile (A)
  - Les doublets de l'oxygène jouent le rôle d'une base réagissant avec les acides (B)
- et la fonction alcène, où la double liaison carbone-carbone est un site de forte densité électronique, est souvent attaquée en premier lieu par un électrophile, mais également une réactivité globale engageant l'ensemble de la structure ce qui conduit à considérer les fonctions dans les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées comme une fonction entière. Cette réactivité globale se traduit par l'addition 1,4 où le carbone en 4 est attaqué par un nucléophile (C) (Figure-4).

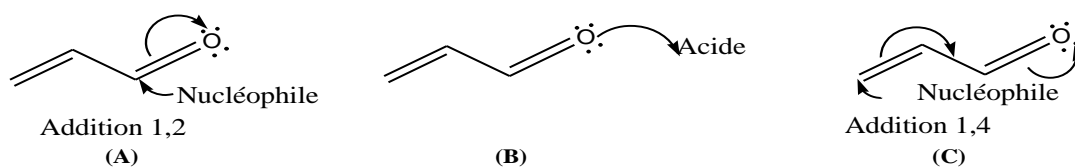
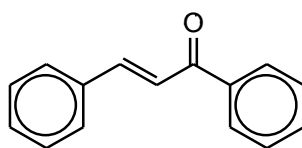


Figure-4

Nombreuses cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées sont intéressantes, en particulier les chalcones qui possèdent des noyaux aromatiques.



Chalcone

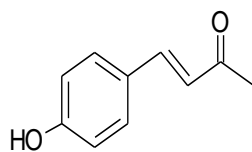
L'activité biologique de ces produits diffère selon leur structure, leur substitution et de leur stéréo-isomérisation.

## II Intérêt des cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturées

### II-1 Intérêt thérapeutique

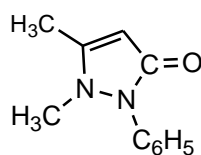
Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées représentent une classe de composés importante en chimie organique, à cause de leur activité biologique et leur effet thérapeutique.

Le 4-(4'-hydroxyphényl) but-3-ène-2-one (**4**) s'est avéré efficace contre le cancer<sup>11</sup>. Ce composé a été isolé à partir des plantes médicinales et fût utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise<sup>12</sup>.



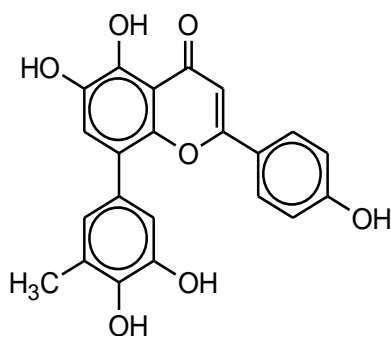
(4)

La diméthylphénylpyrazolone (**5**)<sup>13</sup> est utilisée comme antipyrétique analgésique sous le nom d'antipyrine<sup>14</sup>.



(5)

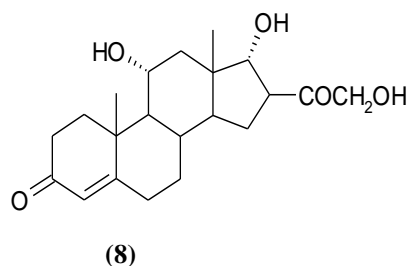
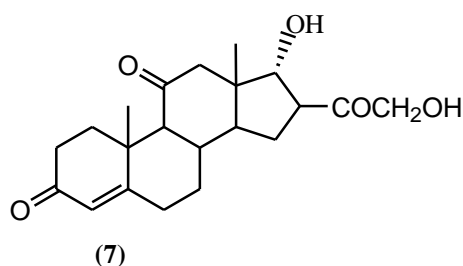
La chrysopogen acicularis (**6**)<sup>15</sup> est un produit qui inhibe la prolifération des cellules KB par sa liaison à l'acide nucléique ADN.



(6)

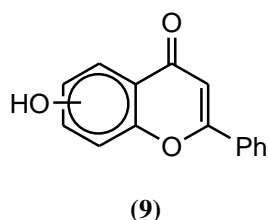
Les composés de type stéroïdes contenant le système conjugué énone sont appelés corticostéroïdes qui sont très utilisés en thérapie médicale.

Lors des deux années (1936-1937), deux stéroïdes intéressants ont été découverts, il s'agit de la cortisone (**7**) et l'hydroxycortisone (**8**), qui n'ont plût être utilisés que dix ans plus tard par suite de difficultés que posait la recherche technique de préparation industrielle<sup>16</sup>.

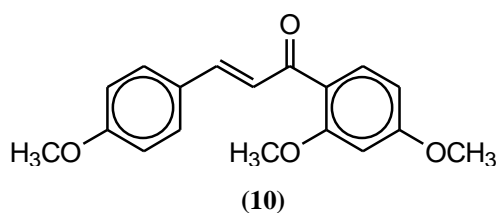


Ces deux molécules présentent une grande importance physiologique quant à leurs systèmes métaboliques, tissulaires, hématologique et endocriniens. Leurs utilisations thérapeutiques sont diverses, notamment, dans les maladies du collagène, le rhumatisme, la polyarthrite..., ainsi que dans les maladies allergiques comme : l'asthme, le rhume des foins, les dermatoses réactionnelles et certains eczémas<sup>16</sup>... etc.

Le chromone (9)<sup>17</sup> est très efficace contre les symptômes liés aux maladies du cerveau. Il est employé dans le traitement des maladies chroniques telles que les troubles neurologiques.



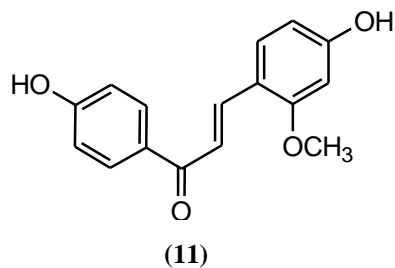
Le métocalchone (10)<sup>18</sup> est utilisé dans le traitement de la vésicule biliaire ainsi que les ictères et les hépatites en général.



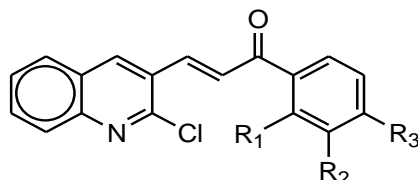
Certains dérivés chalconiques traitent les ulcères gastro-intestinaux<sup>19, 20</sup>, d'autres sont utilisés comme antibactériens.

Tamotsu et ses collaborateurs<sup>21</sup> sont parvenus à extraire un dérivé naturel du chalcone à partir des racines d'une plante appelée *Glycyrrhiza Echinata L.*

Ce dérivé chalconique nommé Echinatin ou licochalcone (11). Il est utilisé en tant qu'antibiotique<sup>22,23</sup>.

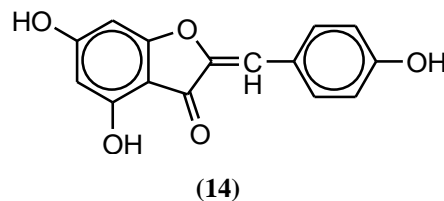
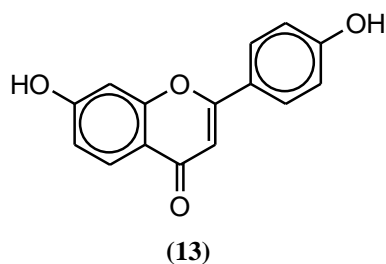


Les chalcones (12) à noyau quinoléique sont très efficaces contre la malaria<sup>24</sup>.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
H	MeO	MeO
MeO	H	MeO
F	H	F

Par ailleurs, certains dérivés chalconiques servent pour la synthèse du flavone (13) et l'aurone (14)<sup>25,26</sup> ...etc.



## II-2 Intérêt des cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturées en synthèse organique

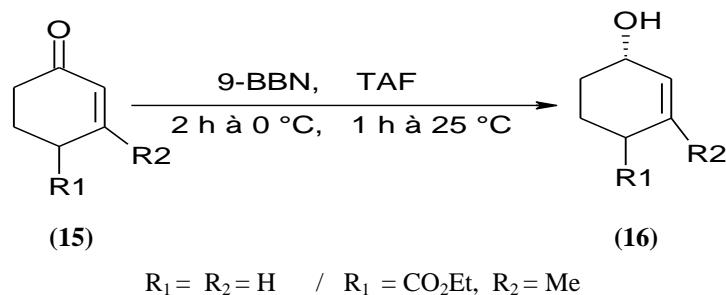
Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées présentent des propriétés chimiques propres à chacune des deux fonctions considérées individuellement, mais le système conjugué peut aussi réagir comme une seule fonction.

La double liaison en  $\alpha$  du carbonyle confère à la molécule une réactivité particulièrement intéressante dans la mesure où elle constitue le siège de plusieurs réactions propres au système  $\pi$ .

La fonction carbonyle est également un site d'attaque intéressant pour plusieurs nucléophiles et elle peut subir plusieurs réactions propres au groupement carbonyle.

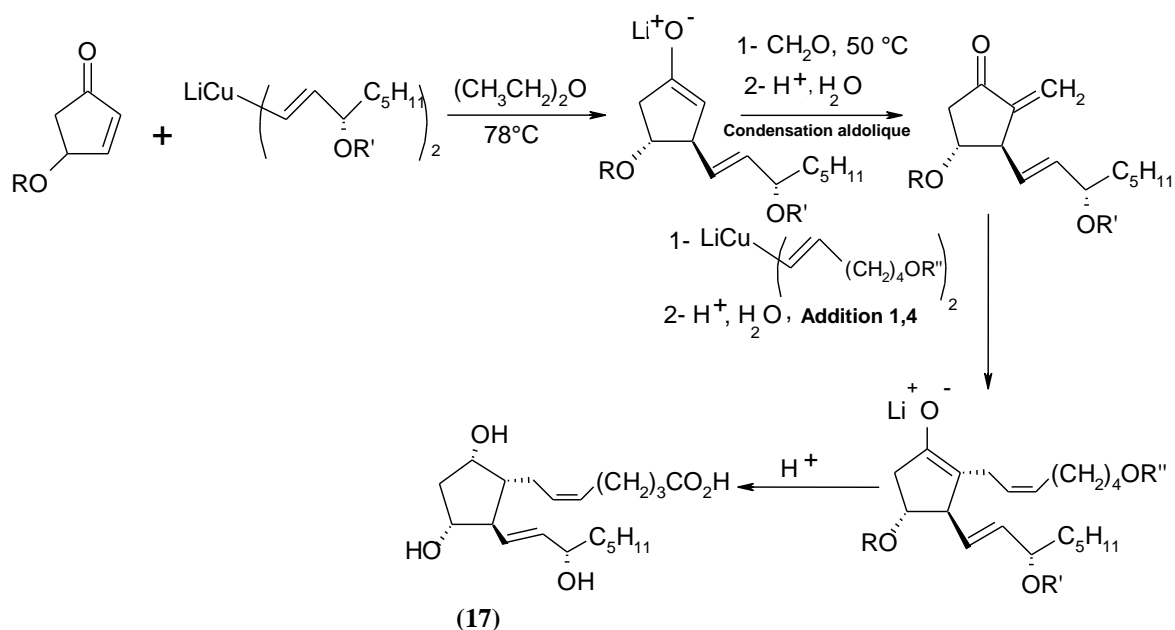
Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées sont exploitées dans des différentes synthèses organiques :

- Elles peuvent donner des alcools allyliques par réduction sélective<sup>27</sup>. Par exemple la réduction des composés cétoniques  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés (**15**) par le 9-Boro-*bicyclo*[1-3-3] Nonane (9-BBN) est très sélective et conduit aux alcools allyliques (**16**) avec d'excellents rendements et ce même en présence d'autres groupements fonctionnels<sup>28</sup>. (Schéma-1)



**Schéma-1**

- Le système carbonylé  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé est souvent le siège d'addition 1, 4. En effet, les dérivés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$ -éthyléniques sont la matière première pour la synthèse des prostaglandines (**17**)<sup>29</sup>. (Schéma-2)



**Schéma-2**

### III Synthèse des cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturées

Les méthodes de synthèse des cétones et des aldéhydes  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés sont diverses, cependant la plus répandue est la condensation aldolique.

### III-1 Condensation aldolique<sup>30-32</sup>

La condensation aldolique est une réaction classique en chimie organique qui se produit entre deux cétones et/ou aldéhydes et l'une des méthodes les plus utilisées pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone, suivie éventuellement d'une élimination d'une molécule d'eau lorsque la réaction a lieu entre deux composés carbonylés différents afin de donner des énones.

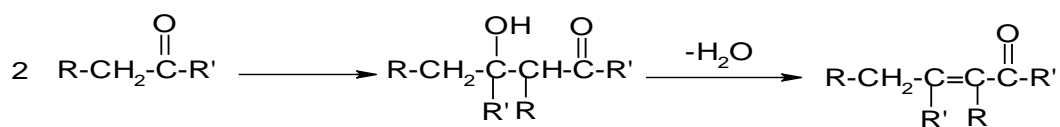
On notera que les anglo-saxons utilisent les termes « aldol » et « aldolisation » pour désigner tous les composés carbonylés  $\beta$ -hydroxylés et les réactions de condensation qui donnent leur naissance, lorsque l'eau se condense lors de la réaction on appelle souvent aldolisation, il y a formation d'un aldéhyde-alcool : l'aldol, c'est le cas de la condensation aldéhyde + aldéhyde, ou cétoaldolisation s'il y a formation d'une cétone-alcool : le cétoaldol, c'est le cas de condensation aldéhyde + cétone et cétone + cétone.

Ce type de réaction a lieu très souvent dans les synthèses naturelles, par exemple, les fibres de collagène sont renforcées par la formation de ponts via des condensations aldoliques entre des unités d'aldéhyde.

#### III-1-1 Mécanisme général

La condensation aldolique est une autocondensation acido ou baso catalysée d'un aldéhyde ou d'une cétone disposant d'un hydrogène sur le carbone  $\alpha$  (aldéhyde ou cétone énolisables), le produit de la réaction subit d'autres transformations, en particulier une déshydratation selon les conditions thermodynamiques (souvent associées à un chauffage avec des cétones ou spontanément avec des aldéhydes), lorsqu'il reste un atome d'hydrogène en position  $\alpha$  on obtiendra alors un produit carbonylé  $\alpha, \beta$ -insaturé<sup>33-36</sup>.

D'après le schéma 3 suivant:



R, R' = H ou alkyle ou aryle.

Schéma-3

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

### III-1-1.1 Mécanisme baso-catalysé<sup>37-39</sup>

La réaction se déroule en plusieurs étapes :

- La première étape étant la formation de l'ion énolate en présence d'une base.
- La deuxième étape assure l'addition de l'ion énolate (le nucléophile) au carbone carbonyle (électrophile) qui est l'étape déterminante de la vitesse de la réaction.

Le mécanisme : (Schéma-4)

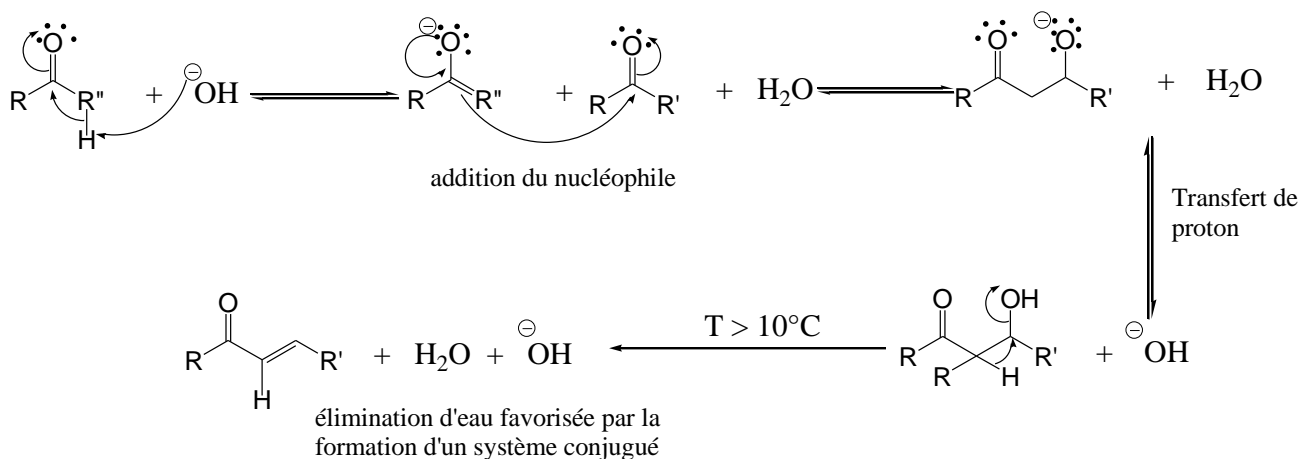


Schéma-4

En donnant l'exemple de condensation de deux molécules de heptanal représenté par le schéma suivant (Schéma-5)

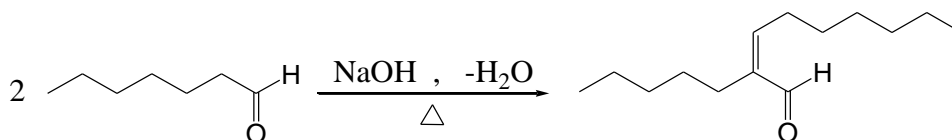


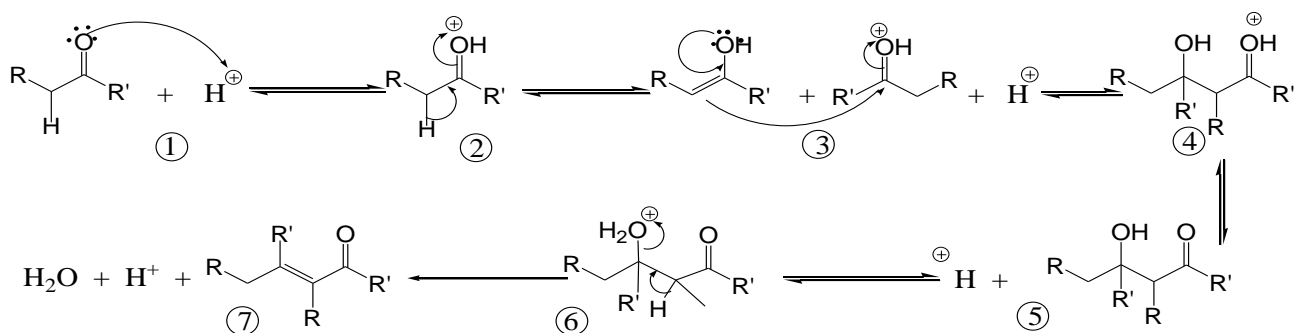
Schéma-5

### III-1-1.2 Mécanisme acido-catalysé<sup>37,38</sup>

Dans la condensation acido-catalysée, c'est le tautomère énolique de l'aldéhyde ou de la cétone qui joue le rôle de nucléophile.

Le groupe carbonyle est activé vis-à-vis de l'attaque nucléophile par la protonation de l'oxygène.

Le mécanisme : (Schéma-6)



- ①  $\rightleftharpoons$  ② (énolisation)  
 ③  $\rightleftharpoons$  ④ (addition nucléophile)  
 ⑤  $\rightleftharpoons$  ⑥ (transfert de proton)  
 ⑥  $\rightleftharpoons$  ⑦ (phase de déshydratation)

Schéma-6

### III-1-2 Types de la condensation aldolique

#### III-1-2.1 Autocondensation<sup>40,41</sup>

L'autocondensation est une réaction déroulant entre deux molécules identiques, deux aldéhydes ou deux cétones. La réaction de l'acétaldéhyde dans le milieu basique donne le 3-hydroxybutanal (**18**) qui se déshydrate en croton aldéhyde butène2-al<sup>42</sup> (**19**). (Schéma-7)

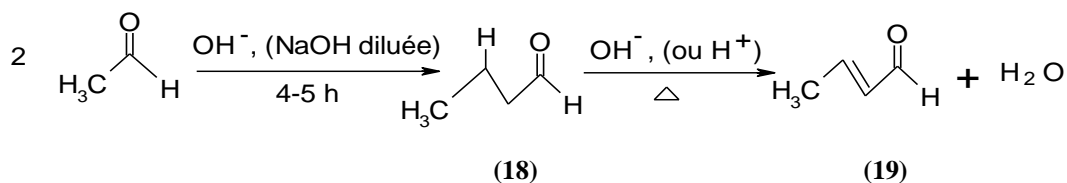


Schéma-7

Un autre exemple de la condensation aldolique inclut la réaction de deux molécules de butanal en donnant dans le milieu basique le 2-éthylhexèn-2-al (**20**). (Schéma-8)

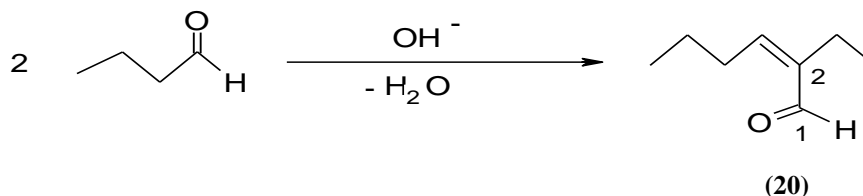


Schéma-8

Les travaux expérimentaux montrent que la condensation aldolique de l'acétone est favorisée dans le milieu acido-catalysé<sup>43</sup>. (Schéma-9)

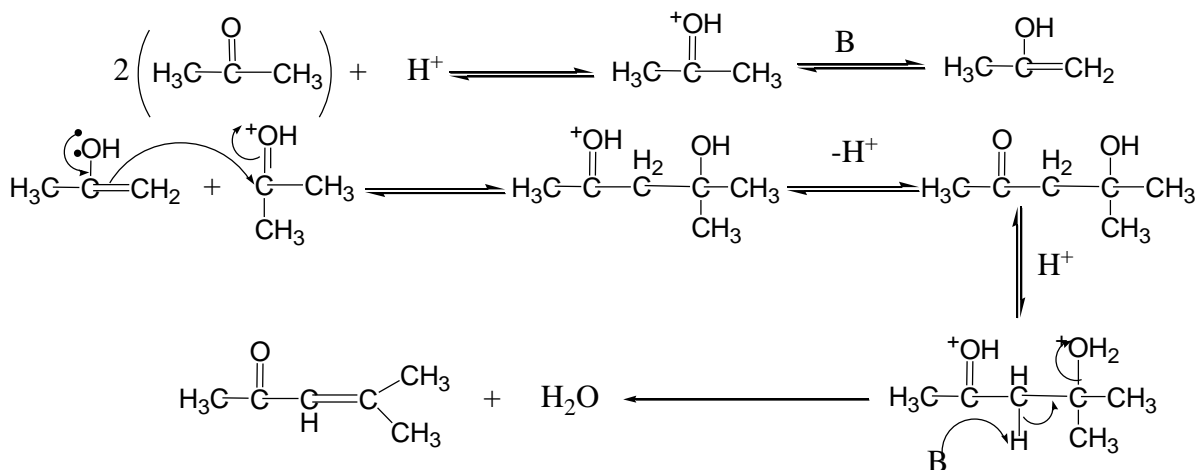


Schéma-9

### III-1-2.2 Condensation aldolique intramoléculaire<sup>44</sup>

Cette réaction est efficace en présence d'une molécule qui a deux fonctions cétones (diones), exemple ; la préparation du 3-méthyl cyclopentèn-2-one (**21**) à partir de hexa-2,5 dione. (Schéma-10)

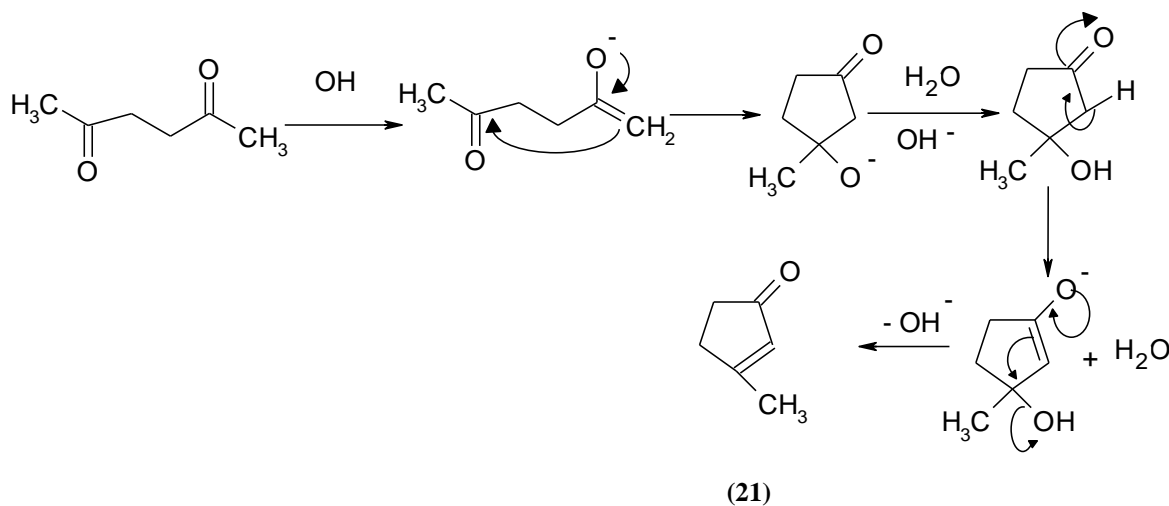


Schéma-10

Comme le montre le schéma-11, la réaction du nona-2,8-dione dans un milieu basique a donné le composé (**22**).

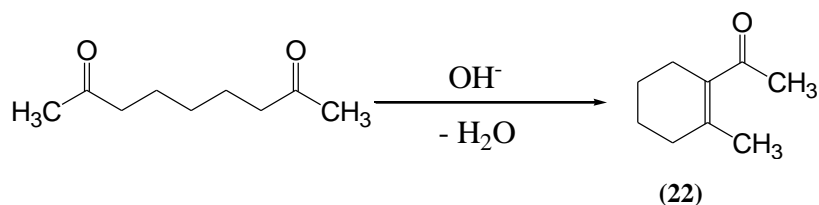
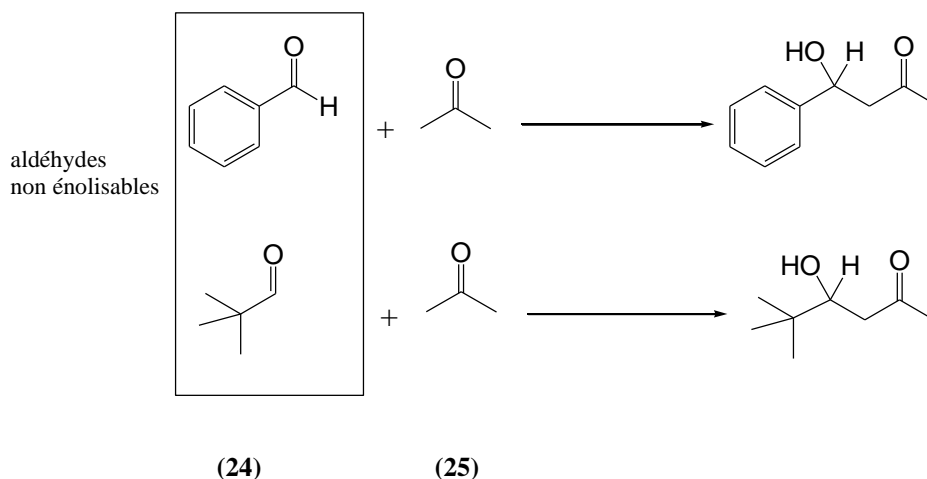


Schéma-11



Deux méthodes permettent de diminuer les problèmes lors des aldolisations croisées :

- a. Effectuer la réaction entre une molécule non énolisable (**24**) et une fonction cétone ou aldéhyde énolisables (**25**). (**Schéma-14**)



**Schéma-14**

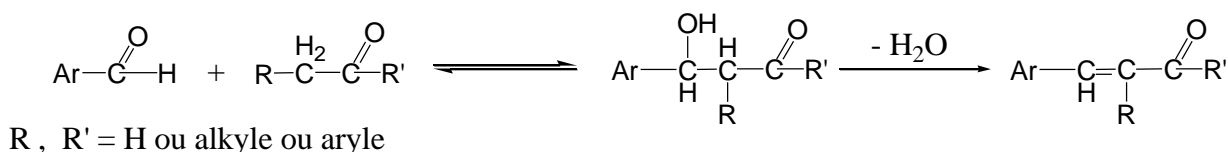
- b. Ou effectuer de l'énolate de manière univoque (irréversiblement) avec une base très forte comme **LDA** (Lithium Diisopropylamide) et ensuite de faire la condensation.

### III-1-2.4 Condensation aldolique mixte<sup>38</sup>

La réaction mettant en jeu entre deux composés carbonyles différents est dite condensation aldolique mixte et les composés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés obtenus ont généralement la stéréochimie la plus stable. Ces types d'aldolisation doivent se faire dans des conditions soigneusement contrôlées.

Dans le cas de la réaction du formaldéhyde avec l'acétone ; on doit éviter la polyaddition puisque tous les hydrogènes mobiles sont susceptibles d'être remplacés.

Le formaldéhyde et le benzaldéhyde constituent des substrats carbonyles particulièrement utiles dans la condensation aldolique mixte car ils ne forment pas d'énolates<sup>45,46</sup> et donnent rapidement des réactions d'addition comme présenté par le schéma suivant (**Schéma-15**).



**Schéma-15**

Cette réaction est catalysée par des acides ou des bases est appelée **condensation de Claisen-Schmidt**<sup>47</sup>.

La condensation mixte d'aldéhyde-cétone conduit au cétole, en raison de la plus grande électrophilie du carbone aldéhydique, la déshydratation est favorisée puisqu'elle conduit à un système conjugué résonant.

### III-1-3 Stéréosélectivité de la condensation aldolique mixte<sup>48</sup>

La condensation aldolique mixte comprend trois types de stéréosélectivité, qui dépendent de la nature des composés employés.

#### III-1-3.1 Diastéréosélectivité simple<sup>48</sup> :

La diastéréosélectivité simple se produit lorsqu'un aldéhyde achiral (**26**) réagit avec une cétone achirale (**27**), pour donner un mélange aldols syn et anti (**28**) et (**29**). (Schéma-16)

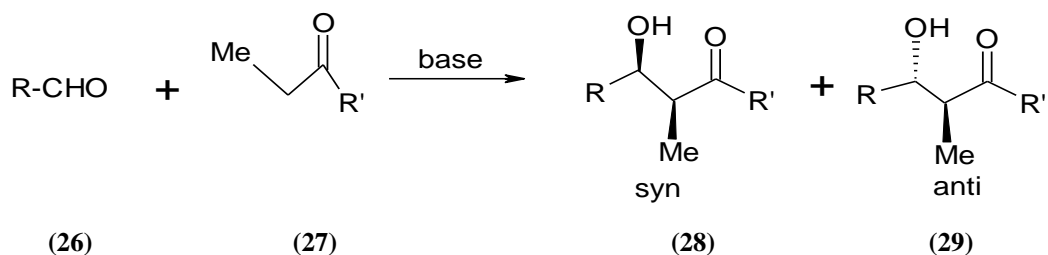


Schéma-16

#### III-1-3.2 Sélectivité diastéréofaciale<sup>49-51</sup> :

On observe ce type de sélectivité lorsque l'un de l'énolate ou le partenaire carbonyle possède un centre asymétrique au voisinage du centre actif.

La condensation aldolique d'un ion énolate achiral (**31**) avec un aldéhyde (ou cétone) chiral (**30**) de configuration S conduit à la formation de deux diastéréoisomères SRS (**32**) et SRR (**33**). (Schéma-17).

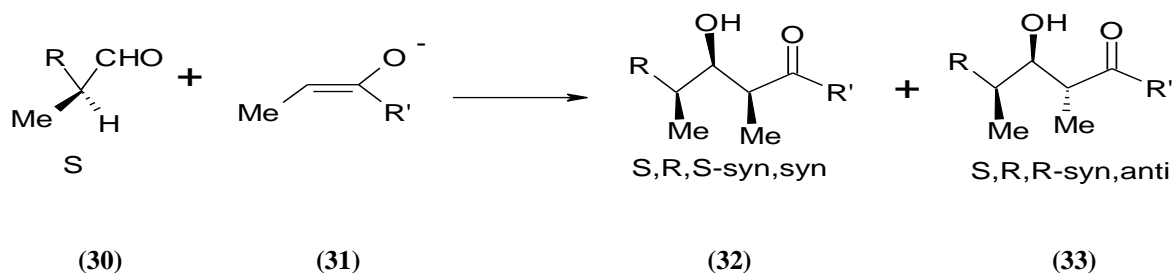


Schéma-17

La réaction d'un ion énolate chiral (**34**) de configuration **R** avec un aldéhyde (ou cétone) achiral (**26**), produit deux diastéréoisomères **RSR** (**35**) et **SRR** (**36**) (Schéma-18).

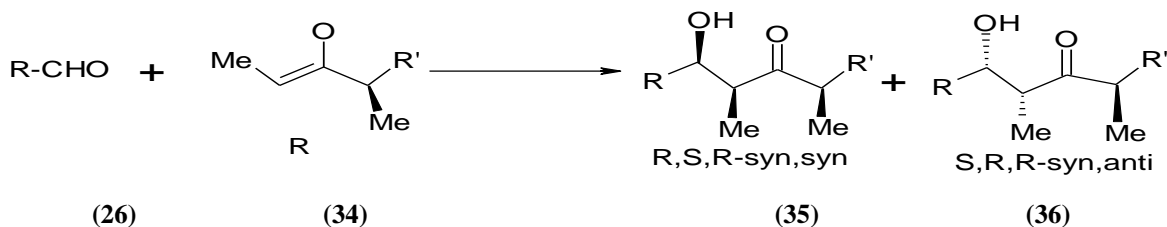


Schéma-18

### III-1-3.3 Stéréodifférentiation double<sup>49-51</sup>

La stéréodifférentiation double résulte de la réaction entre un ion énolate chiral (**34**) avec un aldéhyde (ou cétone) chiral (**30**). Le centre chiral **S** de l'aldéhyde et le centre chiral **R** de l'énolate restent intacts et conduisent aux diastéréoisomères **SRSR** (**37**) et **SSRR** (**38**). (Schéma-19)

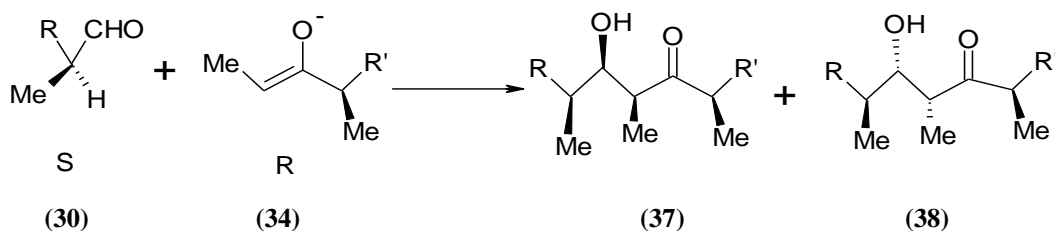


Schéma-19

### III-1-4 Contrôle régiochimique et stéréochimique de la condensation aldolique mixte

Le problème du contrôle des condensations aldoliques mixtes<sup>52</sup> entre aldéhydes et cétones présentant plusieurs sites possibles d'énolisation est intéressant. On réalise habituellement un type de réaction en convertissant le composé carbonyle qui doit servir de nucléophile ou énolate en éther silylé d'énol ou en métalloénolate<sup>53</sup>. Le nucléophile ainsi activé peut alors réagir avec le second composant de la réaction. Les réactions de ce type sont dites condensations aldoliques dirigées. Elles doivent être menées dans les conditions qui garantissent que la structure de produit final est bien celle que l'on souhaite.

Dans l'exemple ci-dessous, le nucléophile est converti en énolate lithié qui est plus réactif vis-à-vis de l'aldéhyde même à basse température<sup>54</sup>. (Schéma-20)

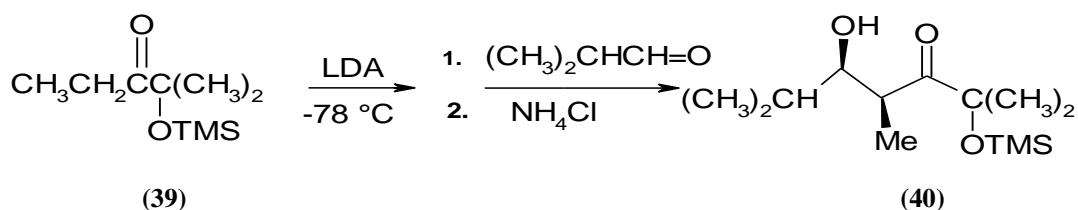


Schéma-20

Les réactions effectuées dans ces conditions passent par un état de transition cyclique de conformation chaise, dans laquelle le lithium ou un autre cation métallique est combiné à la fois à l'oxygène du carbonyle et à l'oxygène de l'énolate<sup>55</sup>. (Schéma-21)

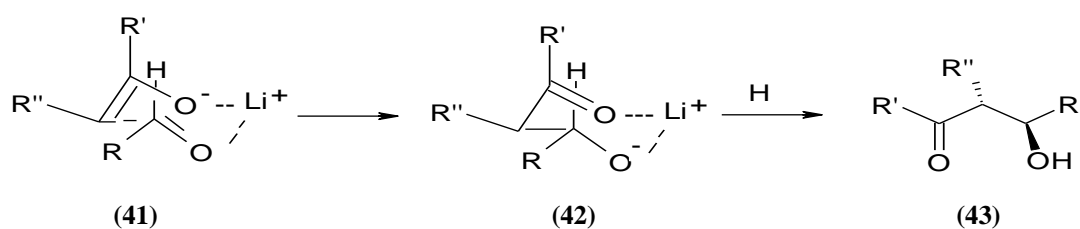


Schéma-21

Les schémas (22 et 23) illustrent successivement des condensations des énolates de magnésium et de zinc formés par déshalogénéation<sup>56, 57</sup>.

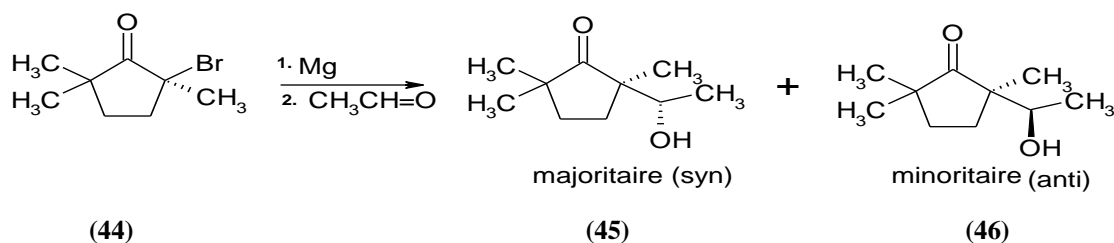


Schéma-22

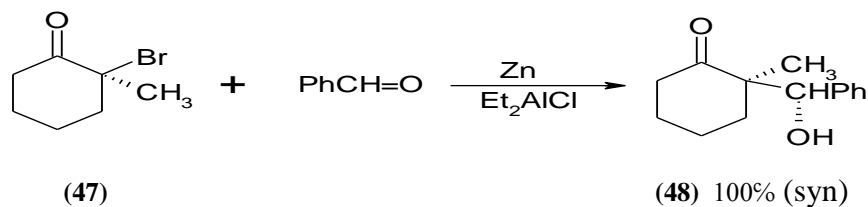


Schéma-23

Les énolates de bore (49) réagissent avec les aldéhydes pour donner des aldols (50). En général, la stéréosélectivité est plus élevée que pour les énolates de lithium ou de magnésium (Schéma-24).

Les distances de liaisons oxygène-bore sont plus courtes que celles des énolates métalliques, ce qui donne une structure plus compacte de l'état de transition cyclique (**Schéma-25**). Cela devrait amplifier les interactions stériques qui contrôlent la stéréosélectivité<sup>57</sup>.

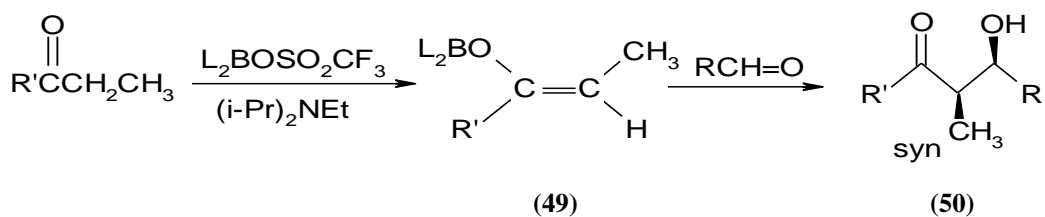
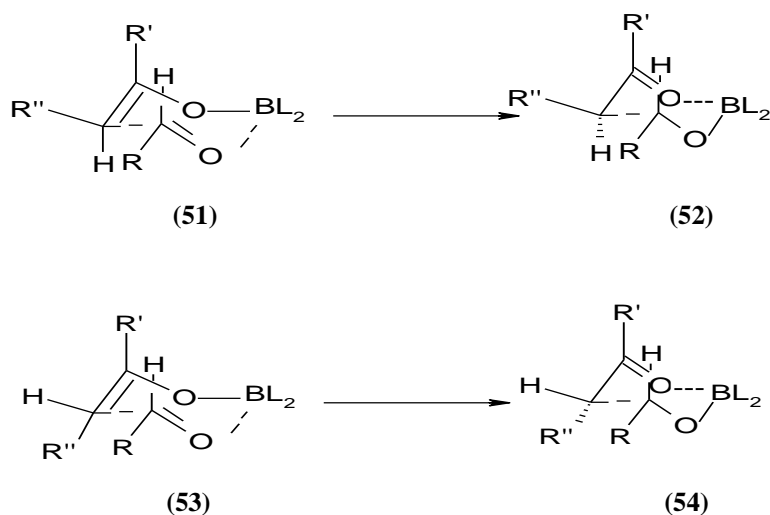


Schéma-24



L = Alkyle

Schéma-25

Les éthers silylés d'énol ne réagissent pas avec les aldéhydes, parce qu'une telle fonction n'est pas un nucléophile assez puissant. Cependant, les acides de *Lewis* déclenchent réellement la réaction par activation de la cétone.

La stéréochimie des réactions partant des éthers silylés d'énol n'a pas été explorée largement que pour les énolates lithiés et borés. La condensation catalysée par un acide de *Lewis* des éthers silylés d'énol des mêmes groupes structuraux que ceux étudiés des énolates lithiés, présentent une très faible stéréosélectivité<sup>58</sup>.

Le cas de l'éther silylé d'énol de l'éthyl-*ter*-butylcétone (**55**) qui donne principalement le stéréoisomère anti (**56**) (**schéma-26**)<sup>59</sup> est une exception ; ce résultat est l'opposé de la stéréosélectivité observée avec l'énolate lithié. On estime que ces

conclusions confirment l'hypothèse d'un état de transition non cyclique pour ces réactions<sup>36</sup> (schéma-27).

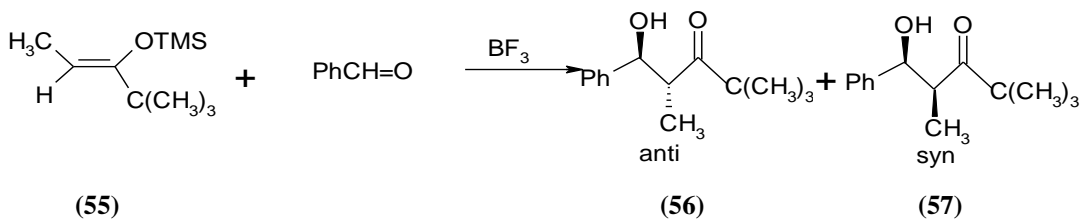


Schéma-26

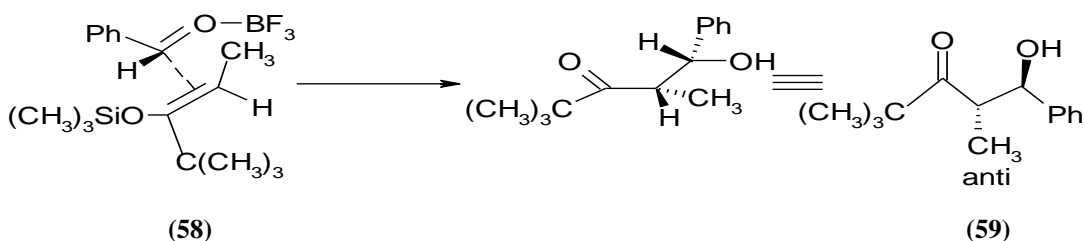


Schéma-27

### III-2 Autres méthodes de synthèse des cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturées :

#### III-2-1 Réaction de Wittig<sup>60</sup> :

La réaction de Wittig a une grande importance en synthèse organique, elle permet d'introduire une double liaison éthylénique dans le squelette d'une cétone ou un aldéhyde à partir d'une cétone (aldéhyde) et d'un ylure de phosphore (relativement stabilisé), qui est particulièrement utile dans la préparation des composés naturels tels que le  $\beta$ -carotène ou la vitamine A<sup>61,62</sup>.

L'action d'un ylure de phosphore sur l'heptanal (60) conduisant au trans Non-2-éнал (61). (Schéma-28)

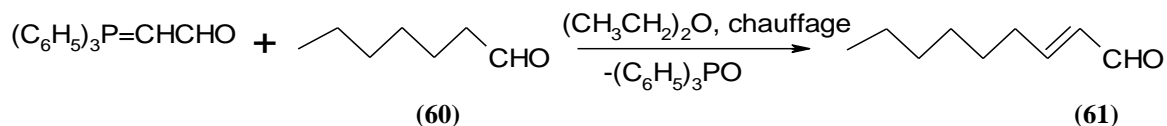
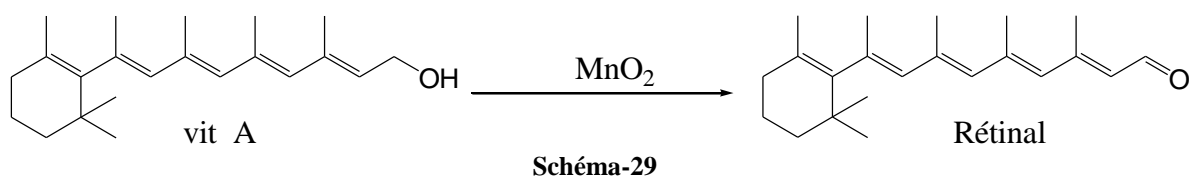


Schéma-28

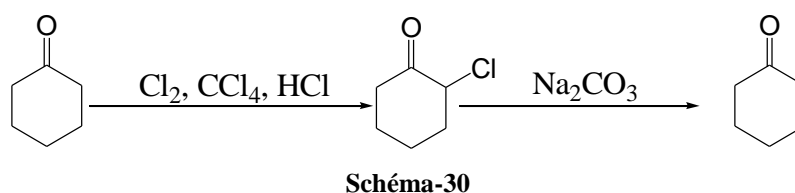
#### III-2-2 Oxydation ménagée de l'alcool allylique<sup>63</sup> :

L'oxydation ménagée d'un alcool allylique a déjà été croisée comme méthode d'oxydation douce des alcools primaires en aldéhydes. Ces réactions se font avec l'oxyde de manganèse, en milieu anhydre dans le dichlorométhane. L'oxydation de la vitamine A par le  $MnO_2$  donne le rétinol (Schéma-29).



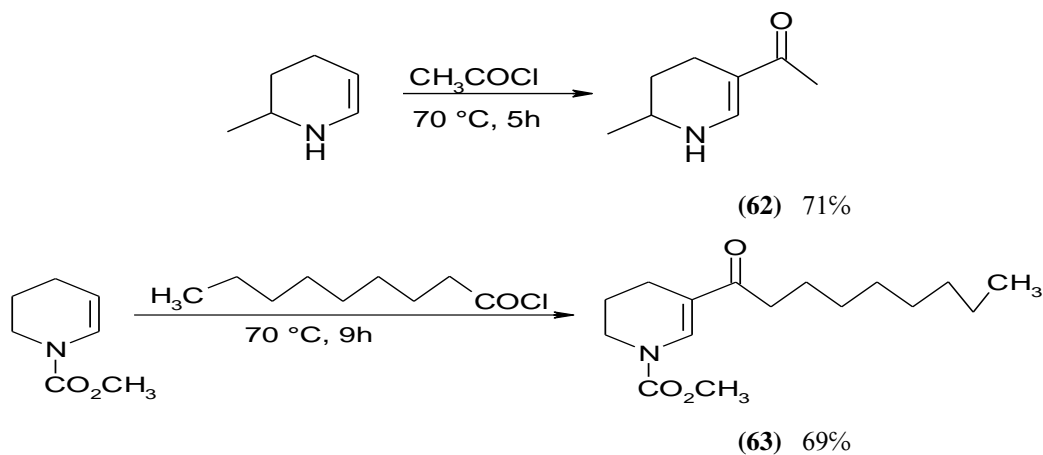
### III-2-3 Halogénéation suivie d'une élimination<sup>63</sup> :

C'est un procédé qui se fait en deux étapes, une étape de monohalogenation en  $\alpha$  d'une cétone, puis une seconde étape d'élimination en présence d'une base (**Schéma-30**).



Il existe d'autres méthodes pour la synthèse des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées telles que :

T. Schono et ses collaborateurs<sup>64</sup> ont synthétisé des énamines (**62**), (**63**) en traitant une énamine avec chlorure d'acide en présence du chlorure d'aluminium (cette réaction correspond à l'acétylation de Friedel-Crafts) (**Schéma-31**).



La réaction précédente a été réalisée également par Duhamel<sup>65</sup> en 1983, en utilisant la même température, mais en présence du triéthyle amine pour obtenir une énamine aromatique (**64**) avec un bon rendement (**Schéma-32**).

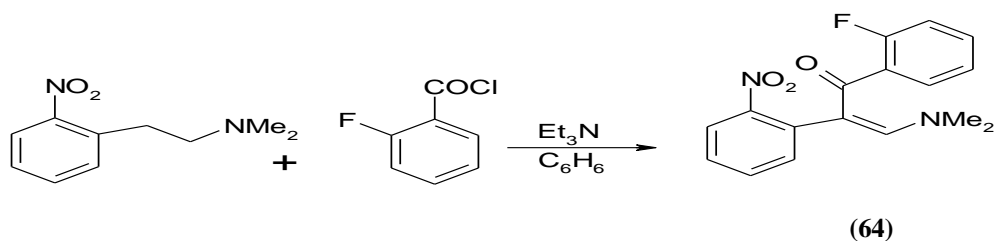


Schéma-32

Engman<sup>66</sup> et ses assistants ont préparé la dibenzotropone (66) à partir du 2,2 diacétyl diphenyle (65) en présence d'un nouveau catalyseur qui est le bis (p-méthoxyphényl) telluroxide. C'est une condensation intramoléculaire accomplie sous des conditions douces et dans un solvant aprotique (Schéma-33).

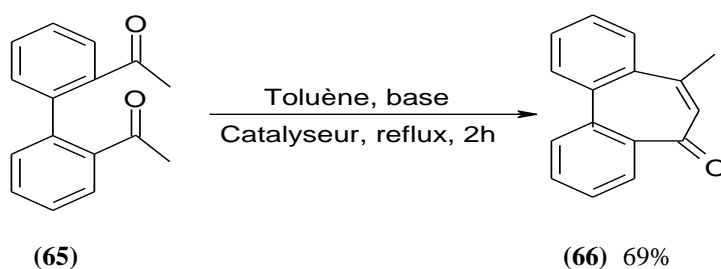


Schéma 33

L'annulation de Robinson<sup>67,68</sup> est une procédure qui permet de construire un cycle à 6 chaînons à partir d'une cétone<sup>69,70</sup>, par condensation aldolique intermoléculaire. Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées qui en résultent sont des intermédiaires très importants pour la synthèse des stéroïdes. (Schéma-34)

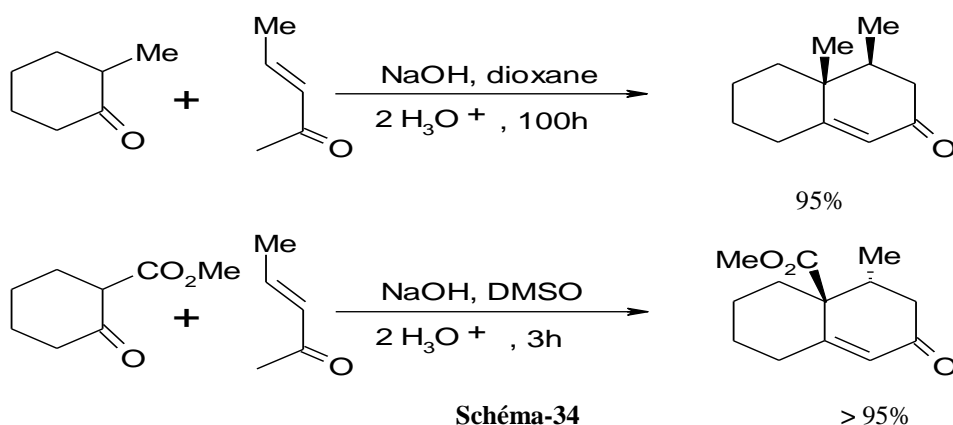


Schéma-34

Lown<sup>71</sup> a préparé une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (67) possédant un cycle hétérogène en faisant réagir le 2-thiophène carbaldéhyde et l'acétophénone en présence du méthoxy de sodium. (Schéma-35)

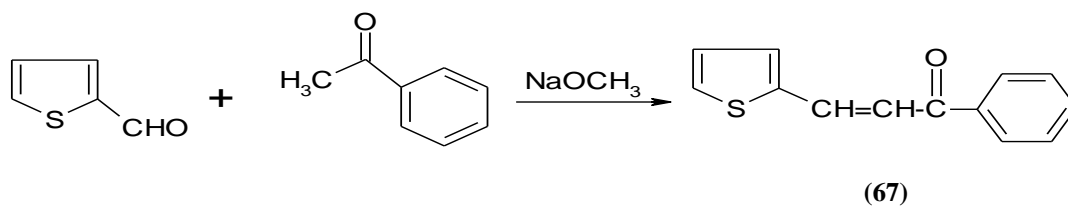


Schéma-35

Chen<sup>72</sup> et ses collaborateurs ont synthétisé des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées (70) à partir de l'aryltrifluoroborates de potassium (69) et le complexe (68) en présence de diacétate de palladium, du monoxyde de carbone et du carbonate de potassium (Schéma-36).

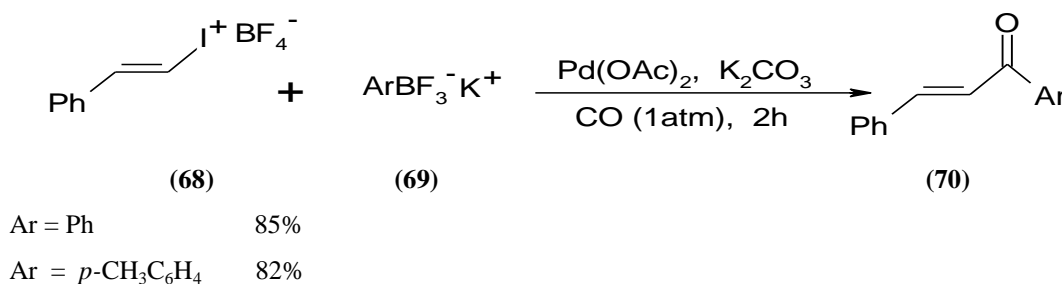


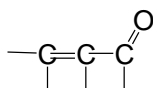
Schéma-36

#### IV Réactivité des cétones $\alpha, \beta$ -insaturées :

La réactivité des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées peut être chimique ou photochimique.

##### IV-1 Réactivité chimique :

Les cétones  $\alpha, \beta$ -éthyléniques sont caractérisées par l'enchaînement suivant:



Dans lequel les électrons  $\pi$  de la liaison éthylénique sont conjugués avec ceux du groupe carbonyle. La délocalisation des électrons  $\pi$  confère à la liaison centrale un caractère partiellement éthylénique<sup>73</sup> (Schéma-37).

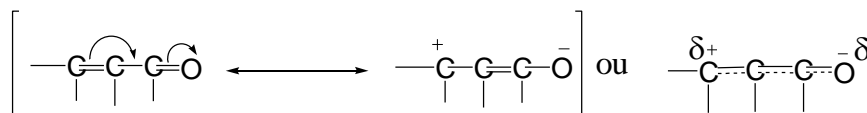


Schéma-37

L'effet mésomère fait apparaître une charge  $\delta^+$  sur le carbone  $\beta$ . Par ailleurs l'électronégativité de l'oxygène et la polarisation de la liaison C=O provoquent un autre déficit sur le carbone du groupe carbonyle. Un réactif nucléophile peut donc réagir sur deux sites.



conduisant dans un premier temps à un aminoalcool, suivie de l'élimination d'une molécule d'eau.

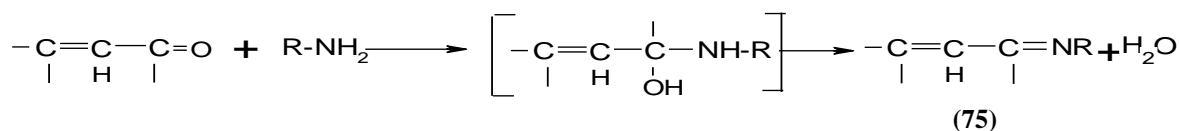
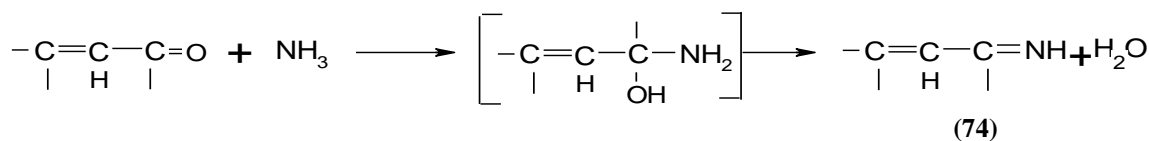


Schéma-42

La même réaction est possible avec divers composés de la forme A-NH<sub>2</sub><sup>76</sup> selon le (Schéma-43).

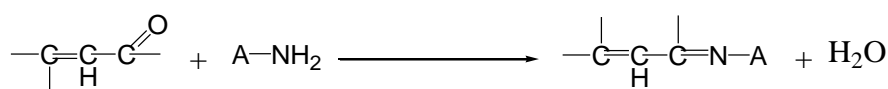


Schéma-43

A-NH<sub>2</sub> = hydrazine, hydroxylamine, phénylhydrazine, 2,4-dinitrophényl hydrazine.

L'intérêt principal de ces réactions (avec les réactifs azotés) est de conduire à des dérivés généralement cristallisés et faciles à obtenir purs, très utiles pour contribuer à la caractérisation et l'identification de la fonction carbonyle.

Les phosphoranes donnent avec les cétones α, β-insaturées une réaction de substitution dans laquelle l'oxygène est remplacé par un reste alkylidène<sup>77</sup>. (Schéma-44)

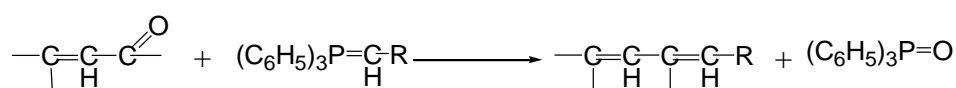


Schéma-44

Cette dernière est la réaction de Wittig<sup>60</sup>, elle résulte du fait que le phosphore a une grande affinité pour l'oxygène que pour le carbone.

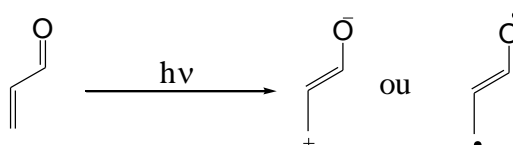
Les cétones α, β-insaturées peuvent subir une autocondensation (si elles sont énolesables), ou encore une condensation aldolique mixte<sup>38</sup>.

#### IV-2 Réactivité photochimique<sup>78</sup> :

La photochimie des composés carbonylés en général a été largement étudiée en solution comme en phase gazeuse.

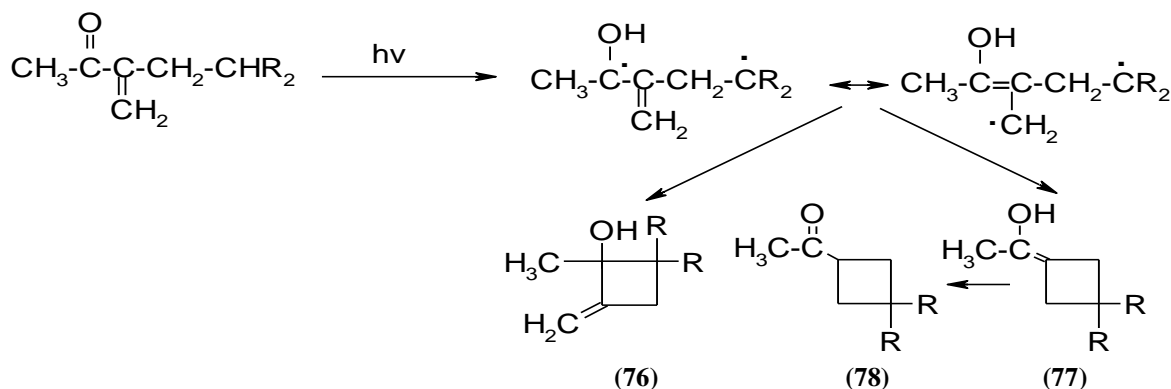
En phase gazeuse, l'énergie transférée par excitation ne peut être perdue rapidement par collision, alors qu'en phase liquide, l'énergie en excès est rapidement transférée au solvant ou à d'autres composants de la solution. On mettra ici l'accent sur la photochimie en solution, puisque beaucoup d'études mécanistiques et d'application de réactions organiques mettent en jeu des processus en solution.

L'état excité des  $\alpha$ ,  $\beta$ -étones peut être représenté comme un intermédiaire dipolaire ou biradicalaire. (**Schéma-45**)



**Schéma-45**

L'extraction intramoléculaire d'atomes d'hydrogène est importante pour les cétones acycliques  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées. Le biradical intermédiaire se cyclise en donnant l'énol (**77**) d'une cyclobutylcétone (**78**). Parmi les sous produits de ce type de photolyse, on obtient des cyclobutanols (**76**)<sup>79</sup> et d'autres modes résultant de la cyclisation du biradical intermédiaire. (**Schéma-46**)



**Schéma-46**

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées porteuses d'hydrogène en position  $\gamma$  peuvent subir un transfert d'atome d'hydrogène aboutissant à la formation du diénol (**79**). Le transfert de l'atome d'hydrogène passe par un état de transition cyclique<sup>80</sup> (**Schéma-47**).

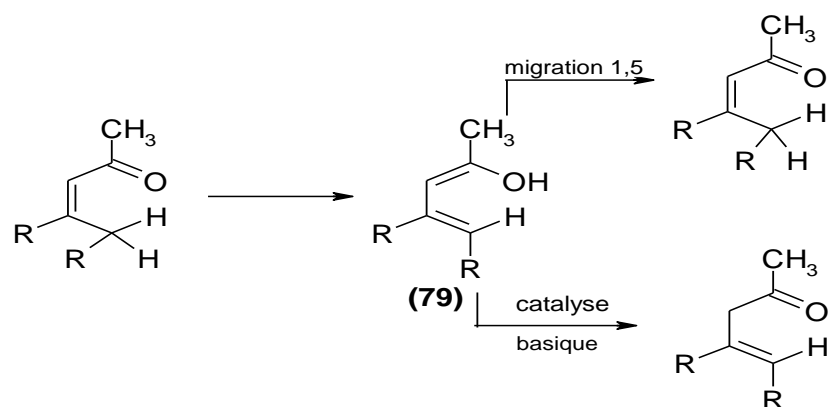


Schéma-47

La photochimie des cétones cycliques  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées suit d'autres voies. L'irradiation de la cyclopenténone (**80**) dans le cyclohexane donne un mélange de 3- et 2-cyclohexylcyclopentanone respectivement (**81**) et (**82**)<sup>81</sup>. (Schéma-48)

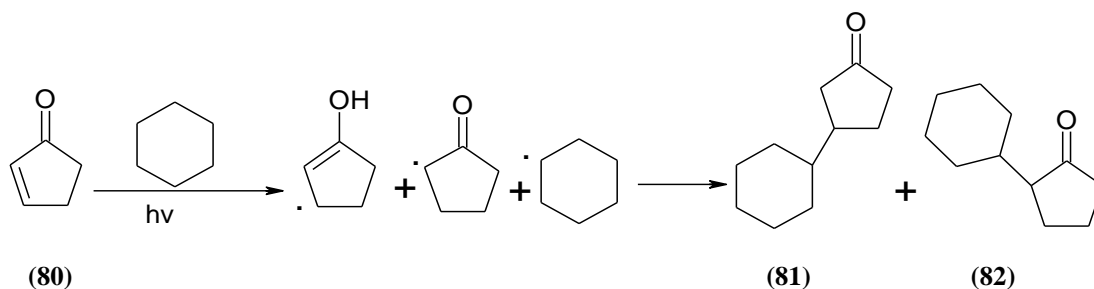


Schéma-48

Ces produits résultent du processus d'extraction intramoléculaire d'hydrogène suivie de la recombinaison des radicaux résultants.

Si le cycle de la cyclopenténone est porteur d'une chaîne hydrocarbonée (**83**) la réaction photochimique sera précédée par une extraction d'hydrogène intramoléculaire. (Schéma-49)

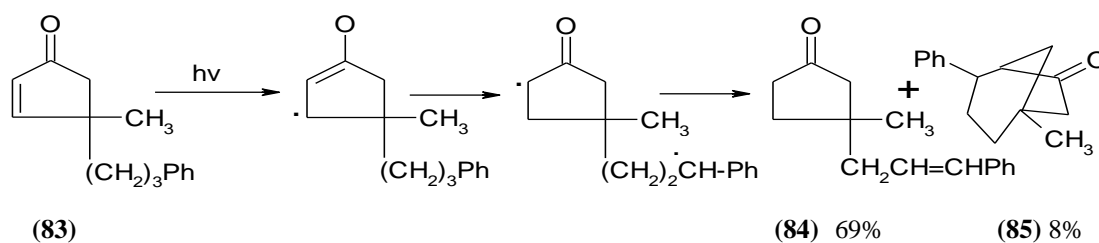


Schéma-49

Le produit bicyclique (**85**) se forme par la combinaison des deux sites radicalaires, tandis que l'alcène (**84**) résulte d'un transfert d'hydrogène intramoléculaire<sup>81</sup>.

## **V Conclusion**

Dans ce chapitre, on a abordé une mise au point bibliographique sur les cétones  $\alpha,\beta$ - insaturées , notamment leurs différentes méthodes de synthèse et leurs activité biologique et les mécanismes impliqués.

## **CHAPITRE II**

### **Généralités sur Les Dérivés Pyrazoliniques**

## I Cycloaddition

### I-1 Introduction

L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel<sup>82, 83</sup>. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles<sup>84</sup>. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les réactions de cycloaddition constituent l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des cycles et hétérocycles à partir de petits fragments. Parmi ces réactions, on peut distinguer, entre autres<sup>85-88</sup> :

- Les réactions de cycloaddition [2+1]
- Les réactions de cycloaddition [2+2]
- Les réactions de cycloaddition [4+1]
- Les réactions de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2]
- Les réactions dipolaires-1,3 ou cycloaddition [3+2]

### I-2 Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons<sup>89, 90</sup>.

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre<sup>91</sup>, les  $\beta$ -lactames<sup>92</sup>, les aminoacides<sup>93</sup>, les alcaloïdes<sup>94</sup> et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique, agents anti-implantation et les herbicides)<sup>95</sup>.

Les molécules aptes à effectuer une cycloaddition dipolaire-1,3 sont les dipôles 1,3 possédant 4  $e^-p$  répartis sur 3 atomes adjacents. L'autre réactif (dipolarophile) est généralement soit un alcène ou un alcyne. La réaction des dipôles 1,3 avec les alcènes et les alcyne impliquent 4  $e^-p$  pour le dipôle et 2  $e^-p$  pour le dipolarophile. Selon les règles de Woodward-Hoffmann<sup>96</sup>, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 procèdent via un mécanisme de type  $[p4s + p2s]$ <sup>97</sup>. Autrement dit, les trois orbitales pz du dipôle 1,3 et les deux orbitales pz de l'alcène se combinent d'une façon suprafaciale :  $[p4s + p2s]$ .

Le mécanisme des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 a beaucoup suscité l'intérêt des chimistes expérimentateurs<sup>98, 99</sup> et théoriciens<sup>100-104</sup>. Néanmoins, le mécanisme peut se présenter selon :

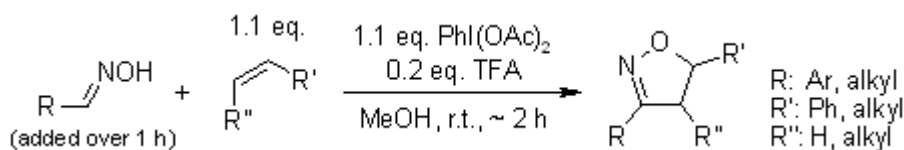
i. un mécanisme concerté caractérisé par la formation simultanée de deux liaisons (réaction à 4 centres) avec un degré d'asynchronicité qui dépend des substituants portés par le dipôle et/ou le dipolarophile.

ii. un mécanisme en deux étapes (stepwise) passant par un intermédiaire biradicalaire ou zwitterionique.

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sont influencées par plusieurs facteurs comme l'effet des substituants<sup>105</sup>, la polarité du solvant<sup>105</sup>, la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis<sup>106</sup> ou les catalyseurs enzymatiques<sup>107-109</sup>. D'autre part, ces réactions possèdent des caractéristiques d'une importance capitale en synthèse sélective comme la régiosélectivité, la stéréosélectivité endo/exo, la diastéréosélectivité R/S et l'énantiosélectivité<sup>110</sup>.

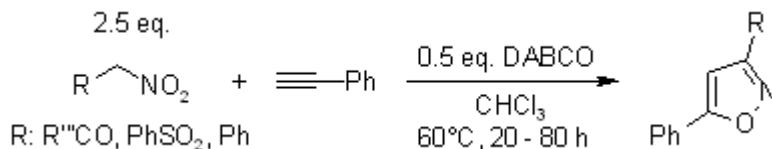
### I-3 Exemples de réaction

**Exemple 1 :** la réaction de Lee<sup>111</sup> : L'Oxydation des Oximes donne les nitriles oxydes suivants (**Schéma-50**).



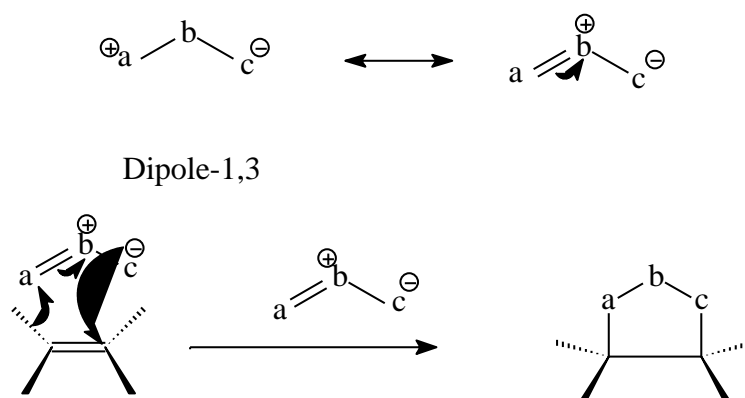
**Schéma-50**

**Exemple 2 :** La réaction de Cecchi<sup>112</sup> : Le 1,4-Diazabicyclo [2-2-2] octane (DABCO) est un réactif efficace pour la synthèse des dérivés d'isoxazole à partir des composés (R-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>) et des dipolarophiles. (**Schéma-51**).



**Schéma-51**

## Mécanisme



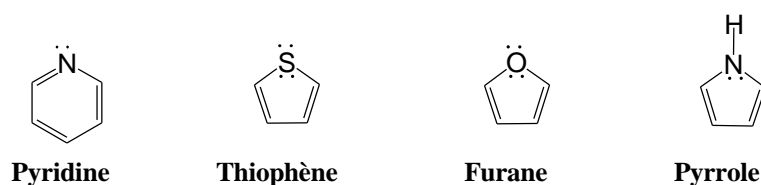
## II Hétérocycles

### II-1 Généralités

Les composés hétérocycliques présentent une classe de composés dans les quels un atome de carbone ou plus d'un composé cyclique est remplacé par un atome hétérogène comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre,...etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote ou de l'oxygène<sup>113</sup>. Un très grand nombre de substances naturelles biologiquement actives est des composés hétérocycliques. Ces derniers peuvent être classés en deux grandes catégories :

- a- les hétérocycles aromatiques
- b- les hétérocycles saturés.

**a- Hétérocycles aromatiques :** De très nombreux hétérocycles aromatiques existent mais les plus simples sont : **(Figure-5)**



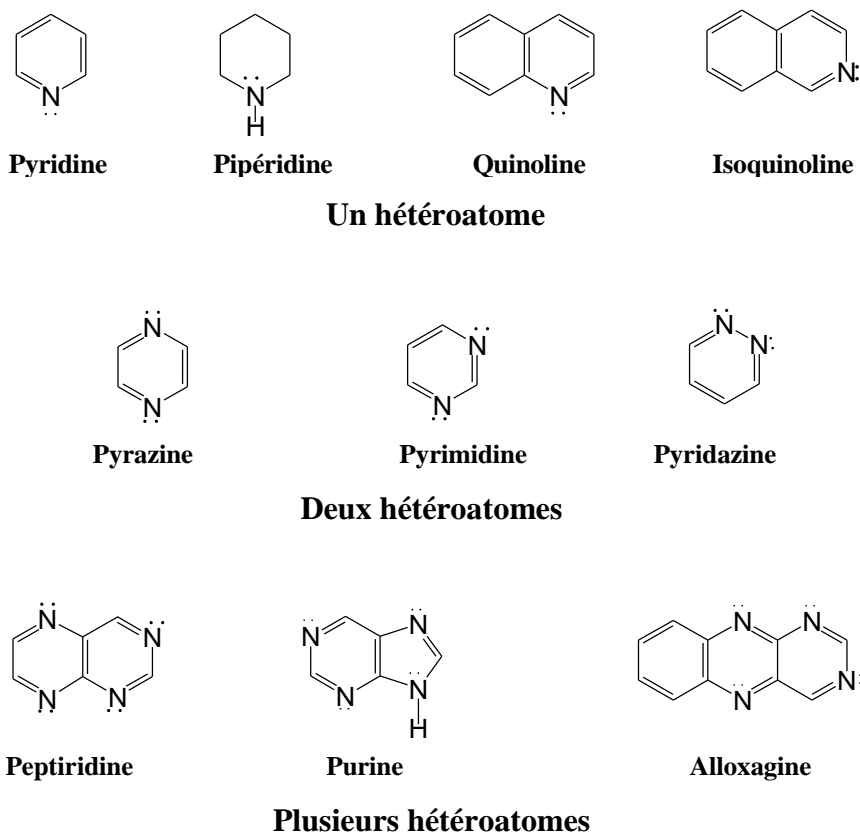
**Figure-5**

Cependant, certains d'entre eux sont présents dans les composés naturels complexes ; dans les bases de l'ADN et de l'ARN tels que l'adénine, cytosine, guanine, thymine, uracile.

**b- Hétérocycles saturés :** Dans le cas des hétérocycles saturés, l'hétéroatome n'est pas compris dans un cycle aromatique. Les principaux composés sont les sucres. Cependant d'autres composés existent, comme : la morphine ou la cocaïne.

Les hétérocycles les plus importants sont les hétérocycles azotés, notamment les pentagonaux et les hexagonaux<sup>114</sup>.

- Les hétérocycles à six chaînons. **(Figure-6)**



**Figure-6**

-Les hétérocycles à cinq chaînons : Les hétérocycles penta atomiques sont caractérisés par la présence dans leur molécule de deux doubles liaisons conjuguées et d'un ou plusieurs hétéroatomes<sup>115</sup>.

Leur aromaticité provient de la délocalisation du doublet libre électronique de l'hétéroatome<sup>114</sup>.

Les principaux hétérocycles à cinq atomes sont insaturés ; il en existe une grande diversité, dont les composés suivants offrent quelques exemples<sup>116</sup> **(Figure-7)**.

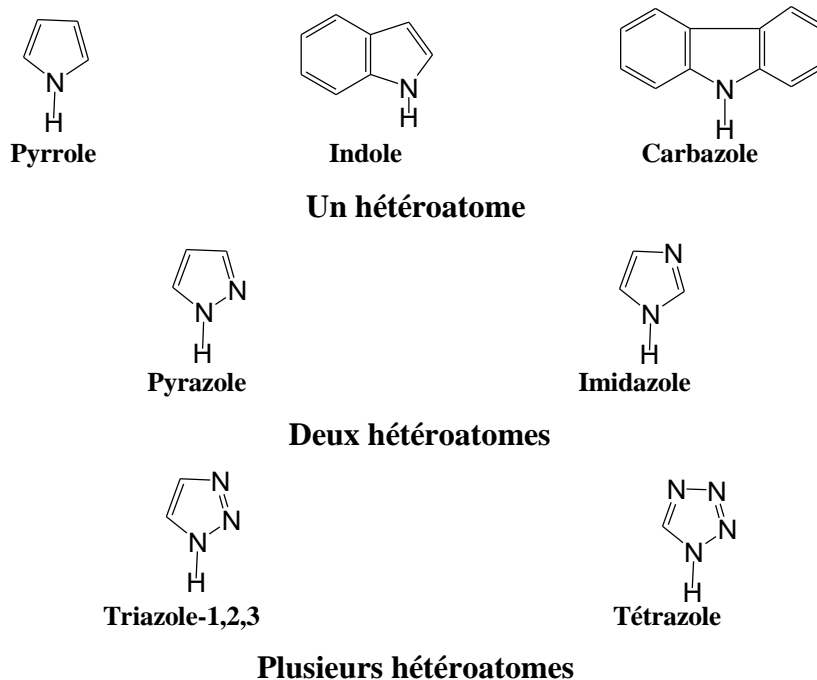


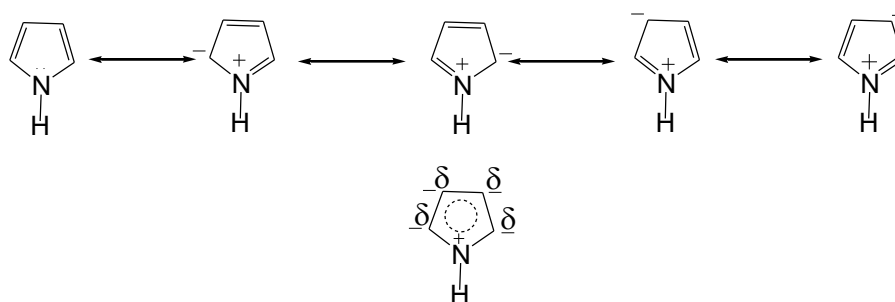
Figure-7

## II-2 Structure :

Une grande stabilité, une plus grande aptitude aux réactions de substitution qu'aux réactions d'addition confèrent à ces hétérocycles une ressemblance chimique certaine avec le benzène et un véritable caractère aromatique<sup>117</sup>.

Leur structure moléculaire justifie cette analogie, qui résulte du fait que les électrons non appariés présents sur l'azote participent, avec les électrons  $\pi$  des doubles liaisons, à une structure mésomère sur l'azote comportant au total six électrons délocalisés<sup>117</sup>.

Exemple le pyrrole<sup>117</sup> (schéma-52):



(Schéma-52)

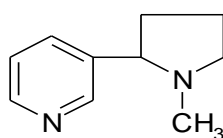
### \*Acidobasicité

La présence d'un (ou deux) doublet(s) libre(s) de l'hétéroatome leur confère un caractère basique<sup>117</sup>.

## II-3 Importances des composés hétérocycliques

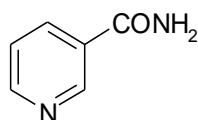
L'importance des hétérocycles ressort de la variété des composés de ce type existant à l'état naturel ou qui sont fabriqués dans l'industrie des colorants ou des produits pharmaceutiques. Beaucoup d'entre eux ont un rôle physiologique important dans les végétaux et les animaux<sup>119</sup>. Plusieurs composés hétérocycliques sont également des membres d'une famille de composés connus sous le nom d'alcaloïdes, qui sont des bases azotées d'origine naturelle<sup>115</sup>. Ce sont généralement des substances toxiques, de saveur amère, éventuellement douées de propriétés thérapeutiques<sup>118</sup>.

Parmi les composés hétérocycles monocycliques, on trouve la nicotine (**86**), un alcaloïde présent dans la plante de tabac, dont l'ingestion via la fumée de cigarette constitue un problème de santé publique.



(86)

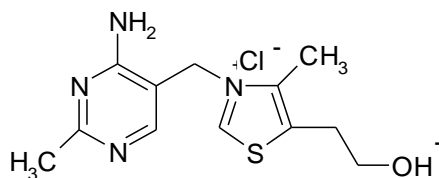
L'oxydation de la nicotine donne l'acide nicotinique, dont l'amide est connu sous le nom de niacine (nicotinamide) (**87**).



(87)

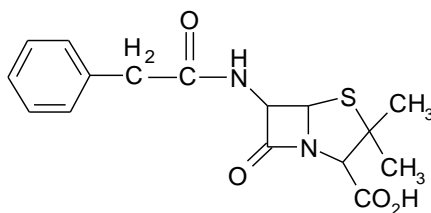
La niacine est une vitamine essentielle (B<sub>3</sub>) qui est intégrée dans la structure de coenzyme connue sous le nom de NAD, un catalyseur des réactions d'oxydation dans le corps.

La thiamine (vit B<sub>1</sub>) (**88**) est essentielle au métabolisme des glucides<sup>115</sup>.



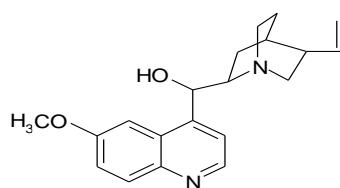
(88)

La pénicilline (**89**) l'un des antibiotiques les plus courants ; il joue un rôle essentiel dans l'activité biologique<sup>119, 120</sup>.



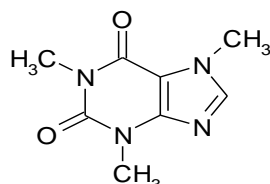
(89)

Parmi les composés hétérocycles polycycliques on trouve la quinine (**90**) fut le premier médicament contre la malaria.



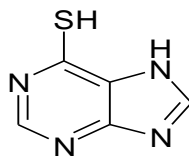
(90)

La caféine (**91**) est obtenue à partir des grains de café, des feuilles de thé et fèves de cola ; lorsqu'on l'extrait des grains de café avec du dioxyde de carbone liquide, on obtient du café décaféine.



(91)

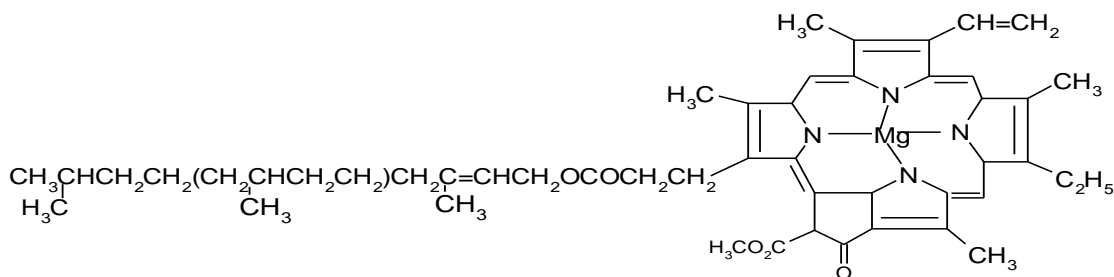
La 6-mercaptopurine (**92**) est utilisée dans le traitement du cancer ; structurellement semblable aux bases puriques impliquées dans la réplication des cellules ; la 6-mercaptopurine peut perturber ce processus de réplication<sup>115</sup>.



(92)

On retrouve également des motifs hétérocycliques dans les structures très complexes, de pigments végétaux (chlorophylle) ou animaux (hémoglobine)<sup>118</sup>.

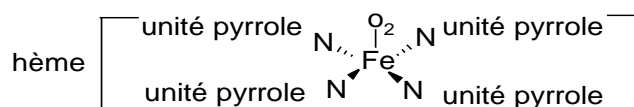
La chlorophylle (**93**) est le pigment des végétaux, et elle joue un rôle essentiel dans le processus de photosynthèse<sup>117</sup>.



(93)

\* Représentation schématique d'un hème oxygéné fixé sur une unité globine.

Quatre unités hème-globine forment une molécule d'hémoglobine (**94**).



(94)

### III Pyrazolines

#### III-1 Historique

A l'époque de la découverte des dérivés des acides phénoliques et des acétanilides, la quinine tenait incontestablement le rôle de la vedette comme fébrifuge. La renommée de la poudre de quinquina, dont ces emplois subsistent encore jusqu'à nos jours, apportait à la réputation de cet alcaloïde un appoint non négligeable et aussi, présente un projet de préparation d'un médicament d'action voisine de celle de la quinine, suscita un grand nombre de recherches dans la série de la quinoléine obtenue lors de la pyrogénéation de la quinine (d'où son nom)<sup>121</sup>.

Par la ressemblance entre la phénylhydrazine et l'aniline, leur condensation avec les sources aldéhydiques et cétoniques donne de nouveaux composés dont l'activité est évidente. L'étude de l'action de ces composés sur l'ester acétyl acétique devait donc en résulter fatalement<sup>121</sup>.

C'est ce qui réalisa Knorr par leur attribution de l'antipyrine qui est considérée comme une découverte extrêmement importante.

La thérapeutique par les produits chimiques de synthèse se bornait alors à quelques dérivés, d'ailleurs assez simples, et l'action de l'antipyrine sur la fièvre était véritablement spectaculaire. L'action analgésique qui l'accompagne est largement dépassée par l'un de ses dérivés : le pyramidon (amidopyrine)<sup>122</sup>.

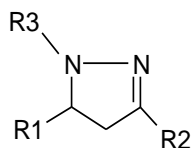
Les conceptions peuvent résulter de quelques constatations peu futiles et souvent même erronées. Le pharmacologiste Filehne a remarqué que la morphine possédait un atome d'azote tertiaire, et il pensa que l'activité analgésique pourrait être rapportée à cette particularité. Il demanda alors aux chimistes de lui préparer un dérivé de l'antipyrine qui posséderait un atome d'azote tertiaire sur le noyau benzénique. Or, dans les collections de cette firme, il existait un produit possédant un groupement aminé tertiaire supplémentaire sur le noyau pyrazole. Ce composé fut essayé et se montra supérieur à l'antipyrine, il fit une brillante carrière sous le nom de pyramidon<sup>123</sup>.

### III-2 Définition de la pyrazoline

Il existe plusieurs systèmes hétérocycliques, comportant deux ou plusieurs hétéroatomes dans le même cycle. Les hétérocycles existent dans beaucoup de produits naturels, dans certains médicaments et divers colorants synthétiques<sup>124</sup> d'où viennent leurs importances. Parmi les hétérocycles les plus importants, on cite les pyrazolines, qui font partie surtout des médicaments, les plus puissants notamment pour le traitement de la tuberculose, du diabète, des tumeurs...etc.

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques azotés. A cause de leur bioactivité, l'attention croissante a été concentrée sur ce système en anneau. Les 2-pyrazolines paraissent être fréquemment les plus connues dans ce groupe de composés. En conséquence, plusieurs méthodes ont été utilisées pour leur synthèse.

Une procédure particulièrement connue est basée sur la réaction des cétones insaturées avec les hydrazines pour offrir les 2-pyrazolines (95).



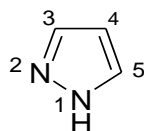
(95)

## IV Pyrazoles

### IV-1 Définition de pyrazole

Le mot pyrazole est un nom masculin, qui présente un composé hétérocyclique aromatique pentagonal, avec deux azotes voisins dans le cycle et trois carbones.

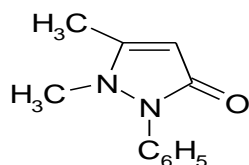
La structure générale du pyrazole (96) est comme suite<sup>125</sup>.



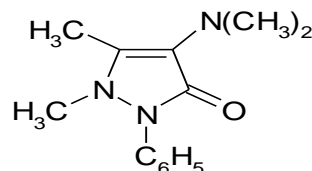
(96)

### IV-2 Dérivés pyrazolés

L'antipyrine (97) et le pyramidon (98) dérivent d'une pyrazolone-5<sup>121</sup>.

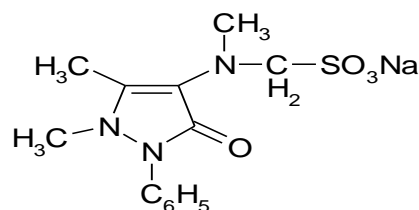


(97)



(98)

Parmi les dérivés de la pyrazone synthétisée, la phénazone, l'aminophénazone, la noraminophénazone ou la noramidopyrine (99), seule cette dernière demeure assez largement utilisée sous forme de méthane sulfonate seule (Novalgine) ou associée à d'autres produits. Son emploi est réservé au traitement des syndromes douloureux non calmés par les autres antalgiques non morphiniques<sup>125</sup>.



(99)

## V Synthèse des pyrazolines

La méthode la plus utilisée pour la synthèse des pyrazolines est la condensation des différentes chalcones avec l'hydrazine et la phénylhydrazine...etc..

La synthèse des 2-pyrazolines est facile par le traitement des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés avec l'hydrazine, en milieu basique ou acide, notant la formation de

l'hydrozone comme composés intermédiaires, suivie d'une cyclisation en 2-pyrazolines en présence d'un réactif de cyclisation, comme l'éthanol ou l'acide acétique.

### V-1 Synthèse des pyrazolines par la réaction de $\alpha,\beta$ -étones avec phénylhydrazine

Le simple exemple est la réaction de prop-2-ène-al, avec la phénylhydrazine comme suit (Schéma-53) :

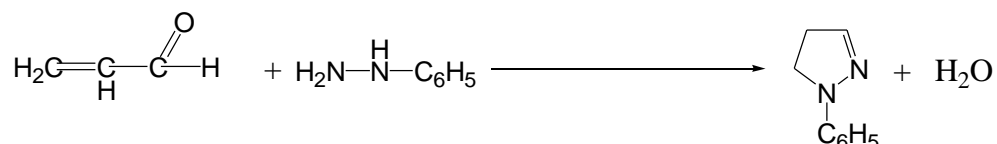


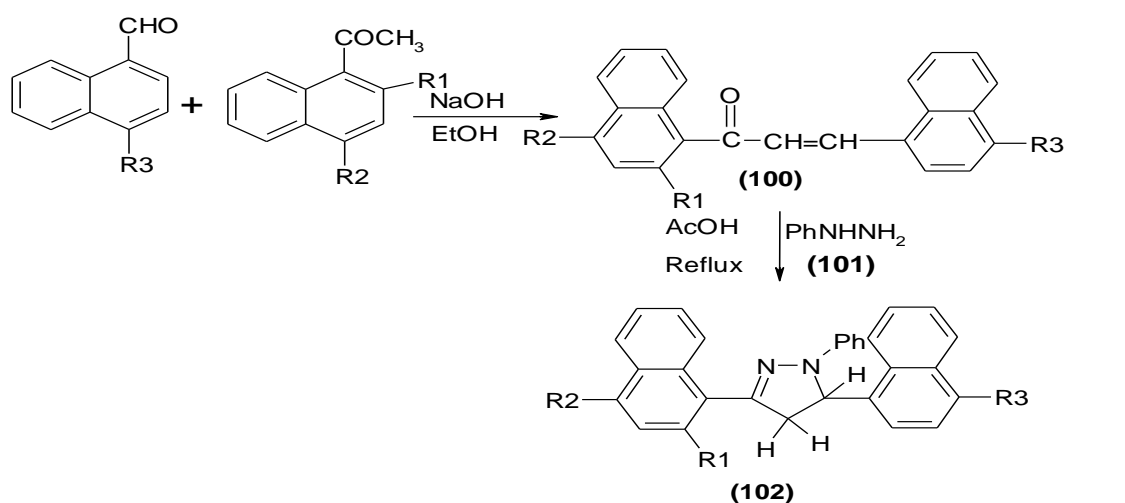
Schéma-53

Baker a préparé la 1-phényl-5-(2'-hydroxy-4'-méthoxyphényl)-3-méthyl pyrazoline, à partir de 1-aryl-2-butène-1-one en présence du phénylhydrazine<sup>126</sup>.

Borkhade et Marathey ont synthétisé la 3,5 diaryl-1-phényl pyrazoline par l'action du phénylhydrazine hydrochloride sur 2-hydroxy chalcones et les flavonones dans un milieu de pyridine<sup>127</sup>.

Dashi et Kadu ont étudié la synthèse et l'activité antimicrobienne de certains substituants comme le naphtyl-2-pyrazoline<sup>128</sup>.

La condensation aldolique des dérivés de 1-acétylnaphtalène avec des dérivés de 1-naphtaldéhyde en présence de l'éthanol et une solution de NaOH donne les chalcones (100) qui réagissent avec l'hydrazine (101) pour donner 3,5-dinaphtalène-1-phényl 2-pyrazolines correspondants (102)<sup>129</sup> (Schéma-54).



a: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H

b: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>= N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

c: R<sub>1</sub>= OH , R<sub>2</sub>= H , R<sub>3</sub>= N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

d: R<sub>1</sub>= OH , R<sub>2</sub>= Cl , R<sub>3</sub>= N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Schéma-54

Le 2-acétylnaphtalène réagit avec le benzaldéhyde en présence de KOEt / EtOH pour donner la chalcone (**103**) qui réagit avec les dérivés d'hydrazine pour donner 2-pyrazolines (**104**) (Schéma-55)<sup>130</sup>.

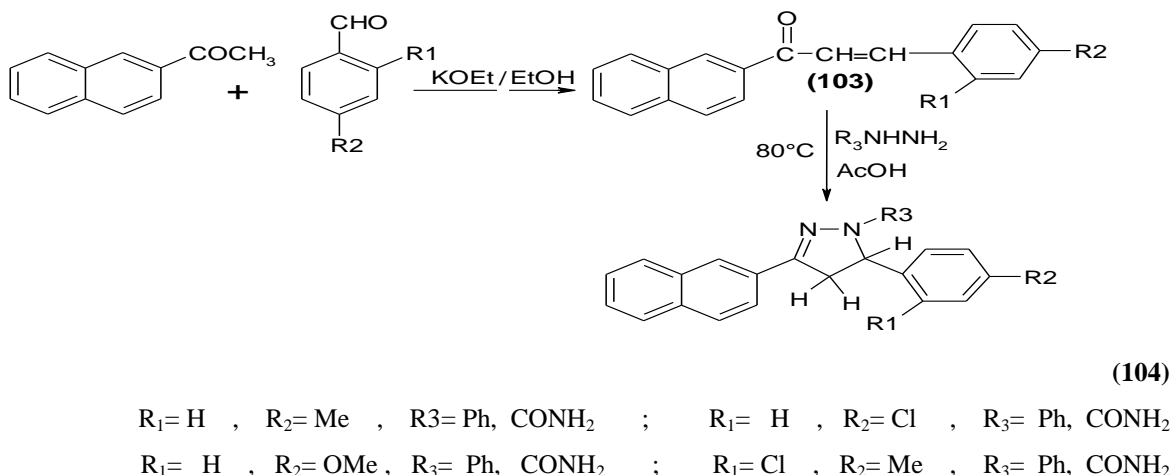


Schéma-55

La cyclisation des dérivés de l'hydrazone (**105**) avec l'hydrazine ou la phénylhydrazine dans l'éthanol à ébullition conduit à la formation des dérivés pyrazoliné 5-ones (**106**) (Schéma-56)<sup>130</sup>.

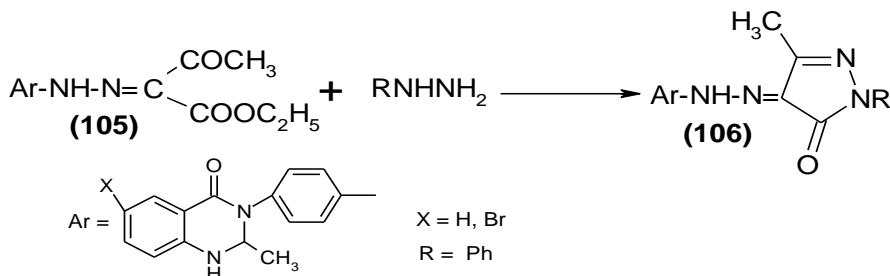


Schéma-56

La synthèse du 4-aryl-1,3,7-triphényl-8-oxa-1,2,6-triaza spiro [4,4,0] nona-2,6 diène 9-ones (**109**) se fait par la cyclo condensation du 4-arylidène-2-phényloxazol-5-ones (**107**) et le diaza méthylbenzène (**108**) (Schéma-57)<sup>131</sup>.

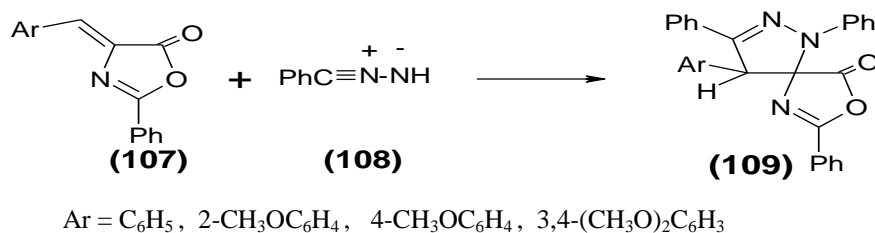


Schéma-57

## V-2 Synthèse des pyrazolines par les réactions des $\alpha,\beta$ -étones avec diazométhane et des hydrazines

### V-2-1 Introduction

Il y a plus d'une centaine d'années que Fischer et Knövenagel ont décrit la synthèse d'une pyrazoline par la réaction de la phénylhydrazine et l'acroléine<sup>132</sup>. Cependant, la pyrazoline peut être préparée à partir de la cycloaddition dipolaire d'un composé carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé avec un dérivé d'hydrazine. La synthèse de 1-phényl-2-pyrazoline par cette méthode a été corroborée par Auwers et ses collaborateurs<sup>133,134</sup>. Suite à ces recherches, une autre découverte a été établie ; il s'agit de la réaction de diazoalkanes avec des acides carboxyliques  $\alpha,\beta$ -insaturés<sup>135-138</sup> et  $\alpha,\beta$ -étones<sup>139,140</sup> dans le début du XX<sup>ème</sup> siècle. Surtout que, le diazométhane une source d'azote a rendu possible la préparation de nombreux 1-pyrazolines qui pourraient être ensuite converties en 2-pyrazolines (isomères correspondants) ou cyclopropanes par déazotation<sup>141-145</sup>.

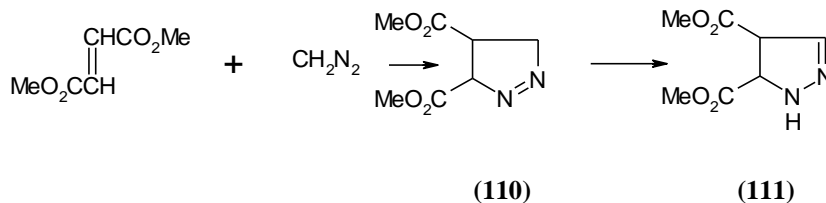
La synthèse des pyrazolines a été également stimulée par le fait que certains de leurs dérivés possèdent des activités biologiques importantes. En particulier ; activité antimicrobienne<sup>146</sup>, immunosuppressante<sup>147</sup> et l'activité sur le système nerveux<sup>148</sup>.

Bien que, les pyrazolines sont des substances utiles dans la recherche de drogues, une révision complète à leur synthèse a été publiée il ya trente ans<sup>149</sup>.

Cette partie de ce chapitre présente un résumé des résultats de synthèse de pyrazolines acquise principalement au cours des trois dernières décennies.

### V-2-2 Synthèse des pyrazolines par la réaction des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées avec diazométhane

Le diazométhane a été d'abord synthétisé par Pechmann en 1894 à partir de la réaction de N-nitrosouréthane avec l'hydroxyde de potassium. Le diazométhane donne un dérivé pyrazolinique par sa réaction avec le fumarate de diméthyle<sup>150</sup>. Il s'est également avéré que Pechmann a anticipé correctement le mécanisme de cette réaction, à savoir, que le produit principal de cette cycloaddition est le 1-pyrazoline (**110**) qui s'est ensuite isomérisé spontanément par le déplacement 1,3 de l'hydrogène en 2-pyrazoline (**111**) : l'isomère le plus stable thermodynamiquement. (**schéma-58**)

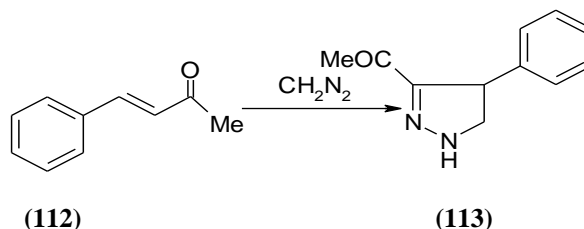


**Schéma-58**

Bien que, différents diazoalcanes sont disponibles pour la préparation de pyrazolines en raison de leur forte réactivité, le diazométhane est principalement utilisé à cette fin. Plusieurs anomalies concernent la synthèse de pyrazolines par diazoalcanes<sup>142-154</sup> ont été également signalées. Une anomalie courante est la formation de pyrazole en raison soit d'une réaction d'élimination ou de l'oxydation de la pyrazoline initialement formée par cycloaddition du composé insaturé et le diazoalcanes.

### V-2-2.1 Réaction du diazométhane avec des chalcones

Probablement, le premier exemple pour la préparation d'une pyrazoline par la réaction d'un composé carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé avec un diazoalcanes a été publié par Azzarello dès 1906<sup>155</sup>. La synthèse de 3-acétyl-4-phényl-2-pyrazoline (113) a été réalisée par la réaction de benzalacétone (112) avec le diazométhane dans l'éther anhydre. Cette réaction a été répétée plus tard par Smith et Howard<sup>156</sup> et par Raju et Rao<sup>157</sup> qui confirment l'hypothèse de Azzarello<sup>155</sup>. (**Schéma-59**).



**Schéma-59**

Une autre recherche concernant la synthèse de pyrazoline par la réaction d'une énone insaturée avec un diazoalcanes a été réalisée par Kohier et Steele<sup>139</sup>. La chalcone (114) a été mise à réagir avec le diazoacétate d'éthyle pour obtenir le dérivé pyrazolinique (115) qui a donné un composé de type cyclopropane (116) et pyrone (117) par diazotation thermique. Mais en raison du manque d'une élucidation de la structure sans ambiguïté de la pyrazoline préparée, on ne peut pas juger le quel des isomères pyrazoliniques a été effectivement obtenu dans la réaction effectuée<sup>158</sup>. (**Schéma-60**)

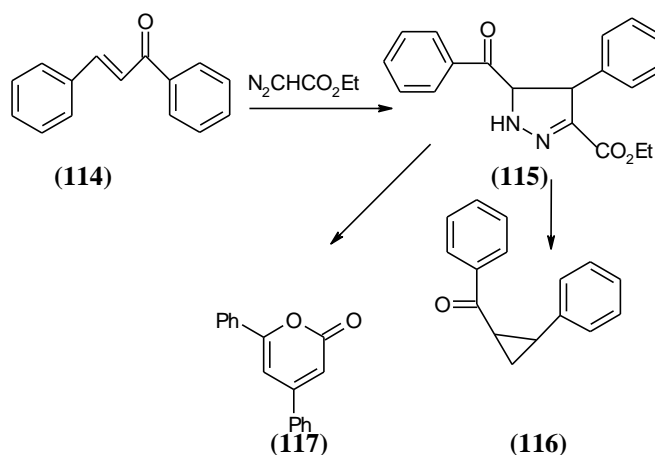


Schéma-60

La réaction de chalcone (114) avec le diazométhane a été d'abord étudiée par Smith et Pings<sup>141</sup>, et 3-benzoyl-4-phényl-1-pyrazoline (118) a été obtenu en premier lieu et ensuite, il a été converti en 3-benzoyl-4-phényl-2-pyrazoline (119) par chauffage doux. Ce composé a donné la méthylchalcone (120) par déazotation thermique (schéma-61).

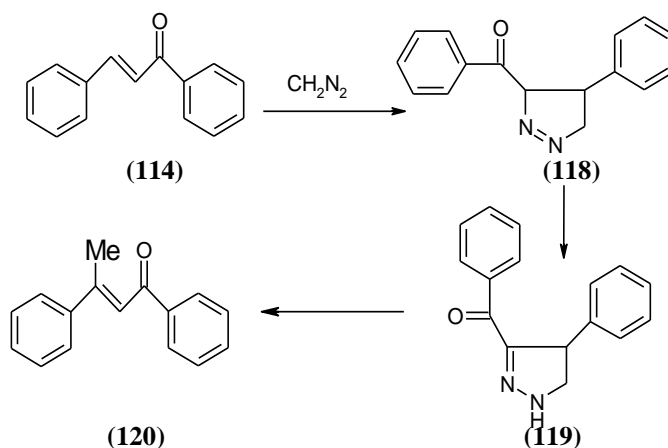


Schéma-61

Plus tard, Ghate et ces collaborateurs<sup>159</sup> supposent que la réaction de cette chalcone a donné 4-benzoyl-3-phényl-1-pyrazoline (121) mais, sur la base du point de fusion ( $\sim 132^\circ C$ ) publié par eux, le produit a été probablement 3-benzoyl-4-phényl-2-pyrazoline (118). Pas de données spectrales ont été fournies pour prouver la structure supposée de leur pyrazoline. (Schéma-62)

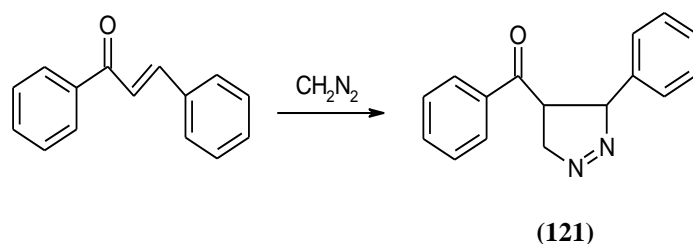


Schéma-62

Mustafa et Fleifel<sup>161</sup>, ainsi que Sayed et Kjosén<sup>162</sup>, ont étudié la réaction de chalcones diversement substituées (122) avec le diazométhane, mais, probablement à cause de la mauvaise interprétation des spectres RMN-<sup>1</sup>H, Sayed et Kjosén supposent que la réaction conduit à la formation de 4-benzoyl-3-phényl-2-pyrazolines (123). La formation de ces isomères pyrazolinés avait été déjà postulée par Mustafa et Fleifel<sup>161</sup> (Schéma-63).

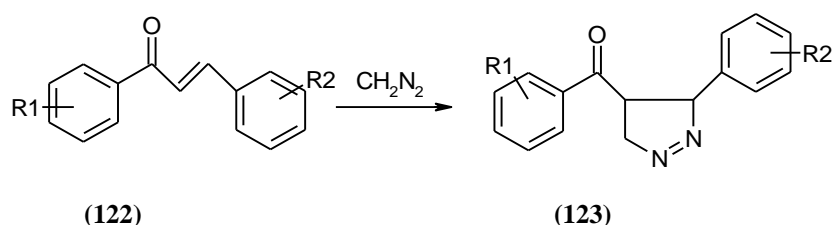


Schéma-63

A partir de fureyle analogues de chalcones (124), Aleksandrova et ses collaborateurs<sup>163</sup> ont synthétisé 4-aryl-3-(2'-furyl-1'-carbonyl)-2-pyrazolines (125) sans isolement ou la détection des isomères correspondants (1-pyrazolines) (Schéma-64).

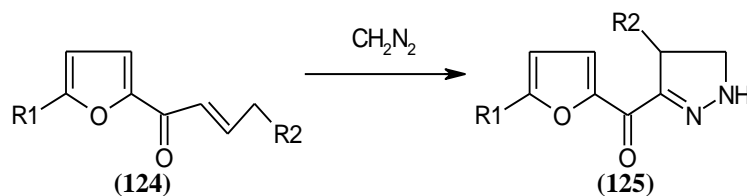
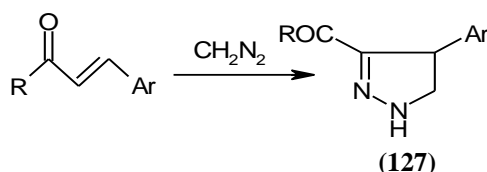


Schéma-64

Tous ces exemples montrent sans équivoque, qu'il y avait beaucoup de données contradictoires sur la littérature de la synthèse des pyrazolines par la réaction de  $\alpha,\beta$ -énones et diazoalcane jusque vers la fin des années soixante dix. Ce problème a incité à réexaminer cette réaction avec une série de chalcones substituées et des cétones  $\alpha,\beta$  insaturées (126)<sup>164-166</sup>. Les substrats (126) ont été mis à réagir avec du diazométhane dans un mélange soit de l'éther anhydre et l'acétone ou l'éther anhydre et chlorure de méthylène à 0 °C.

La progression de la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) dont, elle a révélé la présence de deux nouvelles substances dans le mélange réactionnel, dont l'une a progressivement diminué jusqu'à sa disparition totale et probablement celle de 1-pyrazoline.. Après l'élimination du solvant, le résidu a été généralement cristallisé à partir de méthanol pour obtenir un produit homogène, dont la structure a été élucidée par les méthodes spectroscopiques. L'étude spectroscopique détaillée en UV, IR et RMN-<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C a prouvé sans équivoque que le produit isolé a été 3-acyl-4-aryl-2-pyrazoline (**127**) dans chaque cas<sup>164-166</sup> (**Schéma-65**).



**Schéma-65**

La réaction de cétones α,β-insaturées avec des diazoalcanes peuvent théoriquement conduire à deux types de 1-pyrazolines (**A** et **B**) selon l'atome d'azote terminal qui est soit lié à l'atome de carbone α ou β de α,β énone en question.

Ces 1-pyrazolines peuvent être ensuite réorganisées en différents isomères (**C-J**) décrits dans le Schéma-66. L'élucidation de la structure du produit de la cycloaddition signifie, par conséquent, que les isomères formés effectivement devraient être choisis parmi les dix structures théoriquement possibles. En utilisant des mesures spectroscopiques combinées (RMN-<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C)<sup>164-166</sup>, huit structures peuvent être clairement exclues, et que la différenciation entre les isomères (**C**) et (**G**) doit être prise en compte. Cette différenciation ne peut pas être déterminée seulement par des mesures spectroscopiques RMN. Toutefois, les deux spectres IR et UV des isomères (**C**) et (**G**) doivent avoir des caractéristiques différentes, en raison, de la présence du groupe carbonyle conjugué ou non conjugué dans la molécule. La bande qui apparaît entre 1605 et 1632 cm<sup>-1</sup> révèle la présence d'un groupe carbonyle conjugué, prouvant ainsi la structure (**C**). Cette conclusion a été corroborée par les deux bandes caractéristiques en UV à environ 330 et 250 nm indiquant la présence de O = C(R)-C = N-chromophore.

En résumé, on peut affirmer que la cycloaddition de α,β-énones avec le diazométhane conduit à la formation de 1-pyrazolines où, le groupement de méthylène de diazométhane est relié à l'atome de carbone de l'énone (**A**), et le composé s'isomérisé ensuite spontanément en 2-pyrazoline (**C**) (l'isomère le plus stable thermodynamiquement)

qui a été le seul produit isolable au moins dans les conditions de la réaction étudiée jusqu'à présent. (Schéma-66)

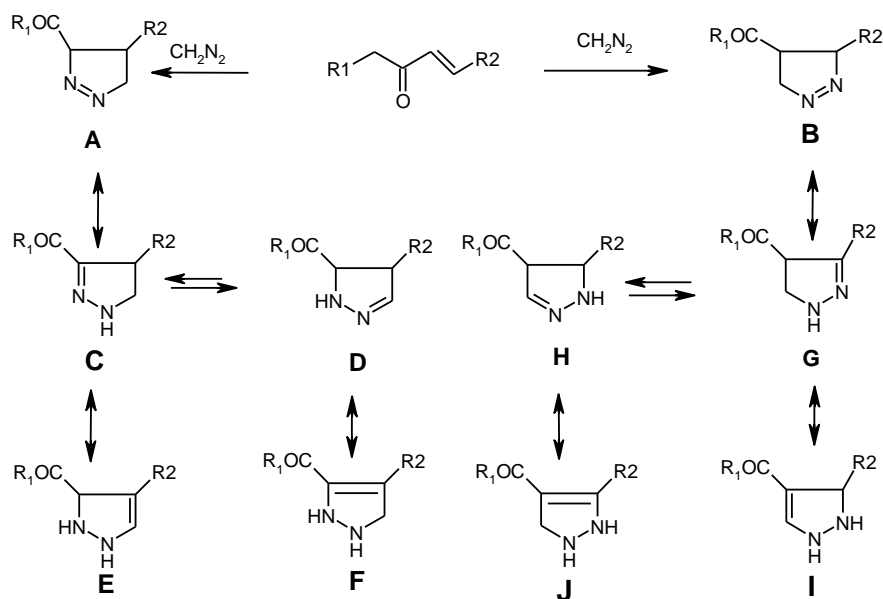


Schéma-66

### V-2-2.2 Réaction du diazométhane avec des cétones exocycliques $\alpha,\beta$ -insaturées

Comme c'est décrit précédemment, la synthèse des pyrazolines par la réaction des chalcones et/ou  $\alpha,\beta$ -énones avec le diazométhane a été étudiée par plusieurs chercheurs.

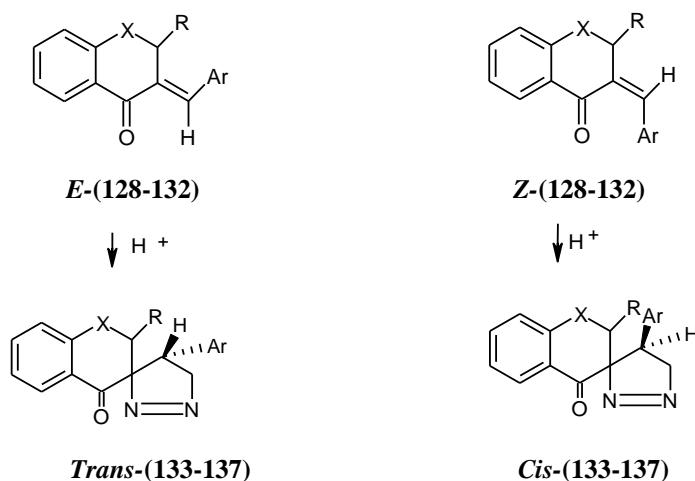
Toutefois, la réaction similaire des cétones exocycliques  $\alpha,\beta$ -insaturées et le diazométhane offrant les spiro-pyrazolines est rendue plus intéressante ces dernières années.

Mustafa et Hilmy<sup>167</sup> ont synthétisé spiro-1-pyrazolines par la réaction du 2-arylidène-3-phényl-1-indanones et diazométhane. Pijewska et ses collaborateurs<sup>168,169</sup> ont étudié la cycloaddition de 3-arylidène-flavanones et diazométhane pour obtenir spiro-pyrazolines. Toutefois, ni la régio-chimie de cette réaction, ni la stéréo-chimie des composés préparés ont été clairement établies dans leurs documents<sup>168,169</sup>. Tous ces faits ont incités à effectuer une étude détaillée de la cycloaddition dipolaire-1,3 de ces  $\alpha,\beta$ -énones et diazométhane.

Les deux isomères *E* et *Z* de 2-arylidène-1-tétralones (**128**), 3-arylidène chromanones (**129**), 1-thiochromanones (**130**), flavanones (**131**) et 1-thioflavanones (**132**) ont été mis à réagir avec du diazométhane pour donner spiro-1-pyrazolines (**133-137**)<sup>169-171</sup>.

La structure et la stéréochimie de ces spiro-1-pyrazolines ont été élucidées par la spectroscopie en résonance magnétique nucléaire (RMN).

Tous les signaux  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été affectés par l'utilisation de combinaison de diverses méthodes de RMN monodimensionnelles. La configuration relative de la C-3 et le centre de chiralité C-4 ont été déterminés principalement par le biais de différentes mesures monodimensionnelles de NOE. Ces données peuvent également être utilisées en même temps, pour la différenciation entre les isomères *cis* et *trans* de ces spiro-1-pyrazolines. Ainsi, on peut conclure que cette réaction est régio et stéréosélective donnant *trans*-spiro-1 pyrazolines (**133-137**) à partir des  $\alpha,\beta$ -étones *E*-**128-132** et *cis*-spiro-1-pyrazolines (**133-137**) à partir de composés *Z*-**128-132**. (Schéma-67)



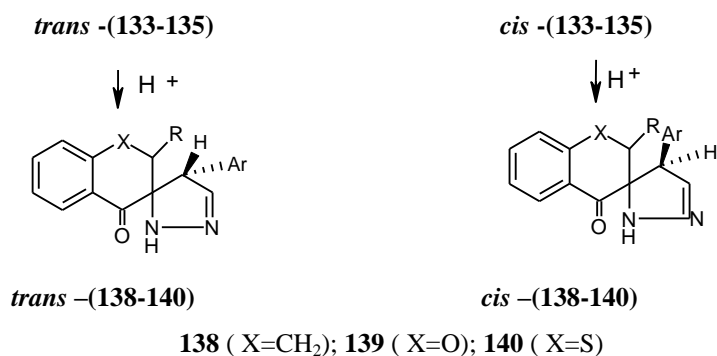
(**128,133**) R=H, X=CH<sub>2</sub>; (**129,134**) R=H, X=O; (**130,135**) R=H, X=S;  
 (**131,136**) R=Ph, X = O; (**132,137**) R = Ph, X = S

**Schéma-67**

Par conséquent, cette réaction est un processus complètement stéréosélectif en une seule étape, comme la préparation de produits stéréo homogènes représentés dans le **schéma-67**. L'analyse conformationnelle de spiro-1-pyrazolines (**133-137**) a été également réalisée, et il peut être conclu que le cycle à six chaînons adopte la conformation demi-chaise, tandis que le cycle de pyrazoline à cinq chaînons peut adopter une conformation enveloppe<sup>169-171</sup>. Comme c'est déjà décrit, 3-acyl-4-aryl-1-pyrazolines préparés par la cycloaddition dipolaire-1,3 de  $\alpha,\beta$ -étones avec le diazométhane spontanément isomérisés en 2-pyrazolines les plus stables thermodynamiquement. Toutefois, spiro-1-pyrazolines (**133-137**) sont des composés très stables. Cette isomérisation est, d'autre part, une procédure pratique pour la préparation de spiro-2-pyrazolines qui ne peuvent pas être obtenus directement.

Pour cette raison, l'isomérisation catalysée de spiro-1-pyrazolines (**133-137**) par un acide a été étudiée. Il s'est avéré que les *cis*-spiro-1-pyrazolines (**133-135**) peuvent facilement isomériser en *cis*-spiro-2-pyrazolines (**138-140**) en une seule journée à température ambiante<sup>172</sup>, alors même par catalyse acide, l'isomérisation de leurs isomères *trans* (**133-135**) n'était pas complète, même dans un mois à température ambiante.

Néanmoins, c'était la seule procédure pour préparer ce type de spiro-2-pyrazolines à partir des cétones exocycliques  $\alpha,\beta$ -insaturées. Il devrait être à souligner que la configuration relative du produit de départ est conservée au cours de cette isomérisation. (Schéma-68).



**Schéma-68**

En raison de déazotation comme une réaction concurrente, une isomérisation similaire de spiro-1-pyrazolines (**136**) et (**137**) obtenus à partir de 3-arylidèneflavanones (**131**) et leurs analogues thio (**132**) a été infructueuse. Pour confirmer ça, il convient de mentionner que Pijewska et ses collaborateurs<sup>167,168</sup> avaient décrit la réaction de 3-arylidèneflavanones (**131**) et diazométhane donnant les spiro-2-pyrazolines (**141**), où le fragment méthylène du diazométhane est relié à l'atome de carbone  $\alpha$  de  $\alpha,\beta$ -énone (Schéma-69). Sur la base des études spectroscopiques détaillées concernant les structures des produits issus de la réaction de 3-arylidèneflavanone et diazométhane<sup>169-171</sup>, il semble que la conclusion de Pijewska et ses collaborateurs<sup>167,168</sup> est erronée et peut résulter d'une mauvaise interprétation des spectres RMN-<sup>1</sup>H ou de la négligence des autres mesures spectroscopiques nécessaires à l'élucidation de la structure. Ces composés doivent être effectivement spiro-2-pyrazolines obtenus par isomérisation des autres régioisomères spiro-1-pyrazolines, où le groupe méthylène est relié à l'atome de carbone  $\beta$ .

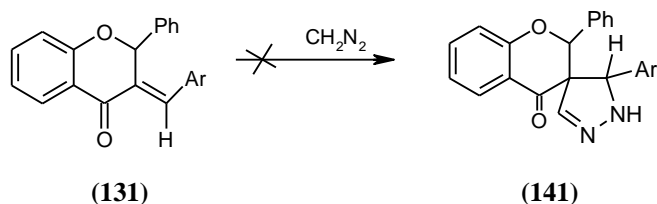


Schéma-69

### V-2-3 Synthèse de pyrazolines par réaction de $\alpha,\beta$ -énones et des hydrazines

#### V-2-3.1 Réaction des aldéhydes $\alpha,\beta$ -insaturés avec des hydrazines

Comme c'est décrit dans l'introduction, les premières réactions des hydrazines (142) avec des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés formant des pyrazolines ont été réalisées à la fin du XIX<sup>ème</sup> et du début du XX<sup>ème</sup> siècle<sup>132-134</sup>. Les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (143) ont donné les hydrazones (144) par réaction avec les hydrazines<sup>133, 134, 171-173</sup>. Les hydrazones (144) peuvent alors être facilement converties en 2-pyrazolines (145) par le traitement en milieu acide. Les hydrazones intermédiaires ne sont pas isolées dans chaque cas, mais ils étaient supposées être les produits primaires de réaction de divers aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et des hydrazines. Dans un taux de contrôle dans la formation de pyrazoline, l'addition du groupe NH à la double liaison carbone-carbone des hydrazones (144) a été prise en considération. La solubilité, la stéréochimie, et la distribution des électrons des hydrazones peuvent influencer sur cette réaction de cyclisation fournissant 2-pyrazolines<sup>149</sup> (Schéma-70).

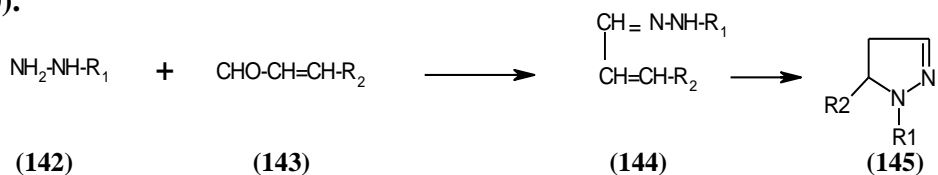


Schéma-70

#### V-2-3.2 Préparation de 2-pyrazolines par la réaction des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées avec des hydrazines

La synthèse la plus répandue de 2-pyrazolines est basée sur la réaction de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (146) avec des hydrazines (142), sous diverses conditions de réaction (Schéma-71).

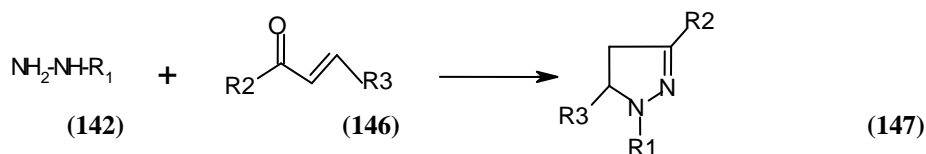


Schéma-71

La réaction de ces deux composés en milieu acide acétique, avec ou sans l'isolement de l'hydrazone intermédiaire est une procédure efficace couramment utilisées pour préparer 2-pyrazolines (147) avec des rendements élevés<sup>174-183</sup>. Egalement, les hydrazines et les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ont été mises à réagir dans une solution chaude d'alcool<sup>171, 183-185</sup> ou dans un mélange du benzène avec de l'éthanol<sup>186</sup>. 2-pyrazolines peuvent aussi être préparée à partir de La réaction de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées avec la phénylhydrazine à reflux en milieu de pyridine<sup>187</sup>.

Le mécanisme de ces réactions a été étudié également sous différentes conditions. Sur la base de nombreux résultats expérimentaux, on peut conclure que la réaction des cétones (146) et les hydrazines (142) en milieu acide conduit aux 2-pyrazolines via les hydrazones comme intermédiaires<sup>174,181-191</sup>. Toutefois, en présence de pipéridine, l'addition de Michael a eu lieu donnant des hydrazones (148) et des hydrazinocétones (149) (Schéma-72)<sup>192</sup>.

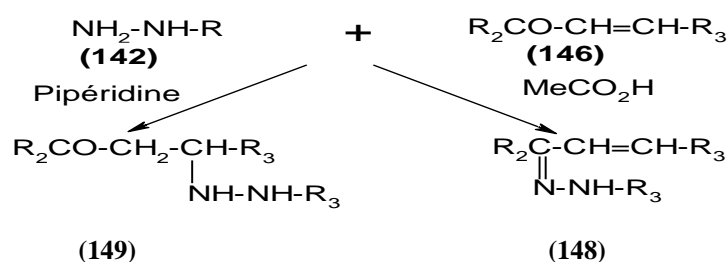


Schéma-72

### V-2-3.2.1 Réaction de dibenzylidèneacétones avec des hydrazines

La réaction des hydrazines (142) a également été étudiée avec des cétones possédant plus d'une double liaison conjuguée avec le groupe carbonyle (150)<sup>191-195</sup>. Ces réactions donnent 2-pyrazolines (151) (Schéma-73) par la même procédure de ceux obtenus par les réactions des hydrazines (142) avec les cétones insaturées (146) (voir schéma-71). Ainsi, la formation de 2-pyrazolines est basée principalement sur l'un des deux fragments du substrat  $\alpha,\beta$  insaturé, et les autres parties de ce substrat n'ont pratiquement aucune influence sur le résultat de la réaction.

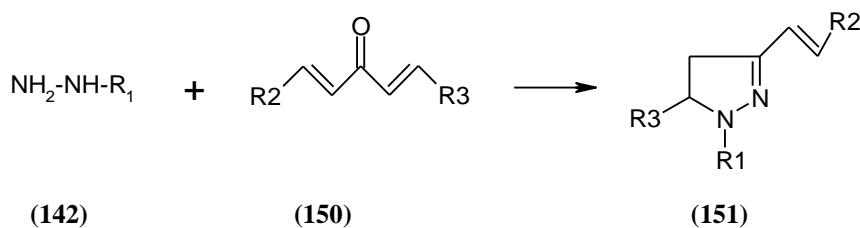


Schéma-73

### V-2-3.2.2 Synthèse de 2-pyrazolines par la réaction de dibromochalcones et des hydrazines

Les 2-pyrazolines (**147**) peuvent être préparées par la réaction de dibromochalcones (**152**) avec des hydrazines en présence d'un métal<sup>196-200</sup> (Schéma-74). Le mécanisme de la réaction n'a pas été étudié, mais il a été supposé que la première étape de réaction est la débromation donnant des chalcones<sup>198</sup> qui réagissent ensuite avec les hydrazines pour donner 2-pyrazolines (**147**).

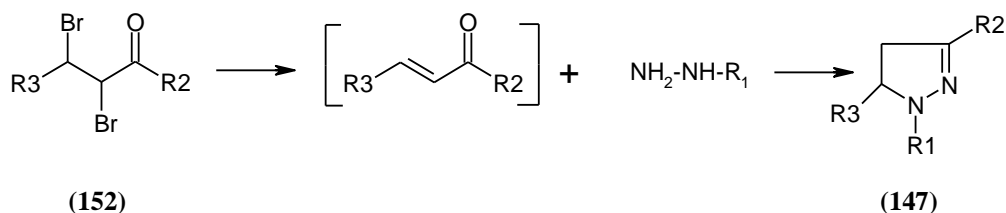


Schéma-74

### V-2-3.2.3 Réaction de l'époxyde chalcones avec des hydrazines

La réaction de l'époxyde chalcones et hydrazines a déjà été étudiée dans le début du XX<sup>ème</sup> siècle<sup>201-205</sup>. Toutefois, en raison des données contradictoires et le manque de détermination de la structure sans équivoque des produits de réaction, il est difficile de juger si : hydrazone, pyrazole, ou pyrazoline a été effectivement formé. La première étude expérimentale bien établie sur la réaction de l'époxyde chalcones (**153**) et de l'hydrazine (**154**) a été réalisée par Litkei et ses collaborateurs<sup>206,207</sup> en 1972. Sur la base de ces expériences, il a été conclu que l'hydrazone (**156**) est formé comme un intermédiaire stable, dont la fermeture de cycle a donné 3,5-diaryl-4-hydroxy-2-pyrazolines (**157**)<sup>208,209</sup>. (Schéma-75)

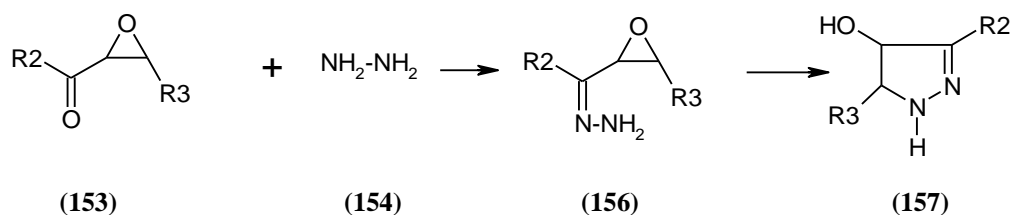


Schéma-75

### V-2-3.3 Préparation de 2-pyrazolines par la réaction de flavanones avec des hydrazines

Une procédure spéciale pour la préparation de 2-pyrazolines ; est la réaction de flavanones avec des hydrazines<sup>210-215</sup>. Cette réaction a été étudiée par Kfillay et ses

collaborateurs<sup>210,213</sup>. Selon leur hypothèse, la formation de 2-pyrazolines (**160**) peut être réalisée soit par l'hydrozonolyse de la molécule de flavanone (**158**) ou de l'hydrazone flavanone (**159**) stéréoisomère le plus favorable (**Schéma-76**).

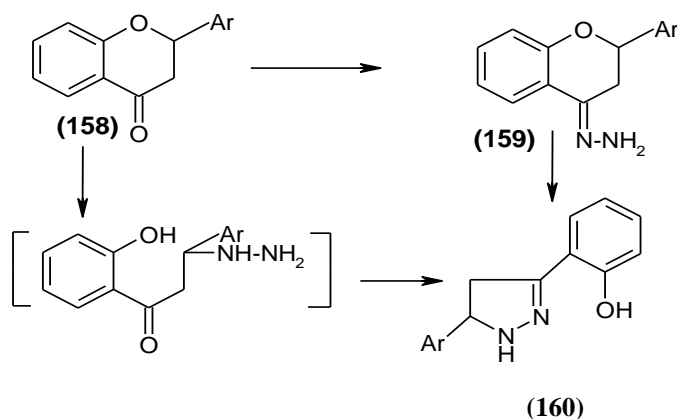


Schéma-76

Toutefois, cette procédure peut être considérée comme l'une des réactions de flavanones et non comme une méthode utile pour la préparation de 2-pyrazolines. Les 2-pyrazolines obtenues à partir de flavanones et 2-hydroxychalcones sont utilisées comme molécules sondes pour la synthèse des flavanones appropriées.

#### V-2-3.4 Synthèse de 2-pyrazolines par la réaction des cétones exocycliques $\alpha,\beta$ -insaturées avec des hydrazines

Tetrahydrothiopyrano bicyclique [4,3-c] pyrazolines (**162**) ont été synthétisés par la réaction de tétrahydro-3,5-bis-(phénylméthylène)-4H-thiopyrane-4-one (**161**) et ses S-oxydes avec du n-propylhydrazine dans le méthanol chaud<sup>216,217</sup>. Une étude détaillée en spectroscopie RMN de 2- pyrazolines (**162**) a révélé un arrangement *trans* de protons dans les centres de chiralité dans les molécules (**Schéma-77**).

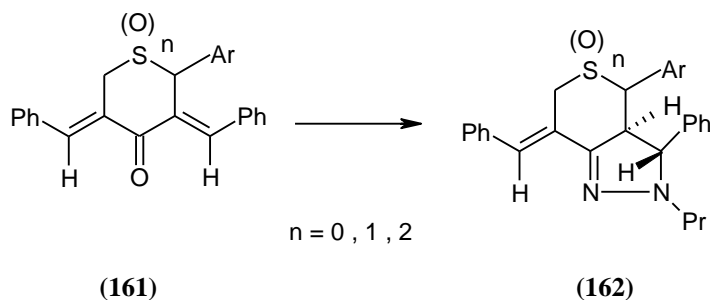
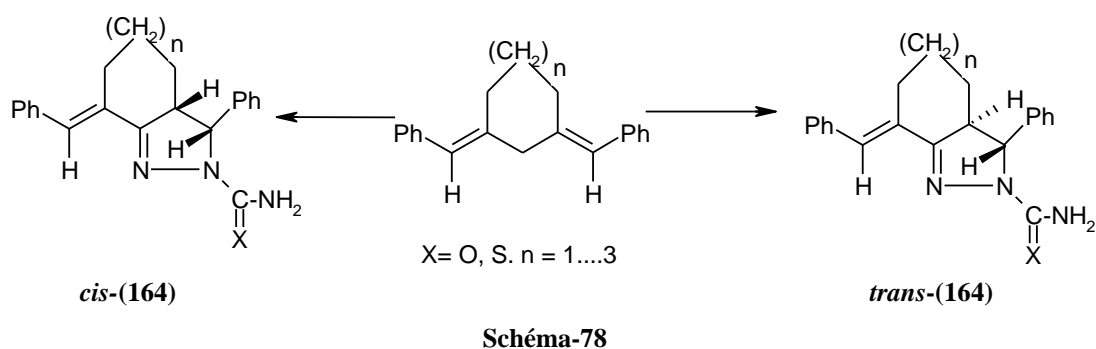
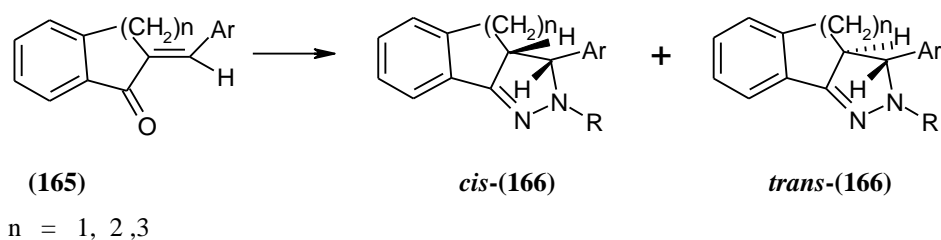


Schéma-77

Loránd et ses collaborateurs<sup>218</sup> ont synthétisé 2-pyrazolines bicycliques (**164**) par la réaction de benzylidèncycloalkanones (**163**) avec semicarbazide ou thiosemicarbazide dans l'éthanol à chaud en présence d'acide chlorhydrique (**Schéma-78**). Sous telles conditions, cette réaction a donné le mélange *cis/trans* de 2-pyrazolines bicycliques qui peuvent être facilement séparées. La configuration relative et la conformation des composés (**164**) ont été élucidées par spectroscopie RMN et cristallographie aux rayons X. (**Schéma-78**).



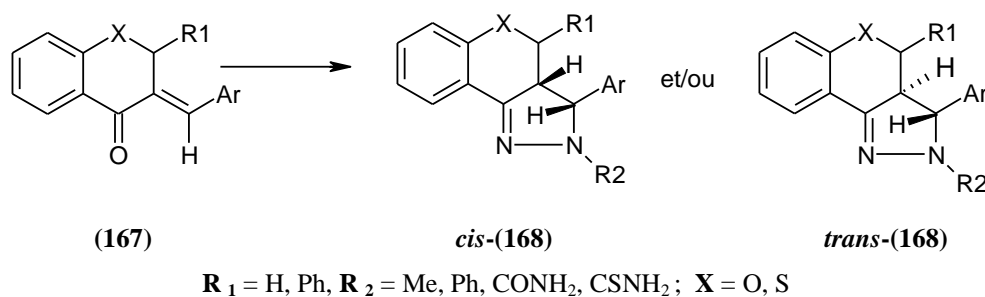
Les pyrazolines tricycliques (**166**) ont été synthétisées par la réaction du 2-arylidène (benzocycloalkanones) (**165**) à savoir ; 2-arylidène-1-indanones (**165**,  $n = 1$ ), 2-arylidène-1-tétralones (**165**,  $n = 2$ ), et 2-arylidène-1-benzosuberones (**165**,  $n = 3$ ) avec hydrazines sous diverses conditions de réaction<sup>219-226</sup> (**Schéma-79**).



Dans de nombreux cas, les solutions de méthanol ou l'éthanol de  $\alpha,\beta$ -énones appropriées (**165**) et l'hydrazine ont été portés à reflux pendant plusieurs heures, et les pyrazolines tricycliques correspondantes (**166**) ont été obtenus avec de bons rendements<sup>219-223</sup>. Dans certains cas, les deux produits de départ peuvent réagir dans un milieu acide donnant généralement le mélange *cis/trans* de ces pyrazolines<sup>218,224</sup>. Ces diastéréoisomères peuvent être facilement séparés<sup>225</sup>. Toutefois, lorsque 2-benzylidène-1-tétralone (**165**,  $n = 2$ ), et hydrazines sont mises à réagir en milieu pyridine à ébullition, les

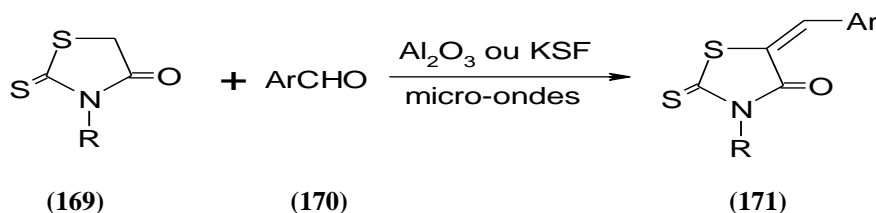
isomères *trans* des pyrazolines appropriées (*trans*-**166**) (**schéma-79**) ont été obtenus avec de bons rendements<sup>226,228</sup>.

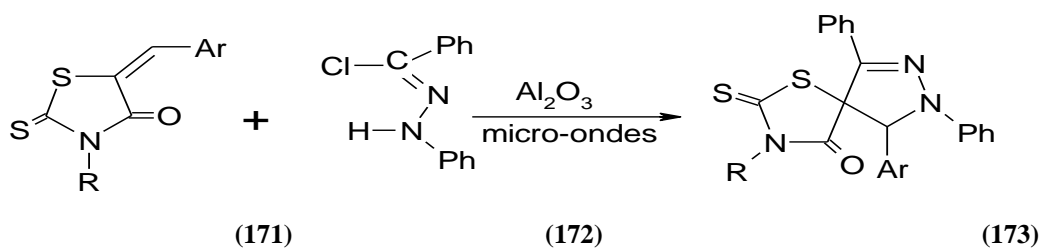
La synthèse stéréosélective de benzopyrano [4,3-c] pyrazolines (**168**, X = O) et de benzothiopyrano [4,3-c] pyrazolines (**168**, X = S) a été effectuée par la réaction de 3-arylidènechromanones (**167**, X = O) et de leurs analogues thio (**167**, X = S) avec hydrazines<sup>226-232</sup>. Si,  $\alpha,\beta$ -étones (**167**) sont mises à réagir avec hydrazines dans une solution de pyridine à chaud, on obtient seulement les isomères *trans*-(**168**) ( produits uniques)<sup>226,228</sup>. Considérant que les isomères *cis*-(**168**) ont été obtenus comme produits majeurs lorsque la même réaction a été réalisée dans l'éthanol à chaud en présence d'acide chlorhydrique (**Schéma-80**), certainement les isomères *trans*-(**168**) peuvent être détectés également comme produits mineurs dans la solution.



**Schéma-80**

Une autre procédure paraît très efficace, consiste à l'utilisation de la micro-onde pour produire de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines (**173**) avec de rendements trop élevés en quelques minutes par addition dipolaire -1,3 de la diphénylnitrilimine (**172**) sur alumine en milieu sec (sans solvants) avec les 5-arylidènerhodanines (**171**). Ces dernières sont également préparées via une méthode plus générale par condensation des dérivés de la rhodanine (**169**) avec les aldéhydes (**170**) sur alumine ou montmorillonite KSF sous champ micro-onde. Les réactions sont largement favorisées sur support inorganiques et les effets thermiques des micro-ondes sont mis en évidence par comparaison avec le chauffage conventionnel<sup>233</sup>. (**Schéma-81**)





- R = H, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 R = H, Ar = p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R = H, Ar = p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R = H, Ar = p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R = CH<sub>3</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 R = CH<sub>3</sub>, Ar = p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R = CH<sub>3</sub>, Ar = p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R = CH<sub>3</sub>, Ar = p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Schéma-81**

## VI Intérêts des pyrazolines

La majorité des dérivés pyrazoliniques ont une activité importante surtout dans le domaine biologique et pharmaceutique.

Les pyrazolines peuvent être utilisées comme anti-tumoraux, antibactériens comme le 3,5-naphthylate 2-pyrazoline, antifongiques, antiviraux, antiparasitaires, antituberculeux, comme agents anti-inflammatoires, antidiabétiques, anesthésiques, analgésiques et insecticides... De plus, les pyrazolines interviennent dans une phase cruciale dans le développement de la théorie de la chimie hétérocyclique et dans la synthèse organique<sup>234,235</sup>.

## VII Effets pharmacologiques des dérivés pyrazoliniques

### VII-1 Effet antalgique

Les dérivés du pyrazoline sont de bons antalgiques, calmant les douleurs d'intensité modérée, surtout si celles-ci sont d'origine inflammatoire, leur action sur les algies profondes est modeste<sup>236</sup>.

### VII-2 Effet anti-inflammatoire

Les dérivés du pyrazoline sont des anti-inflammatoires, leur rapport entre les doses anti-inflammatoires et les doses antalgiques est proche de l'unité, ils ne doivent donc pas être prescrits pour la seule activité antalgique<sup>237</sup>.

Les dérivés du pyrazoline s'opposent aux signes cardinaux de l'inflammation : douleur, rougeur et œdème ainsi qu'au déficit fonctionnel. La non sélectivité de leur action

est illustrée par leur efficacité dans des pathologies aussi diverses que la goutte, les coliques néphrétiques, les affections rhumatismales telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde,...etc. Au cours de celles-ci, l'effet des dérivés du pyrazole est symptomatique et ne permet que l'amélioration fonctionnelle<sup>237</sup>.

### **VII-3 Effet anti-agrégant plaquettaire**

Les dérivés du pyrazoline empêchent l'agrégation plaquettaire, par inhibition de la production de tromboxane A2 plaquettaire. La durée de l'effet est à rapprocher de la durée de vie de ces médicaments dans l'organisme<sup>238</sup>.

### **VII-4 Effets digestifs**

Les effets digestifs des dérivés de pyrazoline sont à prédominance gastrique et comprennent des signes fonctionnels (brûlures, douleurs, nausées, ...), des lésions de la muqueuse (pétéchies, ulcérations) et des saignements de volume et de gravité variable. La toxicité digestive par les dérivés du pyrazoline est cible de leur puissance anti-inflammatoire<sup>239</sup>.

### **VII-5 Effets rénaux**

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les dérivés du pyrazoline sont bien tolérés. En revanche, chez ceux qui ont une fonction rénale précaire ou déjà altérée, les dérivés du pyrazoline peuvent entraîner une insuffisance rénale oligurique, d'apparition rapide et généralement réversible. Cet effet rénal peut être mis en relation avec l'inhibition de la production des prostaglandines vasodilatatrices<sup>239</sup>.

### **VII- 6 Effets fœtaux -maternels**

Ils doivent être évités de préférence au cours du dernier trimestre de la grossesse (gestation). En effet, une administration prolongée peut entraîner un allongement dans la période de grossesse et peut induire chez les fœtus des troubles pulmonaires en rapport avec la fermeture in utero du canal artériel. Une diminution du poids moyen des nouveau-nés a été signalée. En fin, la prise épisodique de ces médicaments même à faibles doses, peut entraîner des troubles de l'hémostase<sup>240</sup>.

### **VII-7 Effets broncho-pulmonaires**

Les dérivés de pyrazoline sont susceptibles d'induire un pseudo-asthme et le pourcentage d'asthmatiques intolérants aux dérivés du pyrazole est élevé. Cette propriété n'a pas un substrat immuno-allergique et serait en relation avec l'inhibition des cyclooxygénases ; qui entraînait secondairement une augmentation des métabolites de la voie de la lipooxygénase<sup>236</sup>.

### **VII-8 Effets immuno-allergiques**

Les dérivés du pyrazoline peuvent provoquer à l'origine de manifestations immuno-allergiques, principalement cutanées, de gravité variable<sup>240</sup>.

En particulier, la phénylbutazone et l'oxyphénylbutazone sont des anti-inflammatoires très efficaces, en particulier dans la spondylarthrite ankylosante. Leur demi-vie est longue, soit trois jours est une durée moyenne. Ils sont désormais moins prescrits que leurs congénères en raison de la gravité ou de la fréquence de leurs effets indésirables : «Agranulocytose et pancytopenie par hyper sensibilité d'une part et toxicité digestive, intolérance d'autre part ». Les pyrazoles potentialisent les effets des anti-vitamine K et plus particulièrement ceux de la warfarine par compétition pour la fixation sur l'albumine plasmatique et ralentissement du catabolisme de l'anticoagulant<sup>241</sup>.

## **VIII Conclusion**

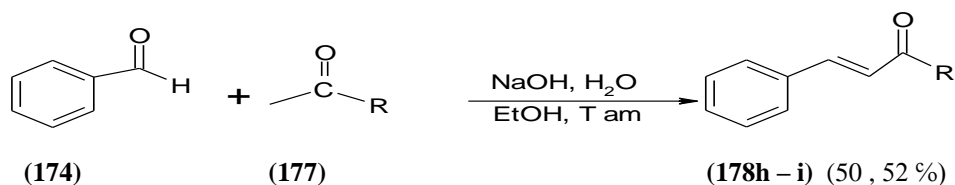
Dans ce chapitre, on a essayé d'élaborer une mise au point bibliographique sur la synthèse des dérivés pyrazoliniques via la cycloaddition dipolaire-1,3 des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées avec des dérivés d'hydrazine dans des milieux différents. Ce type de réaction conduit aussi à la formation de plusieurs hétérocycles. Ces derniers sont très importants surtout dans le domaine biologique.

## **CHAPITRE III**

**Synthèse des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées**  
**Synthèse des dérivés pyrazoliniques**  
**Evaluation Bactériostatique et Antifongique**  
**Résultats et Discussion**



de réaction les chalcones voulues sous forme des cristaux jaunes avec de rendements moyens (50 et 52%). (Schéma-83)



R = CH<sub>3</sub>, CH=CH-Ph

Schéma-83

### I-3 Synthèse des dibenzylidèncycloalkanones (179j-l)

La réaction du benzaldéhyde (174) avec les cycloalkanones (180) en milieu basique (NaOH, 40%) dans un rapport respectivement 2÷1 a donné après 5 heures d'agitation les chalcones (179j-l) avec des rendements compris entre 70 et 75%. Ces composés ont été obtenus sous forme de cristaux jaunes. (Schéma-84)

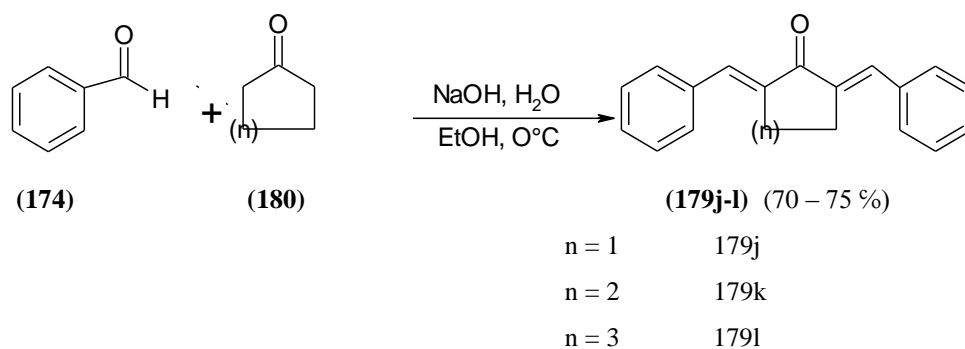


Schéma-84

### I-4 Synthèse des bis-chalcones

#### I-4-1 Synthèse de 1,4 bis-(éthénylbenzoyl) benzène (182m)

La condensation du téréphtaldéhyde (181) avec l'acétophénone dans un rapport molaire respectivement 1÷2 en milieu basique (NaOH, 40%) a donné après 6 heures d'agitation la bis-chalcone (182m) attendue sous forme de cristaux jaunes pâles de rendement égale à 80%. (Schéma-85)

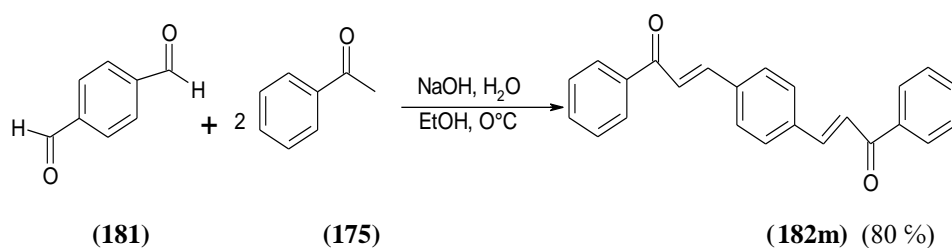


Schéma-85

#### I-4-2 Synthèse des bis-chalcones (183n-p)

Après 7 heures d'agitation, la condensation du téréphtaldéhyde (**181**) avec cycloalkanones (**180**) dans un rapport molaire respectivement 1÷2 en milieu basique (NaOH, 40%) a donné les bis-chalcones (**183n-p**) qui ont été obtenues avec des rendements moyens (55-67 %) sous forme de cristaux jaunes brique sauf la bis-chalcone (**183p**) sous forme d'huile marron foncé. (Schéma-86)

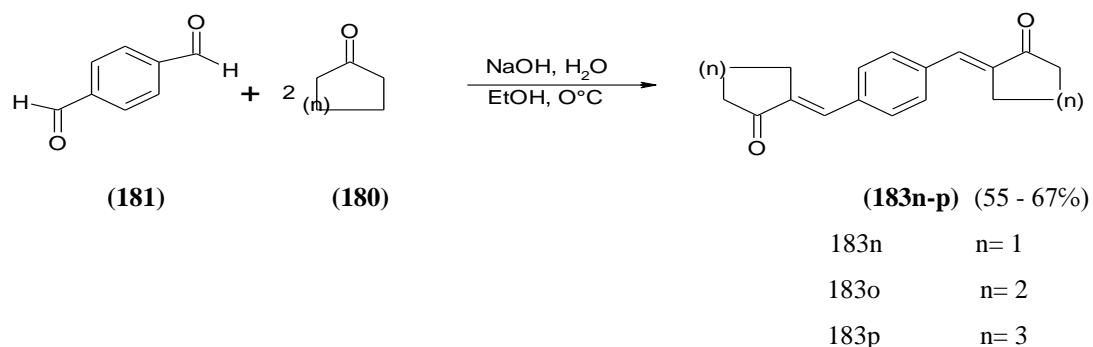


Schéma-86

#### I-5 Réactivité

Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées synthétisées ont été obtenues sous deux formes solide et huile avec de bons rendements. Les solides ont des points de fusion compris entre (39-185) °C. Ces composés sont solubles à froid dans le chloroforme et le dichlorométhane.

Les solides ont été recristallisés dans l'éthanol et / ou l'acétate d'éthyle, éther de pétrole afin de les purifier et les obtenir sous forme des cristaux.

Les deux chalcones huileuses (**176d**) et (**183p**) ont été purifiées par colonnes en utilisant respectivement les deux éluants : dichlorométhane/ toluène dans un rapport (7÷3) et dichlorométhane/ méthanol dans un rapport (8÷2).

Le mécanisme de la réaction de formation des composés (**176a-g**), (**178i**) et (**180m**) fait intervenir une aldolisation mixte qui passe d'abord par une formation de l'énolate de la cétone ; on donne l'exemple de l'acétophénone. (Schéma-87)

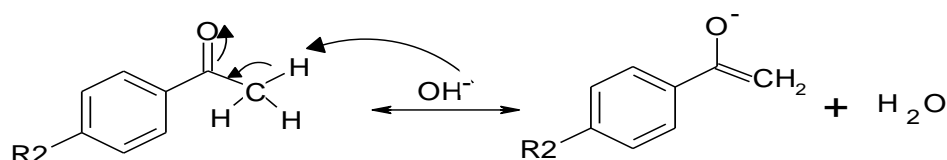


Schéma-87

Puis l'addition de l'énolate sur le groupement carbonyle du dérivé du benzaldéhyde donne l'alcool correspondant. (Schéma -88)

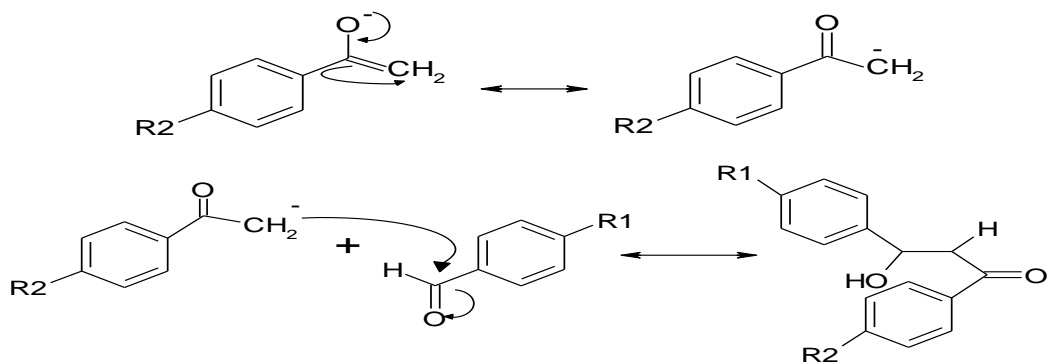


Schéma -88

Enfin la déshydratation qui consiste à l'élimination d'une molécule d'eau, conduit à la formation d'un seul composé estimé de configuration trans stabilisé par conjugaison.

(Schéma -89)

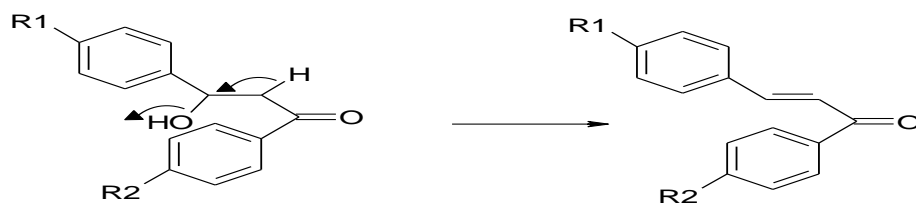


Schéma -89

En revanche, les réactifs utilisés pour obtenir les bis-chalcones sont adaptés pour une aldolisation croisée au niveau des groupes méthyles et / ou méthylène des cétones car :

- \* Le benzaldéhyde et / ou le téréphtaldéhyde utilisé en double quantité par rapport à la cétone en présence de l'hydroxyde de sodium favorise l'attaque de cette base sur les groupes méthyles et méthylène de la cétone.

- \* L'acétone et / ou la cycloalkanone est les seul composé énolesable, le benzaldéhyde et / ou ces dérivés ne possède pas d'hydrogène labile en  $\alpha$ .

- \* L'acétone utilisée en excès en présence de l'hydroxyde de sodium en faible concentration favorise l'attaque de ce dernier sur un seul groupe méthyle de l'acétone pour préparer le composé (178h).

- \* Le benzaldéhyde est beaucoup plus réactif que la cétone vis-à-vis du nucléophile.

- \* L'utilisation de l'éthanol a pour but l'homogénéisation du mélange réactionnel.

La formation des bis-chalcones suit le même mécanisme que précédemment.

### I-5-1 Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés

Les caractéristiques physico-chimiques des composés préparés sont rassemblées dans le tableau-1

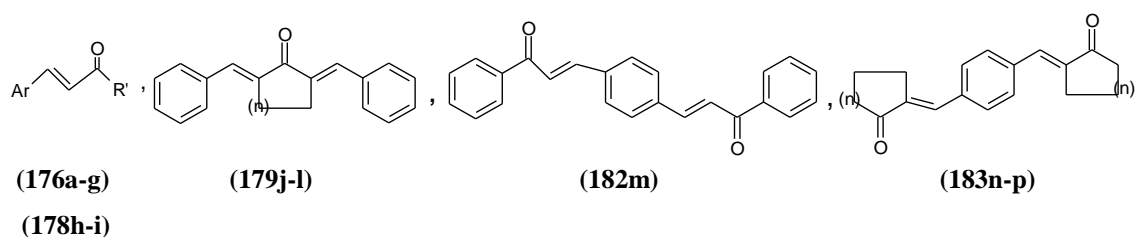
**Tableau-1**

Réf	Formule brute	Masse (g/mole)	Rdt (%)	F (°C)	Rf (éluant)	Forme et couleur
<b>176a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O	208	87.1	55-56	0.70 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Hexane) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes clairs
<b>176b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	224	60	90-91	0.75 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Hexane) 6 ÷ 4	Cristaux jaunes
<b>176c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	238	62	114-115	0.72 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Hexane) 6 ÷ 4	Cristaux jaunes
<b>176d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O	250	85	/	0.82 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 7 ÷ 3	Huile jaune
<b>176e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O	222	91	101-102	0.85 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Hexane) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes pâles
<b>176f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> OCl	242	86	110-111	0.89 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 7 ÷ 3	Cristaux jaunes pâles
<b>176g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> OF	216	89	112-113	0.90 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 7 ÷ 3	Cristaux jaunes
<b>178h</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O	146	50	39-40	0.60 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Cristaux jaunes
<b>178i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O	234	78.3	107-109	0.53 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Cristaux jaunes
<b>179j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O	248	70	179-180	0.51 (MeOH)	Cristaux jaunes foncé
<b>179k</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O	262	75	148-185	0.49 (MeOH)	Cristaux jaunes pâles
<b>179l</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O	276	72	181-182	0.40 (MeOH)	Cristaux jaunes pâles
<b>182m</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	338	80	157-158	0.70 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Cristaux jaunes pâles
<b>183n</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	266	55	150-151	0.87 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Hexane) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes brique
<b>183o</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	280	67	160-161	0.80 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷MeOH) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes brique
<b>183p</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	294	61	/	0.72 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷MeOH) 8 ÷ 2	Huile marron foncé

**I-5-2 Caractéristiques spectroscopiques**

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles : infrarouge, résonance magnétique nucléaire du proton. La structure de (**182m**) est élucidée en plus par RMN bidimensionnelle (Cosy et HSQC).

a- Résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  : **(Figure-8)**



**Figure-8**

Ces composés sont caractérisés par deux doublets correspondants aux deux protons éthyléniques vers (6.03-7.92 ppm) pour les composés **(176a-g)**, **(178h-i)** et **(182m)**.

Les protons aromatiques résonnent sous forme d'un multiplet entre (7.10-7.50 ppm).

Les protons équatoriaux et axiaux des cycloalkanones résonnent respectivement dans l'intervalle (2-2.4 ppm) et (3-3.07 ppm).

b- Spectroscopie Infrarouge :

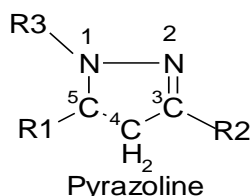
Le motif commun est identifié par les bandes de (C=O) vers ( $1650-1680\text{ cm}^{-1}$ ), les bande de (C=C) oléfiniques vers ( $1603-1609\text{ cm}^{-1}$ ), celles de (C=C) aromatiques vers ( $1450-1570\text{ cm}^{-1}$ ) et celles de (C-H) aliphatiques vers ( $2750-2920\text{ cm}^{-1}$ ).

## II Synthèse des dérivés pyrazoliniques

### II-1 Introduction

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques à 5 sommets diazotés. Elles sont considérées comme de vecteurs biologiques bioactifs. Les 2-pyrazolines sont fréquemment les plus connues dans ce groupe de composés.

En conséquence, plusieurs méthodes ont été utilisées pour leur synthèse. La cycloaddition dipolaire-1,3 des dérivés d'hydrazine avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées est une procédure particulièrement courante pour offrir les 2-pyrazolines.



### II-2 Synthèse

#### II-2-1 Synthèse de 3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines (184a-c)

La réaction des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (**176a**, **187h-i**) et l'hydrazine en milieu éthanol nous a permis d'obtenir après 12 heures d'agitation à reflux les dérivés pyrazoliniques (**184a-c**) sous forme de cristaux jaunes avec rendements de (54-61%).(Schéma-90)

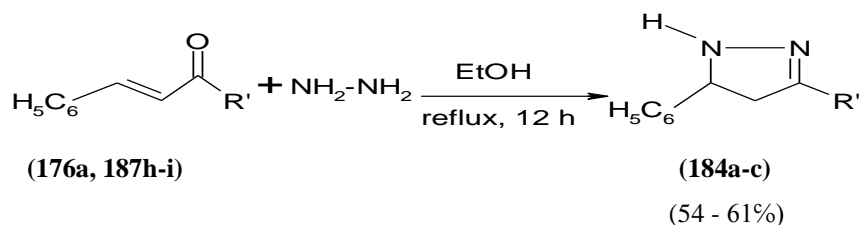


Schéma-90

### II-2-2 Synthèse de 1-acétyl- 3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines (**185d-f**)

Après 12 heures d'agitation à reflux la réaction des  $\alpha,\beta$ -énones (**176a,178h-i**) avec l'hydrazine en milieu acide acétique a donné les composés (**185d-f**) sous forme des cristaux jaunes avec des rendements variés entre (23-48.5 %). (Schéma-91)

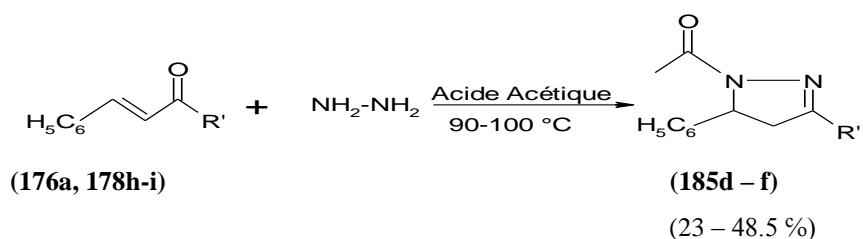


Schéma-91

### II-2-3 Synthèse de 1-phényl- 3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines (**186g-h**)

La réaction à reflux des cétones insaturées (**176a**, **178h-i**) avec la phénylhydrazine en milieu acide acétique glacial a conduit après 12 heures d'agitation aux dérivés pyrazoliniques (**186g-h**) sous forme de cristaux jaunes avec des rendements estimés respectivement à 41 et à 44 %. (Schéma-92)

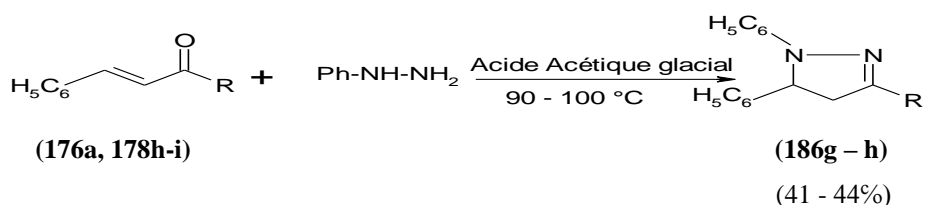
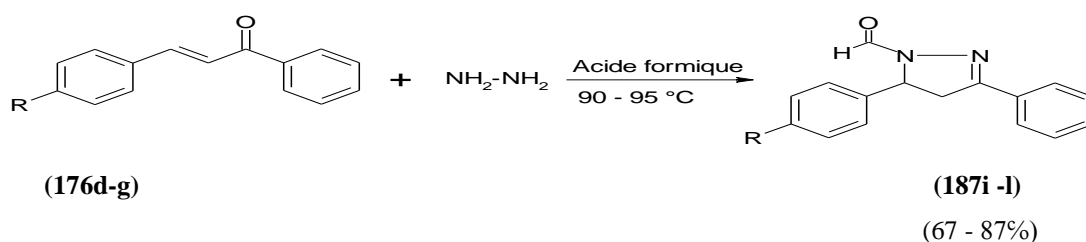


Schéma-92

### II-2-4 Synthèse de 1-formyl- 3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines (**187i-l**)

La cycloaddition des chalcones (**176d-g**) avec l'hydrazine monohydrate en présence d'acide formique a donné après 24 heures de réaction quatre nouveaux

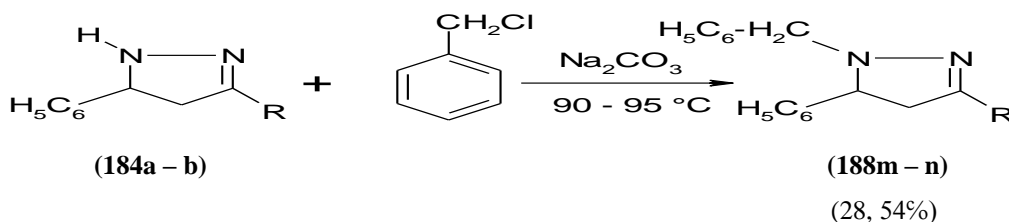
dérivés pyrazoliniques (**187i-l**) sous forme de cristaux jaunes pâles avec des rendements compris entre (67-87 %). (**Schéma-93**)



**Schéma-93**

### II-2-5 Synthèse de 1-benzyl- 3,5-diphényl-2-pyrazolines (**188m-n**)

La réaction à reflux du 3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines (**184a-b**) dans un milieu basique (carbonate de sodium  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) avec le chlorure de benzyle a conduit à la formation du 1-benzyl-3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines (**188m**) et (**188n**) sous forme respectivement des aiguilles jaunes et cristaux jaunes briqués avec des rendements estimés respectivement à 28 et à 54 %. (**Schéma-94**)



**Schéma-94**

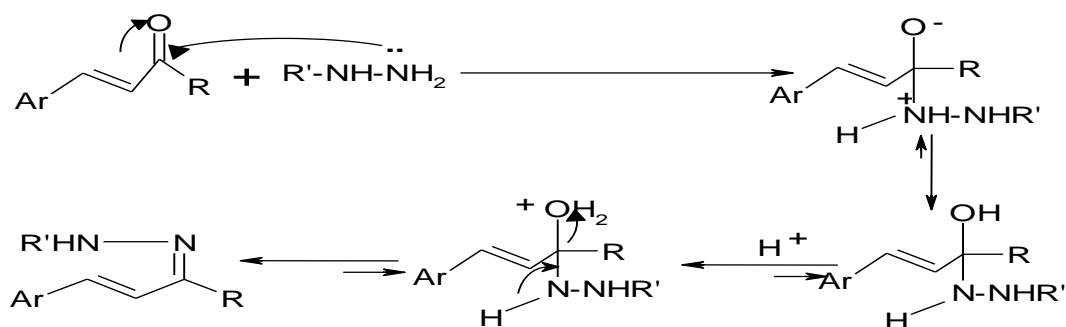
## III Réactivité et caractéristiques spectroscopiques et physico-chimiques des dérivés pyrazoliniques synthétisés

### III-1 Réactivité

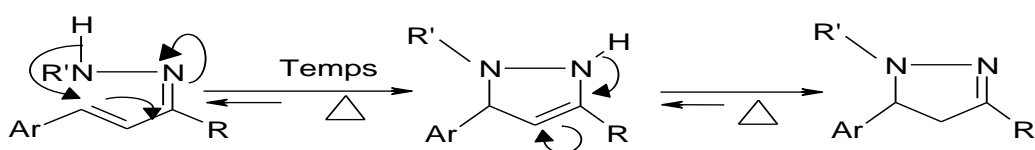
Les composés synthétisés sont stables à cause de la bonne répartition de la conjugaison, ils renferment un carbone asymétrique en position 5. Ils se présentent sous forme des cristaux et aiguilles ayant de point de fusion compris entre (91-149 °C). Les rendements de ces produits sont dans l'ensemble moyens sauf pour les nouveaux composés (*N*-formylés) qui ont été obtenus avec de bons rendements, ceci peut être dû à la grande réactivité de l'acide formique par rapport aux autres milieux. La recristallisation de ces dérivés pyrazoliniques a été réalisée en utilisant l'éthanol afin de les purifier.

Le mécanisme de la formation du cycle pyrazoline en milieu éthanol doit passer par deux étapes comme suit :

-Première étape : Formation de l'imine



-Deuxième étape : la cyclisation

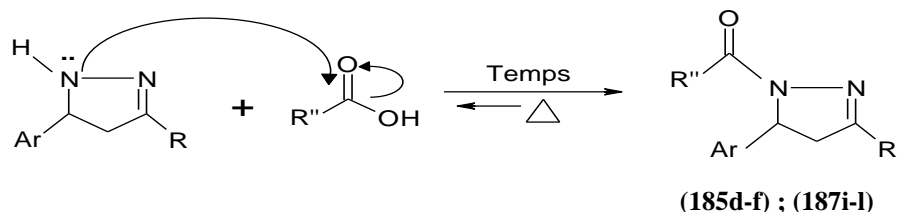


En revanche, le mécanisme de la formation du cycle pyrazolinique *N*-acétylé et *N*-formylé doit passer par trois étapes :

-Première étape : Formation de l'imine (comme précédemment).

-Deuxième étape : La cyclisation (comme précédemment).

-Troisième étape : L'acétylation et /ou la formylation



Le mécanisme de l'alkylation, pour préparer les deux dérivés (188m) et (188n) peut se considérer comme une substitution nucléophile d'ordre 1. (Schéma-95)

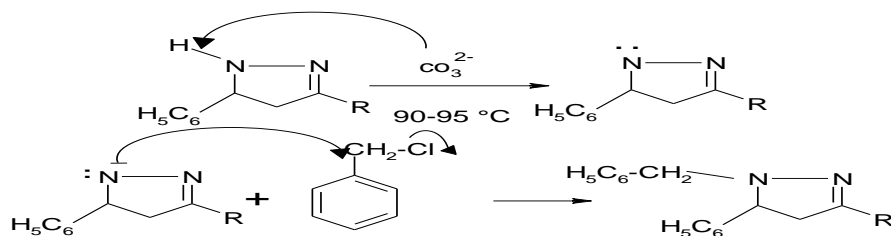


Schéma-95

### III-2 Caractéristiques physico-chimiques

Les caractéristiques physico-chimiques des produits préparés sont rassemblées dans le tableau-2

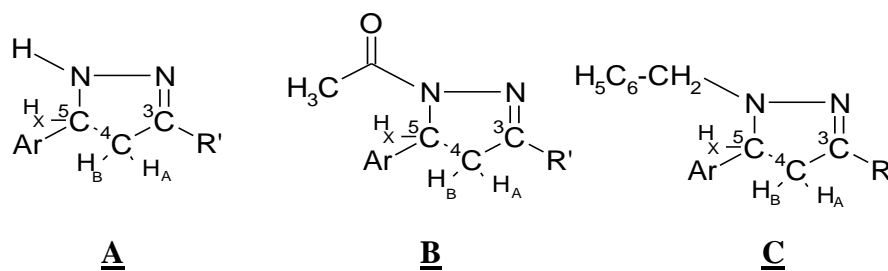
**Tableau-2**

Réf	Formule brute	Masse (g/mole)	Rdt (%)	F (°C)	Rf (éluant)	Forme et couleur
<b>184a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	160	64.5	140-141	0.70 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷ Toluène) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes
<b>184b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	222	54.71	117-118	0.75 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷ Toluène) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes
<b>184c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	248	61	101-102	0.72 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷ Toluène) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes pâles
<b>185d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	202	84.5	90-91	0.82 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 6 ÷ 4	Cristaux jaunes pâles
<b>185e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	264	23	138-139	0.85 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 6 ÷ 4	Cristaux jaunes pâles
<b>185f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	290	31	96-97	0.89 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes pâles
<b>186g</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	236	44	114-115	0.90 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes
<b>186h</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	298	41.28	131-132	0.60 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 8 ÷ 2	Cristaux jaunes
<b>187i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	264	80	148-149	0.53 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 1 ÷ 1	Cristaux jaunes
<b>187j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	292	76	144-145	0.51 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 1 ÷ 1	Cristaux jaunes
<b>187k</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>2</sub> Cl	284	87	140-141	0.49 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 1 ÷ 1	Cristaux jaunes
<b>187l</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>2</sub> F	265	76	142-143	0.40 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ÷Toluène) 1 ÷ 1	Cristaux jaunes
<b>188m</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	250	28	120-121	0.70 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Aguilles jaunes pâles
<b>188n</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	312	54	125-126	0.87 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Cristaux orangés

### III-3 Caractéristiques spectroscopiques

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles Infrarouge et résonance magnétique nucléaire du proton. Pour les nouveaux composés *N*-formylés (**187i-l**), leurs structures ont été confirmées en plus par la résonance magnétique nucléaire du carbone 13, RMN bidimensionnelle (Cosy et HSQC) et par l'analyse élémentaire.

a- Résonance magnétique nucléaire du proton : **(Figure-9)**



R' = Me ; Ph

**Figure-9**

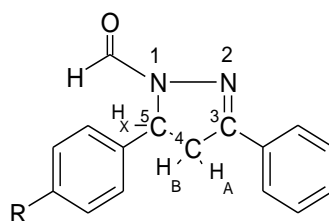
L'analyse spectrale en RMN du proton montre la disparition des protons éthyléniques caractérisant les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et fait apparaître :

-pour les structures (**A**, **B** et **C**), le système ABX attribué aux protons  $H_A$ ,  $H_B$  (protons géminés non équivalents) et  $H_X$  (proton vicinal) qui résonnent sous forme doublet de doublet (dd) respectivement vers (3.00-3.32 ppm), (4.00-4.52 ppm), (5.00-5.52 ppm).

Les protons aromatiques résonnent vers (7.00-7.70 ppm) sous forme multiplet.

Un singulet attribué aux protons de  $CH_3$  vers (1.00-1.50 ppm) de la structure **B** et un autre singulet attribué aux protons de  $CH_2$  de la structure **C** qui résonnent vers (2.4-2.8 ppm).

-pour les nouveaux dérivés pyrazoliniques synthétisés dans notre laboratoire (**187i-D**).



R = $CH_3$	187i
R = $(CH_3)_2CH$	187j
R = Cl	187k
R = F	187l

Les protons aromatiques résonnent sous forme multiplet vers (7.00-7.67 ppm) sauf pour le produit (**187i**), où les quatre protons du cycle aromatique disubstitué ( $CH_3-C_6H_4$ ) résonnent sous forme singulet.

Les protons  $H_A$  et  $H_B$  résonnent sous forme doublet de doublet (dd) respectivement vers (3.00-3.40 ppm) et (3.72-3.82 ppm). En revanche, le proton  $H_X$  est couplé avec  $H_A$ ,  $H_B$  et aussi avec  $HCO-$  du groupe formyle (constantes de couplage respectivement égales

à  $J = 11.7, 17.8$  et  $1$  Hz) donnant un signal sous forme doublet de doublet de doublet (ddd) vers (5.20-5.52 ppm).

Le proton du groupement *N*-formyle ( $\text{HCO-}$ ) résonne sous forme doublet vers (8.90-8.96 ppm).

#### b- Résonance magnétique nucléaire du carbone 13

En résonance magnétique nucléaire du carbone 13, les valeurs des déplacements chimiques des carbones C<sub>3</sub> (154-156 ppm), C<sub>4</sub> (42-44 ppm), C<sub>5</sub> (56-58 ppm) et le carbone du carbonyle (160-160.30 ppm) confirment les structures des dérivés pyrazoliniques synthétisés.

#### c- Cosy et HSQC

Le couplage proton-proton et le couplage hétérolytique entre proton-carbone confirment bien les structures des nouveaux produits synthétisés d'après les corrélations présentées dans les spectres.

#### d- Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouge des produits synthétisés ont montré comme motif commun les bandes caractéristiques suivantes ; une bande intense correspond au groupement du carbonyle vers ( $1680\text{-}1658\text{ cm}^{-1}$ ) pour les dérivés pyrazoliniques *N*-acétylés et *N*-formylés et une bande correspond à la vibration d'élongation de la liaison (C=N) vers ( $1590\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ ) et celle qui apparaît à ( $1210\text{-}1220\text{ cm}^{-1}$ ) correspond à la vibration de la liaison (C-N).

#### e- Absorption en Ultra-violet

Les spectres UV-visible des produits (**187i-l**) dans l'éthanol montrent la présence de trois bandes d'absorption ayant des longueurs d'ondes (325-321 nm), (325-330 nm) et (400-412 nm) correspondantes respectivement aux transitions  $n\text{-}\pi^*$ ,  $\pi\text{-}\pi^*$  et  $n\text{-}\sigma^*$ .

### **IV Activité biologique**

#### **IV-1 Introduction**

Les extraits utilisés comme antibiotiques réagissent comme inhibiteurs de croissance de microbes (bactéries, champignons) ou par leur traction complète. Si on suit le développement d'un microbe pendant une certaine durée en présence d'un antibiotique en différentes concentrations, on constate que le nombre de cellules de ce microbe

diminue. Après quelques instants, ce même nombre reste égal ou supérieur au nombre initial, cela, explique l'effet d'inhibition de l'antibiotique vis-à-vis du microbe par la diminution de temps de croissance du microbe ou par l'équilibre entre le développement des cellules et leur détérioration. Lorsque la concentration de l'antibiotique augmente, le nombre de cellules diminue progressivement ou momentanément.

L'activité biologique des quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques synthésés au niveau du laboratoire de chimie appliquée (**187i-I**) est évaluée d'une part par l'étude de l'effet antibactérien de ces composés vis-à-vis de trois souches isolées en milieu clinique et qui appartiennent au genre : *Staphylococcus* (Cocci Gram positif), *Escherchia Coli* et *Enterobacter* (Bacilles Gram négatif) et d'autre part par l'étude de l'effet antifongique de ces composés vis-à-vis de trois champignons qui appartiennent au genre : *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* et *Fuscirium meneliforme*.

## **IV-2 Techniques utilisées**

### **IV-2-1 Test d'évaluation antibactérienne<sup>242</sup>**

Après dilution du dérivé pyrazolinique dans l'éthanol suivant une progression géométrique de raison 2, on l'incorpore dans le milieu gélosé pour antibiogramme de Müller-Hinton fondu et refroidi à 45 °C de telle manière à obtenir des concentrations finales allant de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8,.....1024 µg/ml de milieu de culture.

Les souches de 18 heures d'incubation calibrées sont maintenues physiologiquement actives à l'étuve à 37 °C pendant deux heures en bouillon de culture. L'ensemencement est réalisé à partir de suspensions bactériennes de 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> cellules/ml par dépôt d'une goutte à l'aide de la pipette Pasteur stérile à la surface du milieu solide. L'incubation est faite pendant 24 heures à 37 °C.

Une boîte témoin sans produit est ensemencée est incubée dans les mêmes conditions.

Notre critère d'activité est la présence ou l'absence de culture à la concentration déterminée en comparaison avec les colonies de la boîte témoin. Ainsi, on détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale inhibitrice modale (CMI<sub>m</sub>) de chaque substance.

### **IV-2-2 Test d'évaluation antifongique<sup>243</sup>**

La dilution du produit à étudier a été effectuée de la même manière que précédemment et chaque concentration est mélangée avec 20 ml du milieu nutritif Czapeck

Dox liquide avant solidification. Ensuite, le mélange est réparti dans des boîtes de pétrie stériles, chaque boîte sera contaminée par un disque de champignon de 5 mm de diamètre. L'incubation des boîtes est faite à l'obscurité à 30 °C pendant 3 jours.

Notre critère d'activité est la présence ou l'absence du développement du champignon par le calcul de son diamètre.

### IV-3 Résultats des deux tests

#### IV-3-1 Résultats du test bactériostatique

Tableau -3

Antibiotique	Population (souches testées)			
	$\Delta$ des CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	CMI <sub>m</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	Fréquence de CMI (%)	% CMI $\leq$ CMI <sub>m</sub>
<b>187i</b>	[1-64]	1	27.7	27.7
<b>187j</b>	[0.5-64]	8	27.7	55.5
<b>187k</b>	[1-128]	16	33.3	77.7
<b>187l</b>	[1-128]	16	33.3	77.7

Les résultats de notre étude (tableau-3) montrent que l'intervalle de variation des CMI de la substance (**187i**) oscille entre 1 et 64  $\mu\text{g/ml}$ . Cet intervalle relativement étroit et dont la limite supérieur reste dans les valeurs des doses sériques permises.

Cependant, la totalité des souches étudiées présentent une résistance à une CMI supérieure à la CMI modale (1  $\mu\text{g/ml}$ ), ce qui laisse apparaître que les doses bactériostatiques sont relativement basses mais qui ne sont pas spécifiques pour tous les genres bactériens.

La sensibilité des souches à la substance (**187j**) donne un intervalle de CMI allant de 0.5 à 64  $\mu\text{g/ml}$  avec une CMI modale égale à 8  $\mu\text{g/ml}$ . La valeur absolue de cette CMI modale est relativement basse, avec un peu plus de 50 % des souches qui présentent une sensibilité à une CMI inférieure ou égale à la CMI modale.

Malgré la largesse de l'intervalle de répartition des CMI [1-128 µg/ml], les deux substances (187k) et (187l) présentent une CMI modale égale à 16 µg/ml. D'autre part 77.7 % des souches sont sensibles à une CMI inférieures ou égale à la CMI modale.

Il ressort de ces résultats que les produits testés ont une activité effective sur les souches isolées du demi clinique et à des doses relativement basses. Les deux substances (187k) et (187l) présentent parmi elles la meilleure activité.

#### IV-3-2 Répartition des souches des Cocci Gram+ et Bacilles Gram- en fonction des CMI et CMI modale

Tableau-4

Antibiotique	Cocci Gram+	Bacilles Gram-	
		<i>Enterobacter</i>	<i>Echerchia Coli</i>
187i	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Echerchia Coli</i>
Δ des CMI	[1-4]	[1-64]	16
CMI <sub>m</sub>	4	64	16
Fréquence de CMI (%)	60	33.3	100
% CMI ≤ CMI <sub>m</sub>	100	100	100

Pour les souches de Cocci Gram+ (*Staphylococcus*), l'intervalle de variation des CMI est [1-4 µg/ml] avec une CMI modale égale à 4 µg/ml d'après le tableau-4. D'autre part la totalité des souches sont faiblement résistantes à une CMI inférieure ou égale à la CMI modale.

**Tableau-5**

<b>Antibiotique</b>	<b><i>Cocci Gram+</i></b>	<b><i>Bacilles Gram-</i></b>	
<b>187j</b>	<i>Staphyloccus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Echerchia Coli</i>
<b>Δ des CMI</b>	[0.5-32]	[2-16]	[2-16]
<b>CMI<sub>m</sub></b>	0.5	8	8
<b>Fréquence de CMI (%)</b>	40	50	40
<b>% CMI ≤ CMI<sub>m</sub></b>	40	83.3	80

**Tableau-6**

<b>Antibiotique</b>	<b><i>Cocci Gram+</i></b>	<b><i>Bacilles Gram-</i></b>	
<b>187k</b>	<i>Staphyloccus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Echerchia Coli</i>
<b>Δ des CMI</b>	[2-32]	[16-32]	128
<b>CMI<sub>m</sub></b>	8	16	128
<b>Fréquence de CMI (%)</b>	40	66.6	100
<b>% CMI ≤ CMI<sub>m</sub></b>	80	66.6	100

Les substances (187j), (187k) et (187l) ont aussi un effet bactériostatique, mais sont moins spécifiques puisque les proportions des souches qui sont sensibles à une CMI inférieure ou égale à la CMI modale sont relativement faibles.

**Tableau-7**

<b>Antibiotique</b>	<b>Cocci Gram+</b>	<b>Bacilles Gram-</b>	
		<i>Enterobacter</i>	<i>Echerchia Coli</i>
<b>187i</b>	<i>Staphylococcus</i>		
<b>Δ des CMI</b>	[2-32]	[16-32]	128
<b>CMI<sub>m</sub></b>	8	16	128
<b>Fréquence de CMI (%)</b>	40	66.6	100
<b>% CMI ≤ CMI<sub>m</sub></b>	80	66.6	100

Pour les Bacilles Gram-, l'intervalle de variations de CMI est de 1 à 64 µg/ml. La substance (**187i**) a une CMI modale égale à 64 µg/ml pour *Enterobacter* et 16 µg/ml pour *Echerchia.Coli* (tableau-4). La totalité des souches étudiées présente une sensibilité à une CMI inférieure ou égale à la CMI modale.

La substance (**187j**) d'après le tableau-5 a presque la même activité sur le groupe *Enterobacter* et *Echerchia.Coli* : l'intervalle de variation des CMI est [2-16 µg/ml] et la CMI modale est égale à 8 µg/ml. Ces souches montrent une sensibilité envers cette substance (80-80.3 %) (tableau-5).

En somme, les résultats de ce test sur les souches hospitalières reportées résistantes prouvent l'existence de l'activité antibactérienne des nouveaux dérivés pyrazoliniques synthétisés.

Les modifications structurelles apportées par substitution du dérivé du benzaldéhyde améliorent l'action bactériostatique.

On enregistre le meilleur effet bactériostatique avec les deux substances vectorisés par le 4-chlorobenzaldéhyde (**187k**) et le 4-fluorobenzaldéhyde (**187l**).

### IV-3-3 Résultats du test antifongique

Les résultats de l'effet des quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques synthétisés sur les trois champignons *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* et *Fusarium meneliforme* sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau -8**

		La moyenne du diamètre de la zone d'inhibition en mm (% de taux d'inhibition)		
Substance	jour	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Fusarium meneliforme</i>
<b>187i</b>	1	1.70 (37.03)	1.68 (37.77)	2.14 (19.04)
	2	1.48 (74.70)	1.46 (75.04)	4.30 (26.49)
	3	1.38 (84.66)	1.36 (88.48)	6.30 (30.0)
<b>187j</b>	1	1.65 (38.88)	1.64 (39.25)	2.10 (19.22)
	2	1.44 (56.03)	1.43 (56.10)	3.05 (47.86)
	3	1.34 (77.09)	1.33 (77.26)	4.20 (53.33)
<b>187k</b>	1	1.20 (55.55)	1.22 (54.81)	1.80 (33.33)
	2	1.15 (80.34)	1.18 (79.82)	1.95 (66.66)
	3	1.05 (88.33)	1.09 (87.88)	2.21 (75.44)
<b>187l</b>	1	1.18 (56.29)	1.21 (55.18)	1.75 (35.18)
	2	1.14 (80.51)	1.17 (80.0)	1.98 (66.15)
	3	1.04 (80.44)	1.08 (88.0)	02.18 (75.77)
<b>Témoin</b>	1	2.70 (0)	2.70 (0)	2.70 (0)
	2	5.85 (0)	5.85 (0)	5.85 (0)
	3	9 (0)	9 (0)	9 (0)

En comparant les résultats du test antifongique des quatre substances (**187i-l**) avec ceux de la boîte témoin, on constate que ces produits ont un bon effet sur les deux champignons *Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus* d'où la variation des moyennes de

diamètre de la zone d'inhibition (MDI) est de 1.70 à 1.18 mm avec taux d'inhibition allant de 37.03 à 56.29 % dans le premier jour, de 1.48 à 1.14 mm avec taux d'inhibition allant de 56.10 à 80.51 % dans le deuxième jour et de 1.38 à 1.04 mm avec taux d'inhibition allant de 84.66 à 88.44 % dans le troisième jour.

La sensibilité du champignon *Fusarium meneliforme* est plus que moyenne vis-à-vis la substance (**187i**) d'où la variation de (MDI) est égale à 06.30 mm avec taux d'inhibition égale à 30 % dans le troisième jour alors, la sensibilité de ce champignon est moyenne vis-à-vis la substance (**187j**) avec taux d'inhibition égale à 55.33 % dans le troisième jour.

En revanche, les deux produits (**187k**) et (**187l**) ont montré un bon effet antifongique sur *Fusarium meneliforme* d'où la variation de (MDI) est évaluée à 2.21 mm avec taux d'inhibition égale à 75.44 % pour la substance (**187k**) et à 2.18 mm avec taux d'inhibition égale à 75.77 % pour la substance (**187l**).

Il ressort de ces résultats, que les quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques ont montré une activité antifongique très importante. On constate que l'effet de ces produits sur les trois champignons testés est spécifique.

On enregistre que les modifications structurelles apportées par substitution de dérivé de benzaldéhyde améliore l'action antifongique et que le meilleur effet avec les produits vectorisés par le chloro et le fluorobenzaldéhyde.

## V Conclusion

Dans ce chapitre, on a abordé les résultats obtenus lors de la synthèse d'une série de dérivés pyrazoliniques dans des milieux différents via la cycloaddition dipolaire-1,3 de l'hydrazine et/ou phénylhydrazine avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées.

Ces dernières ont été préparées selon les conditions de la réaction de *Claisen-Schmidt* à partir de la condensation aldolique des dérivés du benzaldéhyde avec différentes cétones ayant des hydrogènes  $\alpha$  labiles (énolisables).

Ces composés ont été obtenus avec de bons rendements et leurs structures ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles Infrarouge et RMN du proton et du carbone (pour certains produits).

D'après les résultats des tests bactériostatique et antifongique de quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques synthétisés, on peut conclure que ces produits ont prouvé effectivement une activité biologique importante.

## **CHAPITRE IV**

### **Protocoles Expérimentaux**

## **I Généralités**

### **I-1 Produits utilisés**

#### **\*Solvants :**

- Acétate d'éthyle : inflammable, irritant.
- Acétone : très inflammable, irritant.
- Benzène de pétrole (30-40) : très inflammable, facile à éliminer.
- Dichlorométhane : toxique, inflammable, nocif par inhalation.
- Ethanol : très inflammable.
- Méthanol : très inflammable, toxique par inhalation.
- Toluène : toxique, narcotique, irrite la peau et la muqueuse nasale.

#### **\*Réactifs :**

- Acétophénone et ses dérivés : irritants.
- Acétone : (déjà citée en tant que solvant).
- Acide chlorhydrique : très corrosif, provoque de graves brûlures.
- Acide formique : corrosif
- Acide acétique : irritant et corrosif
- Benzaldéhyde et ses dérivés : irritants.
- Cyclohexanone, Cyclopentanone et Cycloheptanone : irritantes.
- Hydrazine : irritante et toxique.
- Phénylhydrazine : irritante et toxique.
- Hydroxyde de sodium : irritant.

#### **Matériel et produits pour les tests biologiques**

- Müller Hinton : Milieu nutritif pour les souches bactériennes.
- Czapeck Dox : Milieu nutritif pour les champignons.
- *Staphylococcus* (Cocci Gram positif), *Escherchia Coli* et *Enterobacter* (Bacilles Gram négatif).
- Trois champignons: *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* et *Fuscirium Meneliforme*.
- Ethanol : Solvant de dilution
- Boîtes de pétries.
- Pipettes Pasteur, étuve, Bec Benzène.

## **I-2 Appareillages d'analyse physique et spectrométrie :**

Les spectres infrarouges des produits synthétisés sont établis dans l'intervalle 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  avec l'utilisation d'un spectrophotomètre type **SHIMADZU HYPER, FTIR-8201 PC**.

Les échantillons à l'état solide sont mélangés avec le bromure de potassium (KBr) anhydre et analysés sous forme de pastilles.

Les spectres Ultraviolets Visibles de ces produits sont réalisés avec l'emploi d'un spectrophotomètre type **SHIMADZU UV 16A**.

Les spectres RMN sont accomplis en utilisant un spectrophotomètre type **BRUKER (250, 400 MHz)** pour le proton et de type **BRUKER (100 MHz)** pour le carbone 13. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

Les constantes de couplage  $J$  sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes expriment les différents types de couplage

s : singulet , d : doublet , dd : doublet de doublet  
ddd : doublet de doublet de doublet , m : multiplet

L'analyse élémentaire est réalisée en utilisant un appareil de type (**CARLO ERBA EA 1108 CHNS**) à l'université européenne de Bretagne.

La mesure de point de fusion des solides a nécessité l'utilisation d'un appareil type **BÜCHI 510, T( 0.300°C )** et un appareil type **BRONSTED ELECTROTHERMAL**.

L'Agitation mécanique est accomplie grâce à un appareil type **HEIDOLPH stirer (RZR O/ RZR 1)**.

Les réactifs ayant une pureté très élevée sont directement employés, tandis que les autres sont purifiés suivant des méthodes expérimentales classiques.

## II Protocoles expérimentaux

### Méthodes générales de synthèse

Les manipulations qui ont été réalisées au sein de notre laboratoire présentent deux familles de composés, chacune englobe un ensemble de réactions. Ces dernières peuvent être décrites par les méthodes suivantes.

#### II-1 Préparation de cétones $\alpha,\beta$ -insaturées

##### II-1-1 Préparation des dérivés chalconiques (176a-g)

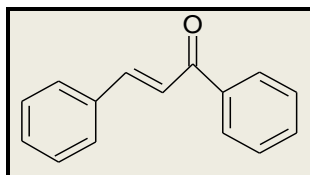
###### Procédé général :

Dans un bécher de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, on introduit en quantités équimolaires un mélange composé d'un dérivé de benzaldéhyde et d'un dérivé d'acétophénone dilués dans 50 ml d'éthanol.

Le mélange est refroidi à 0°C en utilisant un bain de glace, ensuite on ajoute goutte à goutte un équivalent d'une solution d'hydroxyde de sodium 10% par le biais d'une ampoule à brome. Après 4 heures d'agitation, on obtient une poudre jaune pâle (**176a-c**, **176e-g**) qui est ensuite lavée par HCl (0.1 N) jusqu'à la neutralisation (testée à l'aide du papier tournesol) puis filtrée sous vide après lavage par l'eau distillée froide et séchage par  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La recristallisation de cette poudre dans l'acétate d'éthyle a donné des cristaux jaunes à jaunes pâles.

Le dérivé (**176d**) a été obtenu selon le même procédé sous forme d'huile d'où, après 4 heures d'agitation, on accède à la décantation par l'éthanol afin d'avoir la phase organique qui a été séchée en utilisant  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  suivie par filtration et ensuite l'évaporation sous pression réduite.

##### Benzylidèneacétophénone (176a)



Obtenu sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 7.85 g selon le procédé précédent à partir de :

Benzaldéhyde 4.6 g (4.4 ml, 0.43 mole)

Acétophénone 5.2 g (5.06 ml, 0.43 mole)

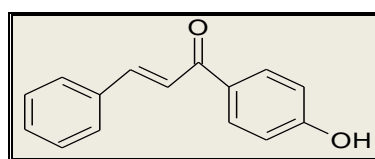
NaOH 10 % (1.74 g dilués dans 18 ml d'eau distillée)

Rdt = 87.1 %

F = 55-56 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 1664.5 (C=O), 1608.5 (C=C oléfinique), 1490.3, 1575.7 (C=C aromatiques).

### **Benzylidène -4-hydroxyacétophénone (176b)**



Le produit (**176b**) est obtenu sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 5.66 g selon le mode opératoire décrit précédemment à partir de :

Benzaldéhyde 5 g (4.80 ml, 0.047 mole)

4-Hydroxyacétophénone 5.39 g (0.047 mole)

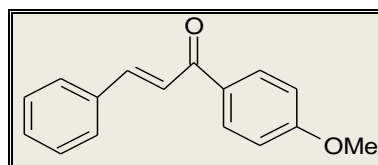
NaOH 10 % (1.88 g dilués dans 18.8 ml d'eau distillée)

Rdt = 60 %

F = 90-91°C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 1665.8 (C=O), 1604.8 (C=C oléfinique), 1480.3, 1580 (C=C aromatiques).

### **Benzylidène-4-méthoxyacétophénone (176c)**



A partir de :

Benzaldéhyde 5 g (0.047 mole)

4-Méthoxyacétophénone 7.05 g (0.047 mole)

NaOH 10 % (1.88 g dilués dans 18.8 ml d'eau distillée)

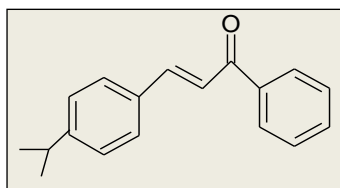
On obtient la chalcone (**176c**) sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 6.84 g

Rdt = 62 %

F = 114-115 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 1666 (C=O), 1603 (C=C oléfinique), 1482, 1585 (C=C aromatiques).

#### 4-Isopropylbenzylidèneacétophénone (**176d**)



Dans les mêmes conditions, l'obtention de 7.18 g du dérivé chalconique (**176d**) sous forme d'une huile jaune après décantation du mélange réactionnel par l'éthanol et évaporation sous pression réduite de la phase organique qui a été séchée par  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Cette chalcone a été préparée en utilisant :

4-Isopropylbenzaldéhyde 6.95 g (7.08 ml, 0.047 mole)

Acétophénone 5.66 g (5.51 ml, 0.047 mole)

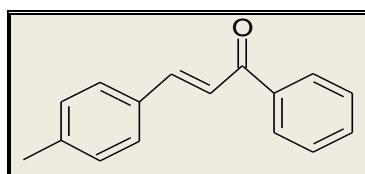
NaOH 10 % (1.88 g dilués dans 18.8 ml d'eau distillée)

Rdt = 85 %

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3056.82-3022.73 (CH aromatiques), 2863.64 (CH aliphatiques), 1650.27 (C=O), 1602.27 (C=C oléfinique), 1477.27-1431.82 (présence d'un cycle aromatique).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.80-7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (d, 1H,  $J = 15$  Hz, CO-CH), 7.48-7.38 (m, 3H, Ar-H), 7.22-7.14 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.9 (d, 1H,  $J = 15$  Hz, C=CH), 2.87 (septet, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.21 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### 4-Méthylbenzylidèneacétophénone (**176e**)



A partir de :

4-Méthylbenzaldéhyde 5.64 g (0.047 mole)

Acétophénone 5.66 g (5.51 ml, 0.047 mole)

NaOH 10 % (1.88 g dilués dans 18.8 ml d'eau distillée)

On obtient le composé (**176e**) sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 7.48 g

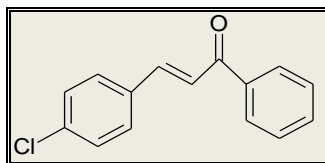
Rdt = 91 %

F = 101-102 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3045.45-3022.73 (CH aromatiques), 2900 (CH aliphatiques), 1659 (C=O), 1602.27 (C=C), 1454.54-1409.92 (présence d'un cycle aromatique).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.82-7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.72 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz, CO-CH), 7.50-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.24-7.16 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.11 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz, C=CH), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4-Chlorobenzylidèneacétophénone (**176f**)



Le dérivé (**176f**) a été obtenu sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 7.43 g selon le même procédé décrit précédemment à partir de :

4-Chlorobenzaldéhyde 6.58 g (0.047 mole)

Acétophénone 5.66 g (5.51 ml, 0.047 mole)

NaOH 10 % (1.88 g dilués dans 18.8 ml d'eau distillée)

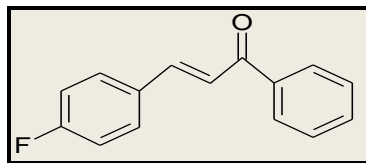
Rdt = 86 %

F = 110-111 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3079.54-3068.82 (CH aromatiques), 1650.53(C=O), 1602.27 (C=C oléfinique), 1477.27-1431.82 (présence d'un cycle aromatique), 772.73 (C-Cl).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.78-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz, CO-CH), 7.46-7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.20-7.24 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.7 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz, C=CH).

#### 4-fluorobenzylidèneacétophénone (176g)



L'obtention de cette substance sous forme de cristaux jaunes pâles d'une masse égale à 7.81 g était à partir de :

4-Fluorobenzaldéhyde 5.78 g (0.047 mole)

Acétophénone 5.66 g (5.51 ml, 0.047 mole)

NaOH 10 % (1.88 g dilués dans 18.8 ml d'eau distillée)

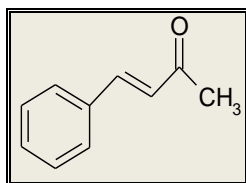
Rdt = 89 %

F = 112-113 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3079.54-3068.82 (CH aromatiques), 1650.53(C=O), 1602.27 (C=C oléfinique), 1477.27-1431.82 (présence d'un cycle aromatique), 770.93 (C-F).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.77-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.69 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, CO-CH), 7.47-7.78 (m, 3H, Ar-H), 7.21-7.34 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.8 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, C=CH).

#### II-1-2 Préparation du benzylidèneacétone (178h)



Dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique, on a placé le benzaldéhyde 4.24 g (4.07 ml, 0.04 mole) et l'acétone 2.32 g (2.93 ml, 0.04 mole). A l'aide d'une ampoule à décanter, on a ajouté goutte à goutte une solution d'hydroxyde de sodium 10% (1.6 g dilués dans 10.6 ml d'eau distillée) tout en agitant de façon à maintenir la température entre 25 et 30 °C.

Le mélange réactionnel est agité mécaniquement pendant 4 heures à température ambiante. A l'aide du papier tournesol, on a neutralisé ce mélange acide par l'addition d'une solution d'acide chlorhydrique 10% , puis , on a isolé la phase organique et on

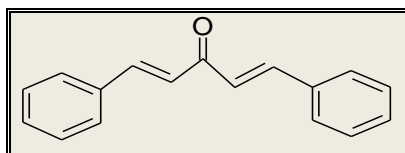
extrait notre produit avec deux fois 30 ml de toluène, ensuite, il est lavé avec 20 ml d'eau distillée et on l'a séché avec le sulfate de sodium anhydre ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Après filtration, évaporation on recristallise notre solide dans l'éther de pétrole et on a récupéré le composé (**178h**) sous forme de cristaux avec une masse égale à 3,13 g.

Rdt = 50 %

F = 39 -40 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2850 (CH aliphatiques), 1681.8 (C=O), 1608.5 (C=C oléfinique), 1450.4, 1492.8 (C=C aromatiques).

### II-1-3 Préparation de dibenzylidèneacétone (**178i**)



On a dissout 9.6 g d'hydroxyde de sodium dans 96 ml d'eau distillée dans un ballon de 500 ml muni d'un agitateur mécanique et immergé dans un bain d'eau froide pour maintenir la température entre 20 et 25 °C. Après, on ajouté 50 ml d'éthanol sous agitation mécanique.

On additionne par la suite, la moitié d'un mélange composé du benzaldéhyde 12.72 g (12.17 ml, 0.12 mole) et d'acétone 4.37 g (5.53 ml, 0.06 mole). Quinze minutes après, on a ajouté la moitié restante tout en agitant.

Le précipité formé est filtré sous pression réduite, puis lavé avec de l'eau distillée froide et laisser sécher à température ambiante. On obtient 8.61 g d'un solide granulaire de couleur jaune avec un rendement de 78,3%.

La dibenzylidèneacétone obtenue est recristallisée dans l'éthanol après filtration sous vide, d'où l'obtention des cristaux jaunes de point de fusion égale à 107-109 °C.

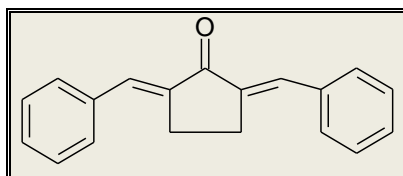
IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 1652.9 (C=O), 1606.7 (C=C oléfinique), 1494.7, 1593.1 (C=C aromatiques).

## II-1-4 Préparation des dibenzylidèncycloalkanones (179j-l)

### Procédé général

On a introduit dans un ballon de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique, une solution formée d'hydroxyde de sodium 10%. On a immergé le ballon dans un bain d'eau froide, et ajouté 122,5 ml d'éthanol. Après avoir actionné l'agitation mécanique, on a additionné la cétone cyclique convenable, ensuite on a ajouté le benzaldéhyde de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 25 °C. L'agitation a duré cinq heures.

### 2,5-dibenzylidèncyclopentanone (179j)

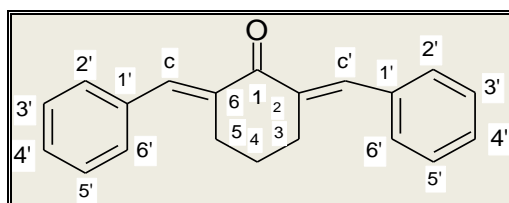


La préparation de ce composé est effectuée selon le procédé précédent, où l'on a pris 10 g (9.56 ml, 0.0746 mole) de benzaldéhyde et 3.13 g (3.38 ml, 0.037 mole) de la cyclopentanone. Le précipité formé est récupéré par filtration sous pression réduite, lavé avec de l'eau distillée froide et laissé sécher à l'air ambiant.

On a obtenu 6.74 g d'un solide granulé de couleur jaune avec un rendement estimé à 70 %. La recristallisation du produit (**179j**) dans l'éthanol a donné des cristaux jaunes possédant un point de fusion égale à 179-180 °C.

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2920 ( $\text{CH}_2$ ), 1658 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1609 ( $\text{C}=\text{C}$  oléfinique), 1457.1, 1560 ( $\text{C}=\text{C}$  aromatiques).

### 2,6-dibenzylidèncyclohexanone (179k)



Même procédé que précédemment, La 2,6-dibenzylidèncyclohexanone (**179k**) a été obtenue sous forme de cristaux jaunes (aiguilles) d'une masse égale à 14.63 g à partir de :

Cyclohexanone: 7.3 g (7.70 ml, 0,074 mole)

Benzaldéhyde: 15.8 g (14.35 ml, 0,149 mole)

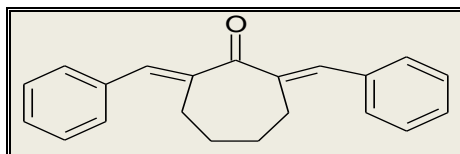
Rdt = 75 %

F = 184-185 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2890 ( $\text{CH}_2$ ), 1674 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1608.5 ( $\text{C}=\text{C}$  oléfinique), 1487.0, 1573.8 ( $\text{C}=\text{C}$  aromatiques).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.52 (m, 4H,  $2\text{H}_2'$  et  $2\text{H}_6'$ ), 7.36 (m, 6H,  $2\text{H}_3'$ ,  $2\text{H}_4'$  et  $2\text{H}_5'$ ), 6.03 (s, 2H,  $\text{H}_c$  et  $\text{H}_c'$ ), 3.07 (m, 2H,  $\text{H}_{a3}$  et  $\text{H}_{a5}$ ), 2.4 (m, 3H,  $\text{H}_{b3}$ ,  $\text{H}_{b5}$  et  $\text{H}_{a4}$ ), 2.0 (m,  $\text{H}_{b4}$ ).

### 2,7-dibenzylidèncycloheptanone (**179l**)



Dans les mêmes conditions opératoires, on a obtenu la 2,7-dibenzylidèncycloheptanone (**179l**) sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 10.64 g à partir de :

Benzaldéhyde 11.236 g (10.75 ml, 0.0106 mole)

Cycloheptanone 6 g (6.32 ml, 0.053 mole)

NaOH 40% (2.12 g dilués dans 6 ml d'eau distillée)

Rdt = 72%

F = 181-182 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2932 ( $\text{CH}_2$ ), 1657 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1606 ( $\text{C}=\text{C}$  oléfinique), 1458, 1555 ( $\text{C}=\text{C}$  aromatiques).

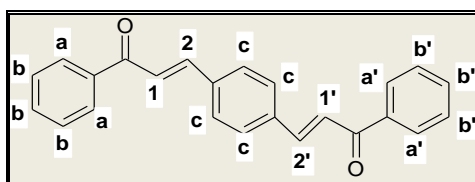
## II-1-5 Préparation des bis-chalcones

### Procédé général

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, on introduit 1 équivalent d'hydroxyde de sodium 40 % dilués dans 100 ml d'éthanol. On a immergé le bécher dans un bain d'eau froide. Après avoir actionné l'agitateur mécanique, on a additionné deux équivalents de la cétone convenable (acétophénone et /ou cétone cyclique), ensuite, on a ajouté le téréphtaldéhyde de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 25 °C.

La réaction a duré de 6 à 7 heures, le mélange réactionnel est rendu neutre par le traitement par HCl (0.1 N) et puis le précipité obtenu est lavé par l'eau distillée et laissé sécher à l'air ambiant. Ensuite, on utilise l'acétate d'éthyle pour recristalliser ces bis-chalcones et leur pureté a été testée par la chromatographie sur couche mince (CCM).

### 1,4-Bis-(benzoyléthényl) benzène (182m)



Cette bis-chalcone a été obtenue selon le procédé décrit précédemment sous forme de cristaux jaunes pâles ayant une masse égale à 14.12 g à partir de :

Téréphtaldéhyde 7 g (0.052 mole)

Acétophénone 12.48 g (12.50 ml, 0.104 mole)

NaOH 40 % (2.08 g dilués dans 5.2 ml d'eau distillée)

Rdt = 80%

F = 157-158 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3060 (Ar-H), 2924 (C-H aliphatiques), 1653 (C=O), 1610 (C=C oléfiniques), 1541 (C=C aromatiques).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.42-8.20 (m, 4H,  $\text{H}_a$  et  $\text{H}_{a'}$ ), 7.84 (d, 1H,  $\text{CO}-\underline{\text{CH}}$ ,  $J= 15$  Hz), 7.80 (d, 1H,  $\text{CO}-\underline{\text{CH}}$ ,  $J= 15$  Hz), 7.7 (d, 4H,  $\text{H}_c$ ), 7.62 (d, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ,  $J= 15$  Hz), 7.58 (d, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}$ ,  $J= 15$  Hz), 7.63-7.58 (m, 3H,  $\text{H}_{b'}$ ), 7.54-7.50 (m, 3H,  $\text{H}_b$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 190.2 (C=O), 144 (C=C), 123.0 (C=C), 138.0, 136.8, 132.9, 128.9, 128.6, 128.5 (Ar-C).

## COSY

Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

Les 6 protons  $H_b$  et  $H_b'$  sont couplés avec les 4 protons  $H_a$  et  $H_a'$  ;

Les 2 protons (CO-CH) sont couplés avec les 2 protons (C=CH) ;

## HSQC

Les 3 protons  $H_b'$  sont corrélés avec les carbones à 134 ppm ;

Les 4 protons  $H_c$  sont corrélés avec les carbones à 129 ppm ;

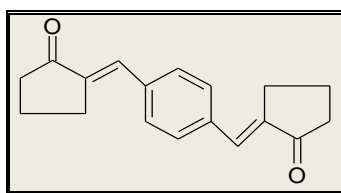
Les 3 protons  $H_b$  sont corrélés avec les carbones à 128.5 ppm ;

Les 4 protons  $H_a$  et  $H_a'$  sont corrélés avec les carbones à 128.2 ppm ;

Les 2 protons C=CH sont corrélés avec les carbones à 123 ppm et avec les carbones à 144 ppm.

Ces données spectrales confirment bien la structure de la bis-chalcone (**182m**).

## 1,4-Bis-(2'-méthénylcyclopentanone) benzène (**183n**)



On a obtenu la bis-chalcone (**183n**) selon le même procédé sous forme de cristaux de couleur jaune foncée d'une masse égale à 8.34 g à partir de :

Téréphtaldéhyde 7 g (0.052 mole)

Cyclopentanone 8.78 g (9.49 ml, 0.0104 mole)

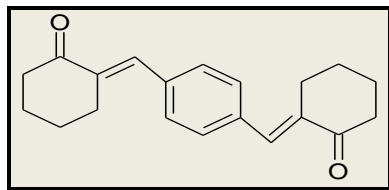
NaOH 40 % (2.08 g dilués dans 5.2 ml d'eau distillée)

Rdt = 55 %

F = 150-151 °C.

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2920 ( $\text{CH}_2$ ), 1642 (C=O), 1609 (C=C oléfinique), 1457.1, 1560 (C=C aromatiques).

### 1,4-Bis-(2'-méthénylcyclohexanone) benzène (183o)



Sous les mêmes conditions opératoires, la bis-chalcone (**183o**) a été obtenue sous forme de cristaux jaunes d'une masse égale à 9.8 g à partir de :

Téréphtaldéhyde 7 g (0.052 mole)

Cyclohexanone 10.19 g (10.67 ml, 0.104 mole)

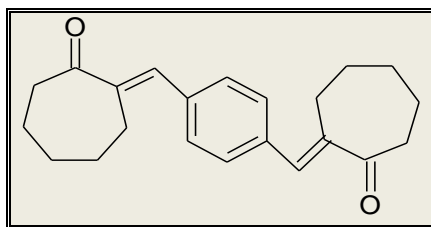
NaOH 40 % (2.08 g dilués dans 5.20 ml d'eau distillée)

Rdt = 67 %

F = 160-161 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2890 ( $\text{CH}_2$ ), 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1608.5 ( $\text{C}=\text{C}$  oléfinique), 1487.0, 1573.8 ( $\text{C}=\text{C}$  aromatiques).

### 1,4-Bis-(2'-méthénylcycloheptanone) benzène (183p)



En réalisant le procédé général précédent, on a pu obtenir la bis-chalcone (**183p**) sous forme d'huile marron condensée après traitement par HCl (0.1 N), extraction avec l'éthanol, séchage de la phase organique par  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et puis, le filtrat obtenu est passé à l'évaporation sous pression réduite d'où l'obtention de cette chalcone avec une masse égale à 9.37 g. Cette chalcone est obtenue à partir de

Téréphtaldéhyde 7 g (0.052 mole)

Cycloheptanone 11.64 g (12.26 ml, 0.104 mole)

NaOH 40 % (2.08 g dilués dans 5.2 ml d'eau distillée)

Rdt = 61 %

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932 ( $\text{CH}_2$ ), 1648 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1606 ( $\text{C}=\text{C}$  oléfinique), 1458, 1555 ( $\text{C}=\text{C}$  aromatiques).

La pureté de cette chalcone est testée par CCM en utilisant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  comme éluant (phase mobile).

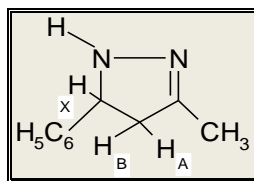
### III Préparation des dérivés pyrazoliniques

#### III-1 Préparation des dérivés pyrazoliniques (184a-c)

On introduit dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant, la cétone insaturée convenable (**176a**, **178h** et **178i**) et l'hydrazine en quantités équimolaires dans 15 ml d'éthanol.

Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 12 heures, puis ramené à la température ambiante. La pyrazoline désirée est obtenue sous forme de cristaux jaunes après lavage par l'eau distillée et filtration. Ces derniers sont recristallisés dans l'éthanol.

#### 5-Phényl-3-méthyl-2-pyrazoline (184a)



Cette pyrazoline est obtenue selon le mode opératoire précédent d'une masse égale à 1g à partir de :

Benzylidèneacétone (**176a**) 2 g (0.0096 mole)

Hydrazine. $\text{H}_2\text{O}$  0.48 g (0.47 ml, 0.0096 mole)

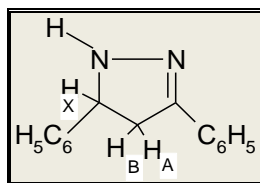
Rdt = 64.5 %

F = 140-141 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500 (N-H), 2980 (CH aliphatiques), 1636 (C=N), 1224 (C-N).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.5-6.75 (m, 5H, Ar-H), 7.3 (s, 1H, N-H), 4.75 (dd, 1H,  $\text{H}_x$ ,  $J = 5.0, 13.0$  Hz), 3.75 (dd, 1H,  $\text{H}_b$ ,  $J = 12.9, 17.6$  Hz), 2.8 (dd, 1H,  $\text{H}_a$ ,  $J = 5.1, 17.9$  Hz), 1.8 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### 3,5-Diphényl-2-pyrazoline (184b)



Sous les mêmes conditions, ce dérivé est obtenu d'une masse égale à 1.66 g à partir de :

Benzylidèneacétophénone (**176a**) 2g (0.0137 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 0.165 g (0.16 ml, 0.0137 mole)

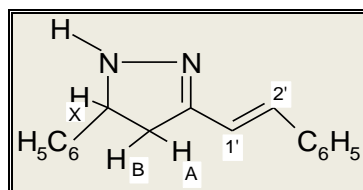
Rdt = 54.71 %

F = 117-118 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3050 (CH aromatiques), 1652 (C=N), 1210 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H ( $\delta$  en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-6.75 (m, 10H, Ar-H), 7.35 (s, 1H, N-H), 5.25 (dd, 1H, H<sub>X</sub>,  $J = 5.0, 13.0$  Hz), 3.8 (dd, 1H, H<sub>B</sub>,  $J = 12.9, 17.6$  Hz), 3.2 (dd, 1H, H<sub>A</sub>,  $J = 5.0, 17.9$  Hz).

### 3-(2'-Phényl) éthylène-5-phényl-2-pyrazoline (184c)



En réalisant le même mode opératoire précédent, on a pu obtenir ce dérivé d'une masse égale à 1.3 g à partir de :

Dibenzylidèneacétone (**178i**) 2 g (0.008 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 0.427 g (0.414 ml, 0.008 mole)

Rdt = 61 %

F = 101-102 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3520 (N-H), 1625 (C=N), 1606 (C=C), 1222 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-6.75 (m, 10H, Ar-H), 7.8 (d, 1H, =C<sub>2</sub>-H, *J* = 15 Hz), 7.55 (d, 1H, C<sub>1</sub>-H, *J* = 15 Hz), 7.30 (s, 1H, N-H), 5.25 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 5.6, 11.8 Hz), 3.75 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 11.5, 16.8 Hz), 3.0 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 5.7, 16.8 Hz).

### III-2 Préparation des dérivés pyrazoliniques (185d-f)

#### Procédé général

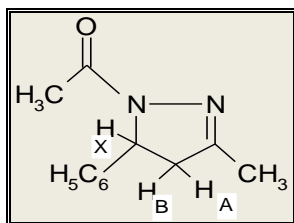
Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, la cétone α,β- insaturée convenable (**176a**, **178i** et **178h**) et l'hydrazine monohydrate sont introduites en quantités équimolaires avec 10 -15 ml d'acide acétique glacial.

Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 12 heures à une température comprise entre 90 et 100 °C.

La solution obtenue est ramenée à la température ambiante, le produit désiré est récupéré alors sous forme d'un solide.

Ce précipité est isolé par filtration sous vide, puis purifié par la recristallisation dans l'éthanol, les pyrazolines obtenues sont généralement sous forme de cristaux de couleur jaune à jaunâtre.

#### 1-Acétyl-3-méthyl-5-phényl-2-pyrazoline (185d)



Ce produit est obtenu d'une masse égale à 3.82 g à partir de :

Benzylidèneacétone (**178h**) 3 g (0.020 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 1.03 g (1.0 ml, 0.020 mole)

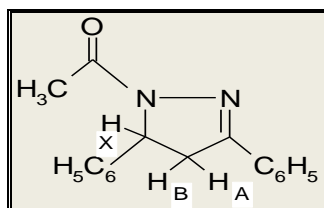
Rdt = 84.5 %

F= 90-91 °C

IR (ν en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 1645 (C=O), 1625 (C=N), 1210 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-6.9 (m, 5H, Ar-H), 5.10 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 5.6, 11.8 Hz), 3.4 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 11.5, 16.8 Hz), 2.75 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 5.7, 16.8 Hz), 2.4 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

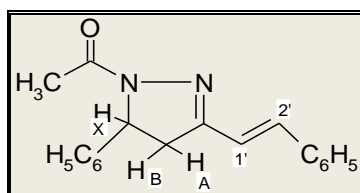
### 1-Acétyl -3,5 diphényl -2- pyrazoline (185e)



On a obtenu ce produit d'une masse égale à 0.86 g en utilisant  
 Benzylidèneacétophone (**176a**) 3 g (0.144 mole)  
 Hydrazine.H<sub>2</sub>O 0.72 g (0.70 ml, 0.144 mole)  
 Rdt = 23 %  
 F = 138-139 °C  
 IR (ν en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 1655 (C=O), 1620 (C=N), 1212 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-6.75 (m, 10H, Ar-H), 5.25 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 5.5, 12.2 Hz), 3.95 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 12.2, 18.8 Hz), 3.1 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 5.5, 18.8 Hz), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### 1-Acétyl 3-(2'-Phényl) éthylène-5-phényl-2-pyrazoline (185f)



En réalisant le même procédé que précédemment, on a pu obtenir ce dérivé d'une masse égale à 1.15 g à partir de :

Dibenzylidèneacétone (**187i**) 3 g (0.0128 mole)  
 Hydrazine.H<sub>2</sub>O 0.641 g (0.622 ml, 0.0128 mole)  
 Rdt = 31 %

F= 96-97 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 1655 (C=O), 1620 (C=N), 1605 (C=C oléfinique), 1212 (C-N).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.75-6.75 (m, 10H, Ar-H), 7.8 (d, 1H, =C<sub>2</sub>-H,  $J = 15$  Hz), 7.55 (d, 1H, C<sub>1</sub>-H=,  $J = 15$  Hz), 5.25 (dd, 1H, H<sub>X</sub>,  $J = 5.6, 11.8$  Hz), 3.75 (dd, 1H, H<sub>B</sub>,  $J = 11.5, 16.8$  Hz), 3.0 (dd, 1H, H<sub>A</sub>,  $J = 5.7, 16.8$  Hz), 2.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### III-3 Préparation des dérivés pyrazoliniques (186g-h)

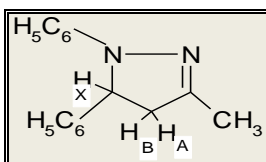
#### Procédé général

On introduit dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant, la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée convenable (**178h**, **178i**) et la phénylhydrazine en quantités équimolaires dans 10-15 ml d'acide acétique glacial.

Ce mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 10 heures à une température de 90-100 °C.

La solution réactionnelle obtenue est ramenée à la température ambiante. Le dérivé pyrazolinique désiré est obtenu sous forme d'un solide isolé par filtration sous vide et recristallisé dans l'éthanol afin de l'obtenir sous forme de cristaux de couleur jaune.

#### 1,5-Diphényl -3- méthyl-2-Pyrazoline (186g)



Ce dérivé est obtenu selon le mode opératoire précédent d'une masse égale à 2.13 g à partir de :

Benzylidèneacétone (**178h**) 3 g (0.020 mole)

Phénylhydrazine 2.22 g (2.036 ml, 0.020 mole)

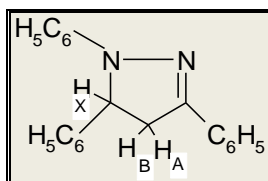
Rdt = 44 %

F= 114-115 °C

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3050 (CH aromatiques), 2885 (CH aliphatique), 1652 (C=N), 1210 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.8-6.75 (m, 10H, Ar-H), 5.25 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 4.6, 11.5 Hz), 3.8 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 11.5, 18.8 Hz), 3.2 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 4.6, 18.8 Hz), 1.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### 1,3,5-Triphényl -2-pyrazoline (186h)



On a obtenu le dérivé (**186h**) d'une masse égale à 1.77 g à partir de Benzylidèneacétophénone (**176a**) 3g (0.0144 mole)  
Phénylhydrazine 1.55g (1.422 ml, 0.0144 mole)  
Rdt = 41.28 %  
F = 131-132 °C

IR (ν en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 3060 (CH aromatiques), 1655 (C=N), 1218 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.96-6.75 (m, 15H, Ar-H), 5.25 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 4.6, 11.5 Hz), 3.8 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 11.5, 18.8 Hz), 3.2 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 4.6, 18.8 Hz).

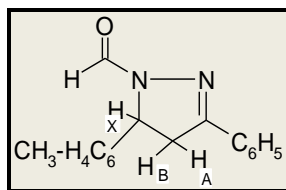
### III-4 Préparation de 1-Formyl-3-phényl-5-aryl-2-pyrazolines (187i-l)

#### Procédé général

On introduit dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, 10 mmoles de la chalcone convenable (**176d-g**) diluées dans 40 ml d'acide formique. Ensuite, 50 mmoles d'hydrazine monohydrate sont ajoutées goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 24 heures à une température comprise entre 90 et 100°C, ensuite il est versé sur l'eau glacée. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé par l'eau froide puis recristallisé dans le mélange (éthanol/ toluène 1/1).

Les nouveaux dérivés pyrazoliniques (*N*-formylés) obtenus sont sous forme de cristaux de couleur jaune à jaune pâle.

## 1-Formyl-3-phényl-5-(4'-méthylphényl)-2-pyrazoline (187i)



Ce produit a été obtenu d'une masse égale à 2.85 g à partir de :

4-Méthylbenzylidèneacétophénone (**176e**) 3 g (0.013 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 3.67 g (3.563 ml, 0.065 mole)

Rdt = 80 %

F= 148-149 °C

UV/VIS ( $\lambda_{\max}$  en nm): 409, 335, 322 correspondent respectivement aux transitions: n- $\sigma^*$ ,  $\pi$ - $\pi^*$  et n- $\pi^*$ .

IR ( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 1658 (C=O), 1630 (C=N), 1225 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H ( $\delta$  en ppm : CDCl<sub>3</sub>) : 8.95 (d, 1H, CHO,  $J = 1.0$  Hz), 7.77-7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.20-7.12 (s, 4H, Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.50 (ddd, 1H, H<sub>X</sub>,  $J = 11.7, 4.8, 1.0$  Hz), 3.75 (dd, 1H, H<sub>B</sub>,  $J = 17.7, 11.7$  Hz), 3.20 (dd, 1H, H<sub>A</sub>,  $J = 17.7, 4.8$  Hz), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C ( $\delta$  en ppm: CDCl<sub>3</sub>): 160.30 (C=O), 155.55 (C=N), 148.32 (C), 137.35 (C), 130.85 (C), 130.60 (CH *para* du Ph), 128.73 (2 CH du Ph), 126.90 (2 CH du *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.69 (2 CH du Ph), 125.62 (CH du *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 58.79 (CH), 42.58 (CH<sub>2</sub>), 23.86 (CH<sub>3</sub>).

Cosy:

Les corrélations qui apparaissent sur la diagonale présentent le couplage des protons avec eux-mêmes.

Le proton H<sub>X</sub> est couplé avec les deux protons H<sub>B</sub> et H<sub>A</sub> et aussi avec H-C=O ;

Les deux protons H<sub>B</sub> et H<sub>A</sub> sont couplés l'un avec l'autre et aussi avec H<sub>X</sub> ;

Les protons aromatiques sont couplés avec eux-mêmes.

HSQC :

Les 3 protons de CH<sub>3</sub> sont corrélés avec le carbone à 23.86 ppm ;

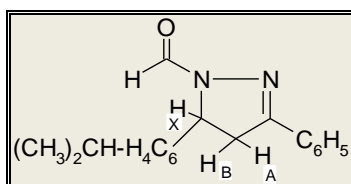
Les deux protons H<sub>B</sub> et H<sub>A</sub> sont corrélés avec le carbone à 42.58 ppm ;

Le proton  $H_X$  est corrélé avec le carbone à 58.79 ppm ;

Les protons aromatiques sont corrélés avec les carbones des cycles aromatiques qui résonnent dans l'intervalle (130.60-125.62 ppm).

Analyse élémentaire : Calculée pour :  $C_{17}H_{16}N_2O$  : C, 77.25, H, 4.60, N, 9.83; trouvés: C, 76.98, H, 6.10, N, 10.72 %.

### 1-Formyl -3-phényl-5-(4'-isopropylphényl)-2-pyrazoline (187j)



Ce composé est obtenu d'une masse égale à 2.66 g à partir de :

4-Isopropylbenzylidèneacétophénone (**176d**) 3 g (0.013 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 3.25 g (3.15 ml, 0.065 mole)

Rdt = 76%

F = 144-145 °C

UV/VIS ( $\lambda_{max}$  en nm): 407, 337, 325 correspondent respectivement aux transitions:  $n-\sigma^*$ ,  $\pi-\pi^*$  et  $n-\pi^*$ .

IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ , KBr) : 1662 (C=O), 1636 (C=N), 1224 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H ( $\delta$  en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 8.96 (d, 1H,  $J=1.0$  Hz, CHO), 7.78-7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.38 (m, 3H, Ar-H), 7.22-7.14 (m, 4H, système symétrique AA'BB' du cycle aromatique substitué en *para*), 5.52 (ddd, 1H,  $H_X$ ,  $J=11.7, 4.8, 1.0$  Hz), 3.78 (dd, 1H,  $H_B$ ,  $J=17.7, 11.7$  Hz), 3.22 (dd, 1H,  $H_A$ ,  $J=17.7, 4.8$  Hz), 2.87 (septet, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J=6.9$  Hz), 1.21 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J=6.9$  Hz).

RMN-<sup>13</sup>C ( $\delta$  en ppm, CDCl<sub>3</sub>): 160.10 (C=O), 155.85 (C=N), 148.59 (C), 137.94 (C), 130.97 (C), 130.62 (CH *para* du Ph), 128.81 (2 CH du Ph), 127.08 (2 CH du *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-*i*-Pr), 126.69 (2 CH du Ph), 125.62 (2 CH du *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-*i*-Pr), 58.80 (CH), 42.60 (CH<sub>2</sub>), 33.77 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.92 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.90 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Cosy :

Les corrélations qui apparaissent sur la diagonale présentent le couplage des protons avec eux-mêmes ;

Le proton  $H_X$  est couplé avec les deux protons  $H_B$  et  $H_A$  et aussi avec  $H-C=O$  ;

Les deux protons  $H_B$  et  $H_A$  sont couplés l'un avec l'autre et aussi avec  $H_X$  ;

Les protons aromatiques sont couplés avec eux-mêmes.

HSQC :

Les 6 protons de  $(CH_3)_2$  sont corrélés avec les deux carbones à 23.90 et à 23.92 ppm ;

Le proton  $\underline{C}H(CH_3)_2$  est corrélé avec le carbone 33.77 ppm ;

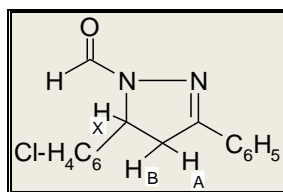
Les deux protons  $H_B$  et  $H_A$  sont corrélés avec le carbone à 2.60 ppm ;

Le proton  $H_X$  est corrélé avec le carbone à 58.80 ppm ;

Les protons aromatiques sont corrélés avec les carbones des cycles aromatiques qui résonnent dans l'intervalle (130.62-125.62 ppm).

Analyse élémentaire : calculée pour  $C_{20}H_{22}N_2O$ : C, 78.05, H, 6.89, N, 9.42; trouvés: C, 78.05, H, 6.84, N, 9.42 %.

### 1-Formyl-3-phényl-5-(4'-chlorophényl)-2-pyrazoline (187K)



On a obtenu ce dérivé *N*-formylé d'une masse égale à 3.06 g à partir de 4-Chloro-benzylidèneacétophénone (**176f**) 3 g (0.012 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 3.1 g (3.01 ml, 0.06 mole)

Rdt = 87 %

F = 140-141 °C

UV/VIS ( $\lambda_{max}$  en nm): 405, 334, 322 correspondent respectivement aux transitions:  $n-\sigma^*$ ,  $\pi-\pi^*$  et  $n-\pi^*$ .

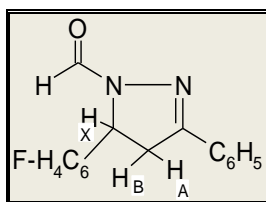
IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ , KBr) : 1660 (C=O), 1632 (C=N), 1135 (C-N), 754 (C-Cl).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 8.94 (d, 1H, *J*=1.0 Hz, CHO), 7.45-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.18-7.20 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 5.53 (ddd, 1H, H<sub>X</sub>, *J*=11.8, 4.8, 1.0 Hz), 3.82 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J*= 18.3, 11.8 Hz), 3.21 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 18.3, 4.8 Hz) .

RMN-<sup>13</sup>C (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>): 160.15 (CH), 155.83 (C) , 148.48 (C), 137.86 (C), 130.95 (C), 130.59 (CH *para* du Ph), 128.80 (2 CH du Ph), 127.02 (2 CH du *p*- Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.59 (2 CH du ph), 125.60 (2 CH du *p*- Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 57.70 (CH), 42.40 (CH<sub>2</sub>).

Analyse élémentaire : calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OCl: C, 67.49, H, 4.60, N, 9.84 ; trouvés: C, 67.27, H, 4.52, N, 9.83 %.

### 1-Formyl-3-phényl-5-(4'-fluorophényl)-2pyrazoline (187l)



Sous les mêmes conditions opératoires que précédemment, ce dérivé a été obtenu d'une masse égale à 2.80 g à partir de :

4-Fluorobenzylidèneacétophénone (**176j**) 3 g (0.0138 mole)

Hydrazine.H<sub>2</sub>O 3.74 g (3.63 ml, 0.069 mole)

Rdt = 76 %

F = 142-143 °C

UV/VIS (λ<sub>max</sub> en nm): 404, 337, 322 correspondent respectivement aux transitions: n-σ\* , π-π\* et n-π\* .

IR (ν en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 1659 (C=O), 1635 (C=N), 1136 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 8.93 (d, 1H, *J*=1.0 Hz, CHO), 7.44-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.29-7.27 (m, 3H, Ar-H), 7.18-7.14 (m, 4H du *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-F), 5.51 (ddd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 11.9, 4.8, 1.0 Hz), 3.81 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 18.4, 11.9 Hz), 3.22 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 18.4, 4.8 Hz).

RMN-<sup>13</sup>C (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>): 159.30 (C=O), 154.75 (C=N), 147.69 (C), 138.94 (C), 130.97 (C), 130.62 (CH *para* du ph), 128.81 (2 CH du ph), 127.05 (2 CH du *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.65 (2 CH du Ph), 125.61 (2 CH du *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 58.79 (CH), 41.95 (CH<sub>2</sub>).

Analyse élémentaire : calculée pour C<sub>16</sub> H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OF: C, 58.90, H, 4.54, N, 9.14, trouvés : C, 66.42, H, 4.56, N, 9.24 %.

### III-5 Préparation du 1-benzyl-3-substitué-5-phényl-2-pyrazolines (188m-n)

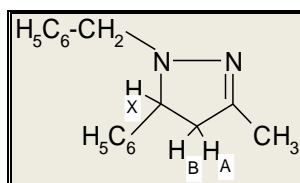
#### Procédé général : L'alkylation

Dans un ballon tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant, on a introduit les quantités convenables de carbonate de sodium ; d'eau distillée et de pyrazoline.

A l'aide d'une seringue, on a ajouté goutte à goutte un équivalent de chlorure de benzyle (point d'ébullition =177-179 °C) pendant 15 minutes.

Le mélange réactionnel est agité magnétiquement à une température entre 90-95°C pendant 3 heures. Ensuite, il est ramené à la température ambiante. Le précipité obtenu est isolé par filtration sous vide et lavé par l'éthanol.

#### 1-Benzyl-3-méthyl-5-phényl-2-pyrazoline (188m)



Suivant la méthode d'alkylation décrite au dessus, ce dérivé est obtenu sous forme des aiguilles de couleur jaune d'une masse égale à 0,07g à partir de :

3-Méthyl-5-phényl-2-pyrazoline (**184a**) 0,16g (0,001mole)

Chlorure de benzyle 0.126 g (0,001mole)

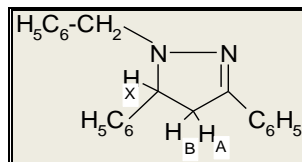
Rdt = 28 %

F = 164-165 °C

IR (ν en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 3080 (CH aromatiques), 2920 (CH aliphatiques), 1632 (C=N), 1130 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.85-6.85 (m, 15H, Ar-H), 5.62 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 11.6, 4.4 Hz), 3.8 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 11.6, 17.9 Hz), 3.2 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 4.4, 17.9 Hz), 1.6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

### 1-Benzyl-3,5-diphényl-2-pyrazoline (188n)



L'application de la méthode d'alkylation a donné le dérivé (**188n**) sous forme des cristaux de couleur orangée d'une masse égale à 0,12g à partir de :

3,5-diphényl-2-pyrazoline (**184a**) 0,222g (10<sup>-4</sup> mole)

Chlorure de benzyle 0.0126g (10<sup>-4</sup> mole)

Rdt = 54%

F = 125-126 °C

IR (ν en cm<sup>-1</sup>, KBr) : 3068 (CH aromatiques), 2924 (CH aliphatiques), 1630 (C=N), 1128 (C-N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ en ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-6.75 (m, 15H, Ar-H), 5,26 (dd, 1H, H<sub>X</sub>, *J* = 4.8, 11.7 Hz), 3.8 (dd, 1H, H<sub>B</sub>, *J* = 11.7, 15.6 Hz), 3.2 (dd, 1H, H<sub>A</sub>, *J* = 4.8, 15.6 Hz), 1.6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

## **CONCLUSION GENERALE**

## Conclusion générale

Au cours de ce travail, on a pu synthétiser une série de dérivés pyrazoliniques (dont quatre sont nouveaux) à partir de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'hydrazine monohydrate et /ou phénylhydrazine avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées dans des différents milieux : éthanol, acide acétique et acide formique.

Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ont été préparées sous les conditions de *Claisen –Schmidt* à partir de la condensation aldolique des dérivés de benzaldéhyde avec des cétones énolisables en milieu basique.

L'accès à ces composés a été réalisé sous des conditions précises avec de bons rendements.

Les pyrazolines présentent d'intéressantes propriétés biologiques. Dans ce cadre, on a essayé d'évaluer l'activité antibactérienne et antifongique des quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques synthétisés, dont, les résultats préliminaires des tests bactériostatique et fongicide laissent présager une activité biologique afin d'aboutir une relation Structure-Activité.

L'identification des produits obtenus a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que, la RMN du proton (mono et bidimensionnelle pour les nouveaux produits) et RMN du carbone 13, l'infrarouge (IR), Ultraviolet (UV) et les grandeurs physico-chimiques comme les points de fusion et facteurs de rétention.

## Perspectives

Les dérivés pyrazoliniques synthétisés présentent deux sites qui peuvent subir des réactions d'alkylation, d'addition pour préparer comme exemple des nucléosides correspondants à partir de greffage des sucres protégés sur l'azote du noyau du pyrazoline.

Ils peuvent servir également de vecteurs biologiques.

Ce travail peut être complété par une étude toxicologique, une cinétique de décomposition en milieu physiologique et d'autres évaluations pharmacologiques *in Vitro* et *in Vivo*.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. X. H. Zhang, S. K. Gao, S.T. Lee; *Thin Solid Films.*, (2000), 371, 40-46.
2. K. Ramalingam, K. D. Berlin, R.W. Brown; *J. Med. Chem.*, (1977), 20, 847-850.
3. S. S. Korgaokar, H. H Parekh; *Indian J. Pharm. Sci.*, (1996), 58, 222-225.
4. J. E. Dubois, G. Axiotis, E. Bertounesque; *Tetrahedron. Lett.*, (1985), 26(36), 4371-4372.
5. N. J. Lawrence, A.T. Grown; *Planta Medica*, (1995), 61(4), 372-373.
6. S. Ducki, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, X. H. Zhang; *Planta Medica.*, (1996), 62, 185-186.
7. L. Rongshi, C. Xiaowu, G. Baoqing; *J. Med. Chem.*, (1995), 38(26), 5031-5037.
8. K. Yuen, Z. Cheng; *Chem. Pharm.*, (1974), 11(2), 167-173.
9. Y. Takahashi, K. Saito, M. Ynagiy, M. Ikura; *Tetrahedron. Lett.*, (1984), 28(1), 123-127.
10. B. Hulin, D.A. Clark, W. Goldstein; *J. Med. Chem.*, (1992), 35, 1853-1864.
11. S. Ducki, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, X. Zhang; *Planta Medica.*, (1995), 61, 586-587.
12. S. Ducki, J. A. Hadfield, N.J. Lawrence, X. Zhang , A. T. Mc. Gowen; *Planta Medica.*, (1995), 45, 143-151.
13. C. Prévost; *Traité de chimie organique.*, Tome 2, Principaux types de Réactions des glucides. Dunod, Paris, (1970).
14. M. Miocque, C. Combet-Farnoux, H. Moskowitz ; *Abrégé de chimie organique.*, Tome 2 – Séries cycliques, Masson (1990).
15. B. K. Carte, S. Carr, C. Debrosse, M. E. Hemling; *Tetrahedron.*, (1991), 47, 1815-1822.
16. F. Dorvault ; *l'officine*, 21<sup>ème</sup> Edition., (1982), 87-92.
17. R. H. Erichson, K. J. Natalie, J. W. Bocke; *J. Med. Chem.*, (1992), 35, 1710-1721.
18. F. Dorvault; *l'officine*, 22<sup>ème</sup> Edition., (1987), 1628-1630.
19. J. C. Merlin, O. Dangles; *Phytochemistry.*, (1992), 14, 875-884.
20. O. Dangles, C. Stoeckel, M. C. Wigand, R. Brouillard; *Tetrahedron Lett.*, (1992), 115, 5227-5230.
21. S. Tamotsu, S. Shogi; *Tetrahedron. Lett.*, (1975), 16(50), 4461-4462.
22. P.W. Paré, C. F. Mischke, R. Edwards; *Phytochemistry.*, (1992), 31, 149-153.
23. Y. Asada, W. L.T. Yoshikawa; *Phytochemistry.*, (1998), 49, 2005-2013.

24. M. Eggleston, S. O. Park; *Infection control.*, (1987), 8, 119-125.
25. B. Hulin, D .A. Clark, W. Goldstein; *J. Med. Chem.*, (1992), 35, 1853-1864.
26. J. C. Merlin, A. Statoua, R. Brouillard, *Phytochemistry.*, (1985), 24, 1575-1581.
27. R. Sreekumar, R. Padmakumar; *Tetrahedron. Lett.*, (1998), 39, 2695-2696.
28. S. Krishnamurthy, H. C. Brown; *J. Am. Chem. Soc.*, (1976), 98, 3383-3385.
29. Vollhardt & Schore, *Traité de chimie organique* 2<sup>ème</sup> Edition., Ed. De Boeck université de Paris, (1995).
30. A. T. Nielsen, W. J. Houlihan; *Org. React.*, (1968), 16, 1-438.
31. J. D. Roberts, M. C. Caserio; *Organic Chemistry.*, Edu/CaltechBoock, (1971), 8332-8338.
32. E. Wenkert, S. K. Bhattacharya, E. M. Wilson; *J. Chem .Soc.*, (1964), 58, 5617-5622.
33. A. J. Nelson, W. J. Houlihan; *Org. React.*, (1968), 16, 1-403.
34. R. L. Reeves; *Chemistry of the carbonyl group.*, S. Patai Edition, New York, (1966), 608-614.
35. R. Didier, J. Fournier ; *Manuel de Chimie Organique.*, Mc Graw-Hill,Paris, (1983).
36. M. B. Smith; *Organic Synthesis.*, Mc Graw-Hill, U.S.A, (1994).
37. P. Nivière, *Cours de chimie organique.*, Fonctions et mécanismes réactionnels, Eyrolles, Paris, (1994).
38. C. Sundberg ; *Chimie Organique Avancée.*, Réactions et synthèses, Tome 2, De Boeck & Lancier s.a, Paris, (1997).
39. J. McMurry, E. Simanek; *chimie organique. Les grands principes.*, 2<sup>ème</sup> Eddition, Dunod Paris, (2007), 672.
40. G. Devore; *chimie organique.*, 3<sup>ème</sup> Edition les grandes fonctions simples. Paris, librairie Vuibert, Boulevard SAINT-GERMAIN, (1967).
41. P. Arnaud ; *Cours de chimie organique.*, 15<sup>ème</sup> édition, Dunod, Paris, (1990).
42. L. Allinger, M. P. Cava, R. Johnson ; *Tetrahedron Lett.*, (1971), 42, 1213-1217.
43. J. Fisher, P. Arnold ; *L'essentiel en chimie pour biologistes.*, Berti Eddition , Paris, (2001).
44. C. Bellec ; *PCEM. Dentaire Pharmacie. DEUG. Chimie Organique.*, Vuibert, (2002).
45. M. Stiles, D. Wolf, G. V. Hudson ; *J. Am. Chem. Soc.*, (1977), 81, 628.
46. D. S. Noyce, W. L. Reed ; *J. Am. Chem. Soc.*, (1979), 63, 618.
47. A. T. Nielsen, W. J. Houlihan ; *Org. React.*, (1975), 16,1.
48. C. H. Heathcock, T. Durst, E. Buncl; *Elsevier.*, (1985), 14, 89.
49. C. T. White, C. H. Heathcock ; *J. Org. Chem.*, (1981), 46, 91.

50. C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morison, D. J. Vanderveer, *J. Org. Chem.*, (1983), 48, 91.
51. J. Mulzer, M. Zippel, G. Brüntrup, J. Segner ; *Ann. Chem.*, (1980), 1108.
52. Y. Izurhi, A. Tai; *Stereodifferentiating Reactions.*, Tokyo, (1977), 15, 81.
53. C. H. Heathcock, B. M. Trost, I. Fleming; *Comprehensive Organic Synthesis.*, (1991), 2, Chap. 1 et 5.
54. M. C. Pirrug, C. T. Buse, W. A. Kleschic, J. E. Sohn ; *J. Org. Chem.*, (1980), 1067.
55. R. Bal, C. T. Buse, K. Smith, C. H. Heathcock; *Org. Synth.*, (1988), 45, 1066.
56. P. Fellmann, J. E. Dubois, *Tetrahedron Lett.*, (1986), 34, 1349.
57. K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki ; *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), 99.7705.
58. J. A. Marshall, A. E. J. Green ; *J. Org. Chem.*, (1972), 37, 982.
59. J. A. Marshall ; A. E. J. Green; R. Ruden ; *Tetrahedron. Lett.*, (1971), 855.
60. C. H. Heathcock, K. T. Hug, L. A. Flippin ; *Tetrahedron Lett.*, (1984), 26, 6973.
61. T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka; *J. Am. Chem. Soc.*, (1974), 96, 5703.
62. Volhardt & Schore; *Traité de chimie organique.*, 2<sup>ème</sup> Edition; Ed. De Boeck université, (1995).
63. J. March ; *Reactions, Mechanisms and Structures.*, 4<sup>th</sup> Edit, John Willey & Sons, New York, (1992).
64. M. Schlosser; *Topics in stereo chemistry.*, John Willey & Sons, New York, (1970).
65. T. Schonon, Y. Matsumura, K. Tsubata; *Tetrahedron Lett.*, (1981), 22, 2411.
66. L. Duhamel, J. M. Poitier, N. Tedga; *J. Chem. Res.*, (1983).
67. L. Engman, M. P. Cava; *Tetrahedron Lett.*, (1981), 22, 5251-5254.
68. W. S. Rapson, R. Robinson; *J. Am. Soc.*, (1935), issue (0), 1285-1288.
69. J. A. Marshall, G. A. Flynn; *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 1391.
70. E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo; *Org. React.*, (1977), 519-534.
71. B. P. Mundy; *J. Chem. Ed.*, (1973), 50, 110-117.
72. J. W. Lown, K. Matsumoto; *Can. J. Chem.*, (1974).
73. M. Xia, Z. C. Chen; *J. Chem. Res.*, (1999).
74. P. Arnaud, Cours de chimie organique, 15<sup>ème</sup> Edition, Dunod, Paris, (1990).
75. E. Wenkert, S. K. Bhattacharya, E. M. Wilson; *J. Chem. Soc.*, (1974).
76. J. Mathieu, R. Panico ; *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique.*, 2<sup>ème</sup> Edition, Hermann, Paris, (1980).
77. R. O. C. Norman, J. M. Coxon, *Principles of Organic Synthesis.*, Blackie Academic

- and Professional, UK, (1993).
78. C. Sundberg ; *Chimie Organique Avancée.*, structures moléculaires et mécanismes réactionnels. Tome1, 3<sup>ème</sup> édition. De Boeck & Lancier s.a, Paris, (1996).
  79. R. A. Cornier, W. L. Shreiber, W. C. Agosta; *J. Am. Chem. Soc.*, (1983).
  80. R. A. Cornier, W. C. Agosta; *J. Am. Chem. Soc.*, (1984).
  81. R. Richard, C. S. K.Wan, A. C. Weeden, D. F. Wong; *J. Org. Chem.*, (1986).
  82. W. Southon, J. Buckingham; *Dictionary of Alkaloids*, Chapman & Hall, New York, (1989).
  83. K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen; *Chem. Rev*, (1998), 98, 863.
  84. A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti; *Chem. Rev*, (2003), 103, 1213.
  85. S. Masson; *Chem. Rev*, (2005), 105, 2829.
  86. E. Lee-Ruff, G. Mladenova; *Chem. Rev*, (2003), 103, 1449.
  87. M. Nakamura, H. Isobe, E. Nakamura; *Chem. Re*, (2003), 103, 1295.
  88. S. E. Denmark, A. Thorarensen; *Chem. Rev*, (1996), 96, 137.
  89. A. Padwa, *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley-Interscience: New York, (1984), 1-2.
  90. D. P. Curran ; *Ed. Advances in Cycloaddition*; JAI: Greenwich, (1988), 1, 1990.
  91. A. Padwa, B. Trost, I. M. Fleming; *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon: Oxford, (1991), 4, 1069.
  92. P. De Shong, J. M. Leginus, S. W. Lander; *J. Org. Chem*, (1986), 51, 574.
  93. T. Kametani, S.-D.Chu, T. Honda ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, (1988), 1598.
  94. R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi; *Tetrahedron*, (1987), 43, 4051.
  95. (a) J. Tufariello; *J. Acc. Chem. Res*, (1979), 11, 369.  
 (b) S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer; *Tetrahedron*, (1988), 44, 5911.  
 (c) A. Hall, K. P.Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman; *Syn. Lett*, (1997), 123.  
 (d) A. Goti, V. Fedi, L.Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi; *Syn. Lett*, (1997), 577.
  96. (a) A. Elugero, A. R. Katritzky; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Rees, C. W. Eds.; Pergamon Press: Oxford (1984), 5.  
 (b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka; *Chem. Abstr*, (1996), 125, 300-995.  
 (c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F.Mccann, R. Shapiro, T. M. Stevenson; *Chem. Abst* ; (1996), 124, 202-246.  
 (d) N. I. Gusar, L. I.Gulko, N. R.Gorodetskova, B. M. Klebanov; *Chem. Abstr* (1995), 122, 290-766.  
 (e) P. Pankaj, K.Sushil, S.Manish, P.Hansa; *IL FARMACO*, (1995), 50.
  97. R. B. Woodward, R. Hoffmann; « *The Conservation of Orbital Symmetry* » ;

- Verlag Chemie: Weinheim, (1970).
98. (a) P.K. Kadaba; *Tetrahedron*, (1969), 25, 3053.  
 (b) R.huisgen, G. Szeimies, L. Mobius; *Chem. Ber.*, (1967), 100, 2494.  
 (c) P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W.J. Libbey, G.P. Nowack, *J. Am. Chem. Soc.*, (1965), 87, 306.
  99. M. R. Gholami, A. H. Yangheh; *Int. J. Chem. Kinet*, (2001), 33, 118.
  100. K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer; *Tetrahedron*, (2000), 56, 4261.
  101. M. P. Pekasky, W. L. Jorgensen; *Faraday Discuss*, (1998), 110, 379.
  102. L. R. Doming; *Eur. J. Org. Chem*, (2000), 2265.
  103. Y. Hu, K. N. Houk; *Tetrahedron*, (2000), 56, 8239.
  104. F. Mendez, J. Tamariz, P. Geerlings; *J. Phys. Chem A*, (1998), 102, 6292.
  105. A. Rastelli, R. Gandolfi, M. S. Amade ; *J. Org. Chem*, (1998), 63, 7425.
  106. Y. Hu and K. N. Houk; *Tetrahedron*, (2000), 56, 8239.
  107. L. R. Domingo; *Eur. J. Org. Chem*, (2000), 2265.
  108. S. Laschat; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1996), 35, 289.
  109. H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara; *J.Chem. Soc., Chem. Commun*, (1995), 1321.
  110. K. R. Rao, T. N. Srinivasan, N. Bhanumathi; *Tetrahedron Lett*, (1990), 31, 5959.
  111. B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Tayssier, V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini; *Org.Lett.*, (2009), 11, 1539-1542.
  112. L. Cecchi, F. De Sarlo, F. Machetti; *Eur. J. Org. Chem.*, (2006), 4852-4860.
  113. D. Davies, *Chimie des hétérocycles aromatiques*, © Boeck Université, s.a, Paris, (1997).
  114. Johnson; *Inivitation à la chimie organique*, Edition de Boeck Université Jacquemont, F-75017 Paris, © De Boeck diffusion s.a. Paris, (2003).
  115. V. Loppinet, G. Germain, R. Mari, D. Burnel; *chimie organique avec exercices et test*, 4<sup>ème</sup> édition revissée Masson: Paris, Milan, Barcelone, (1975), (1996).
  116. P. Arnaud; *chimie organique Cour*, 16<sup>ème</sup> édition, © Dunod, Paris (1997).
  117. P. Arnaud, G. Villars; *Cours de chimie organique*, © Bordas, Paris, (1985).
  118. H. Galons; *chimie organique*, Abrégés cours + exos, Pharmacie Médecine 1<sup>ère</sup> & 2<sup>ème</sup> années, © Masson, Paris, (2000).
  119. H. Conia; *Introduction à la chimie organique*, Inter Edition, Paris, (1987).
  120. P. Burge; Pergamon, 1, (1983).
  121. E. Blokm; *Hetero. Chemistry*, New York, (1980).

122. A. O. Fitton, R. K. Smalley; *Practical heterocyclic chemistry*, Academic press, London and New York, (1975).
123. H. P. Kanfmann; *Médicaments de synthèse*, Office international de librairie, s.a. Paris, (1989).
124. P. Lechat, *Dénominations communes des médicaments*, édition Doin, (1972).
125. J. Renaul, *Chimie Organique series Cyclique et Hétérocyclique*, 2<sup>ème</sup> édition revu et corrigé, Société d'édition d'enseignement supérieur 5, (c) C.D. USEDE. Paris, (1970).
126. Baker, A.; Butt, V. S. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2142.
127. Borkhade, K. T.; Marathe, M. G. *Ind. J. Chem.* **1972**, *10*, 48.
128. Kadu, V. B.; Dashi, A. G. *Orient. J. Chem.* **1997**, *13* (3), 285.
129. D. Azarifar, M. Shaebzadeh; *Molecules*, (2002), *7*, 885-895.
130. M. A. Saleh ; M. F. Abd-El-Megeed; *Molecules*, (2003), *8*, 363-373.
131. R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbilich, H. Knupfer; *Tetrahedron.*, (1962), *17*, 3-29.
132. E. Fischer, O. Knövenagel; *Ann*, (1887), *239*, 194.
133. K. C. Auwers, K. Millier; *Ber*, (1908), *41*, 4230.
134. K. C. Auwers, A. Kreuder; *Ber*, (1925), *58*, 1974.
135. K. C. Auwers, E. E. Caner; *Ann*, (1929), *470*, 284.
136. K. C. Auwers, F. König; *Ann*, (1932), *496*, 27.
137. K. C. Auwers, O. Ungemach; *Chem. Ber*, (1933), *66*, 1198.
138. K. C. Auwers, O. Ungemach; *Chem. Ber*, (1933), *66*, 1205.
139. E. P. Kohler, L. L. Steele; *J. Am. Chem. Soc.* (1919), *41*, 1093.
140. L. I. Smith, W. B. Pings; *J. Org. Chem.* (1937), *2*, 23.
141. W. M. Jones; *J. Am. Chem. Soc.* (1959), *81*, 5153.
142. W. M. Jones, W. T. Tai; *J. Org. Chem.* (1962), *27*, 1324.
143. C. G. Overberger, J. P. Anselme; *J. Am. Chem. Soc.* (1962), *84*, 869.
144. T. V. Van, K. L. Anken, J. R. Rinehart; *J. Am. Chem. Soc.* (1962), *84*, 3736.
145. G. D. Kennedy, T. Thomas, N. Narayanan; *J. Heterocycl. Chem.* (1991), *28*, 1773.
146. K. Ramalingam, G. X. Thyvekikakath, K. D. Berlin, R. A. Brown, N. N. Durham,
147. A. E. Ealick, D. van der Helm; *J. Med. Chem.* (1977), *20*, 847.
148. (a) J. G. Lombardino, I. G. Otterness, *J. Med. Chem.* (1981), 830.  
(b) R. E. Brown, J. Shavrel; *Chem. Abs.* (1972), *76*, 618-659.
149. A. Weissberger; *la chimie des composés hétérocycliques*, vol. 22, Wiley, New York (1967), 180.

150. H. C. Pechmann; *Ber*, (1894), 27, 1890.
151. E. Bergmann, F. J. Bergmann; *Org. Chem*, (1938), 3, 125.
152. A. N. Nesmeyanov, N. K. Kochetkov; *Izv. Akad Nauk SSSR, OTD. Khim Nauk*, (1951), 686.
153. L. N. Owen, M. V. S. Sultanbawa; *J. Chem. Soc*, (1949), 3098.
154. G. Spencer, F. Wright; *J. Am. Chem. Soc*, (1941), 63, 2014.
155. J. Azzarello; *Gazz. Chime. Ital*, (1906), 36, 50.
156. L. I. Smith, K. L. Howard; *J. Am. Chem. Soc*, (1943), 65, 165.
157. G. V. S. Raju, K. S. Rao; *Curr. Sci*, (1989), 58, 1030.
158. A. Lévai, G. Töth; *tendances de la chimie hétérocyclique*, (1995), 4, 89.
159. S. G. Ghate, R. Kaushal, S. S. Deshapande; *J. Indian. Chem. Soc*, (1950), 27, 633.
160. A. Mustafa, A. M. Fleifel; *J. Org. Chem*, (1959), 24, 1470.
161. G. H. Sayed, N. Kjosien; *Indian J. Chem B*, (1980), 19, 980.
162. L. A. Aleksandrova, N. A. Dorofeeva, A. V. Chernova, VK Khairullin; *Org. Chem*, (1978), 14, 1974.
163. A. L. Tökés, A. Szöllösy, G. Töth, A. Lévai; *Acta Chim. Hung*, (1983), 112, 335.
164. A. Lévai; *Monatsh. Chem*, (1995), 126, 1245.
165. A. Lévai, Z. Cziàky, J. Jekö, Z. Szabó; *Indian J. Chem*, 35B, (1996), 1091.
166. A. Mustafa, M. K. Hilmy; *J. Chem. Soc*, (1951), 3254.
167. J. Kamecki, W. Perka, L. Pijewska; *Polonais J. Chem*, (1985), 59, 285.
168. L. Pijewska, J. Kamecki, W. Perka-Karolczak; *Pharmazie*, (1993), 48, 254.
169. G. Töth, A. Szöllösy, A. LSvai, et G. Kotovych; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1986), 1895.
170. G. Töth, A. Lévai, H. Duddeck; *Magn. Reson. Chem*, (1992), 30, 235.
171. G. Töth, A. Lévai, A. Szöllösy, H. Duddeck; *Tetrahedron*, (1993), 49, 863.
172. K. v. Auwers, H. Voss; *Ber*, (1909), 42, 4411.
173. N. Kishner, J. Russ; *Phys. Chem. Soc*, (1913), 45, 949.
174. K. v. Auwers, P. Heimke; *Ann*, (1927), 458, 186.
175. K. v. Auwers, E. Lömmerhirt; *Ber*, 54, (1921), 1000.
176. L. C. Raiford, J. B. Entrikin; *J. Am. Chem. Soc*, (1933), 55, 1125.
177. L. C. Raiford, W. J. Peterson; *J. Org. Chem*, (1936), 1, 544.
178. H. B. Nisbert; *J. Chem. Soc*, (1938), 1237.
179. V. Gundy, W. J. Peterson; *Org. Chem*, (1936), 1, 544.
180. H. B. Nisbert; *J. Chem. Soc*, (1938), 1237.

181. L. C. Raiford, V. Gundy; *J. Org. Chem*, (1938), 3, 265.
182. R. H. Wiley, C. H. Jarboe, F. N. Hayes, E. Hansbury, J. T. Nielsen, P. X. Cauahan, M. C. Sellars; *J. Org. Chem*, (1958), 23, 732.
183. P. Venturella, A. Beuino, S. Cusmano; *Ann. Chim*, (Rome), (1961), 51, 34.
184. D. G. Pereyaslova, V. E. Bondarenko, B. M. Krasovitskii; *Chim. Heterocycl*, (1969), 1, 114.
185. S. P. Sachchar, A. K. Singh; *J. Indian Chem. Soc*, (1985), 62, 142.
186. C. A. Gao, S. Hay; *Synth. Commun*, (1995), 25, 1877.
187. A. S. Anjaneyulu, R. Rani, G. Sudha, A. Murthy; *Indian J. Chem*, (1995), 933, 3413.
188. S. A. Basaif, H. A. Albar, H. M. Faidallah; *Indian J. Heterocycl. Chem*, (1995), 5, 121.
189. O. Habib, A. M. Khalil, E. M. Kandeel, E. B. Abdalla; *Rev. Roum. Chim*, (1986), 31, 629.
190. A. E. A. Sammour; *Tetrahedron*, (1964), 20, 1067.
191. H. Ferres, M. S. Hamdam, W.R. Jackson; *J. Chem. Soc. (B)*, (1971), 1892.
192. Y. A. -A1 Farkh, F. H. A1-Hajjar, F. S. Al-Shamali, S. H. Hammoud; *Chem. Pharm. Bull*, (1979), 27, 257.
193. N. Bauer, H. Dieterle, *Ber*, (1911), 44, 2697.
194. N. Kishner, J. Russ; *Phys. Chem*, (1915), 47, 1819.
195. F. Straus; *Ber*, (1918), 51, 1457.
196. E. P. Kohler, L. L. Steele; *J. Am. Chem. Soc*, (1919), 41, 1105.
197. L. C. Raiford, R. H. Manley; *J. Org. Chem*, (1940), 5, 590.
198. K. Freudenberg, W. Stoll; *Ann*, (1924), 38, 440.
199. F. G. Weber, K. Brosche, C. Seedorf, A. Rinow; *Monatsh. Chem*, (1969), 100, 1924.
200. M. G. Joshi, K. N. Wadodkar; *Indian J. Chem*, 20B, (1981), 1090.
201. T. C. Sharma, S. R. Pawar, N. I. Reddy; *Acta Chim. Hung*, (1983), 112, 159.
202. B. S. Houa, K. V. Udupa; *Indian J. Chem*, 29B, (1990), 887.
203. O. Widman; *Ber*, (1916), 49, 477.
204. O. Widman; *Ber*, (1916), 49, 2778.
205. H. Jörlander; *Ber*, (1916), 49, 2782.
206. S. Bodforss; *Ber*, (1916), 49, 2795.
207. S. Bodforss; *Ber*, 51, (1918), 192.

208. G. Litkei, A. Neubauer, R. Bognár; *Magy. Kém. Foly.*, (1972), 78, 359.
209. A. Neubauer, G. Litkei, R. Bognár; *Tetrahedron*, (1972), 28, 3241.
210. K. M. Ghoniem, M. M. Badran, M. A. Shaaban, S. El-Meligie; *l'Egypte J. Pharm. Sci.*, (1988), 29, 563.
211. C. Dupuy, J. J. Luche; *Tetrahedron*, (1988), 45, 3437.
212. F. Kállay, G. Janzsö, I. Koczor; *Tetrahedron*, (1965), 21, 19.
213. F. Kállay, G. Janzsö, I. Koczor; *Tetrahedron*, (1965), 21, 3037.
214. F. Kállay, G. Janzsö, I. Koczor; *Tetrahedron*, (1967), 23, 4317.
215. F. Kállay; *Développements récents dans la chimie des composés naturels de carbone*, F. Kállay, (1973), 5, 154.
216. A. E. Sammour, M. Elkasaby; *J. Chem. U.A.R.*, (1969), 12, 1.
217. M. Joshi, K. N. Wadodkar; *Indian J. Chem*, 20B, (1981), 1089.
218. M. S. Paur, G. C. Rovnyak, A. I. Cohen, B. Toeplit, J. Z. Gougoutas; *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 2513.
219. G. C. Rovnyak, V. Shu; *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 2518.
220. T. Loränd, D. Szabó, A. Földesi, L. Párkányi, A. K. Dinah, A. Neszmély; *J. Chem. Soc, Perkin Trans I*, (1985), 481.
221. W. I. Awad, M. F. Ismail, A. H. Moustafa; *U.A.R.J. Chem.*, (1971), 14, 561.
222. (a) Ger. Offen. 2520171, C. F. Turc; *Chem. Abs.*, (1976), 84, 74261.  
(b) U. S. Pat. 3.969.527, J. Schwartz, J. Krapcho; *Chem. Abs.*, (1976), 85, 177415.
223. N. R. El-Rayyes, A. Al-Jawhary; *J. Heterocycl. Chem.*, (1986), 23, 135.
224. N. R. El-Rayyes, N. H. Bahtiti; *J. Heterocycl. Chem.*, (1989), 26, 209.
225. A. Szöllösy, G. Töth, F. Aradi, A. Ilevai; *J. Chem. Soc, Perkin Trans II*, (1991), 489.
226. H. M. Faidallah, M. S. I. Makki; *J. Chem. chinoise. Soc.*, (1994), 41, 585.
227. T. Loränd, F. Aradi, A. Szöllösy, G. Töth, T. Kónya; *Monatsh. Chem.*, (1996), 127, 971.
228. A. Ilevai, A. Szöllösy, G. Töth; *J. Chem. Rés. (S)*, (1985), 392.
229. A. Ilevai, A. Szöllösy, G. Töth; *Stud. Org. Chem. (Amsterdam)* 2, (1986), 3, 47.
230. N. K. Sangwan, S. N. Rastogi; *Indian J. Chem*, 20B, (1981), 135.
231. N. K. Sangwan; *J. Chem. Rés. (S)*, (1987), 22.
232. G. Töth, A. Szöllösy, T. Loränd, T. Kónya, D. Szabó, A. Földesi, et A. Ilevai; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, (1989), 319.

233. A. Benalloum, S. Bakkas, K. Bougrin, M. Soufiaoui ; *New. J. Chem*, (1998), 809-812.
234. C. Heusghe, G. Lagier, P. Lechat; *Abrégé des risques et maladies lies aux médicaments*, 2<sup>ème</sup> édition, Masson, (1978).
235. P. Burge; *Medical and veterinary chemicals*, Vol.1, Pergamon, (1983).
236. P. Lechat; *Dénominations communes des médicaments*, édition Doin, (1972).
237. T. Eicher, S. Hauptmann; *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, Wiley-VCH, 2<sup>ème</sup> éd, (2003).
238. S. S. Adams; *J. Pharm. Science*, (1987).
239. B. Lespagnol; *Bull. Soc. Pharmacol*, (1969).
240. A. Baizer, M. Chabrier; *Ann. Pharm*, (1976).
241. H.Thurillier; *Chem. Ther*, (1983).
242. N. Newmann; *Vade Mecun des Antibiotiques*. ED, Maloine S.A Paris (1979).
243. M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Yolken (éd). *Manual of clinical microbiology*, 7<sup>ème</sup> édition, ASM Press, Washington, D. C., (1999), 1526-1543.

# **ANNEXE**

## **Présentation des Spectres**

7.36ppm (m, 6H, 2H<sub>3'</sub>, 2H<sub>4'</sub>, et 2H<sub>5'</sub>)

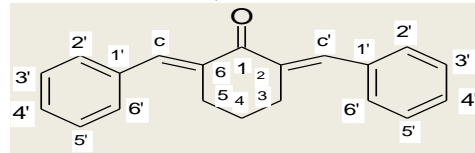
6.03ppm (s, 2H, H<sub>c</sub> et H<sub>c'</sub>)

7.52ppm (m, 4H, 2H<sub>2'</sub>, et 2H<sub>6'</sub>)

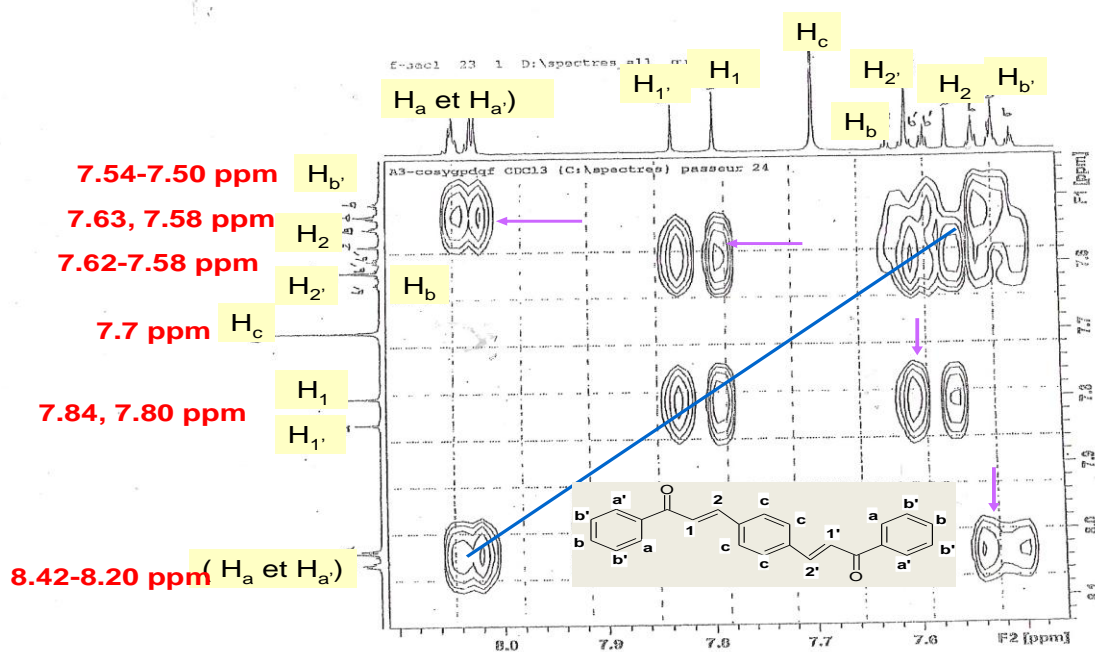
2.4ppm (m, 3H, H<sub>b3</sub>, H<sub>b5</sub> et H<sub>a4</sub>)

3.07ppm (m, 2H, H<sub>a3</sub> et H<sub>a5</sub>)

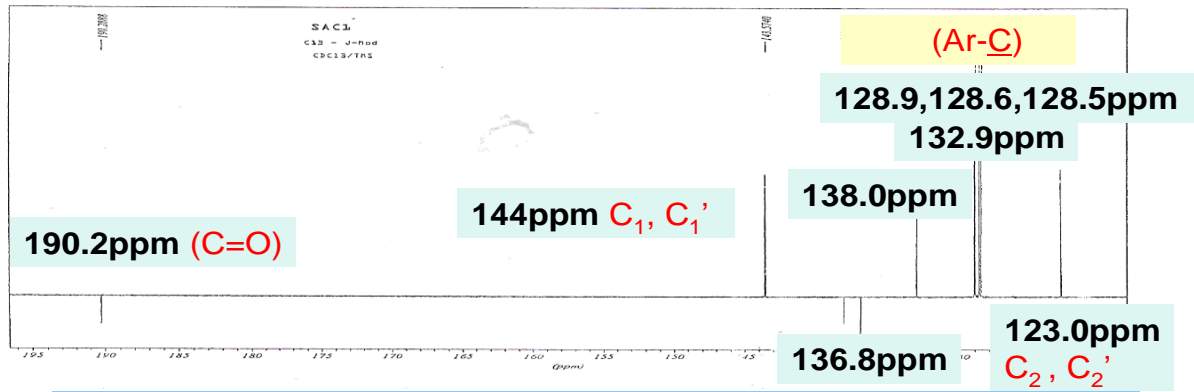
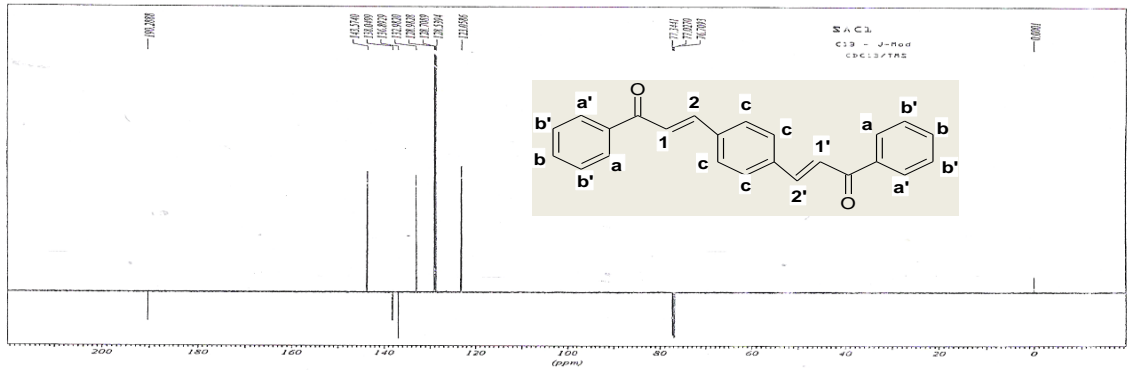
2.0ppm (m, 1H, H<sub>b4</sub>).



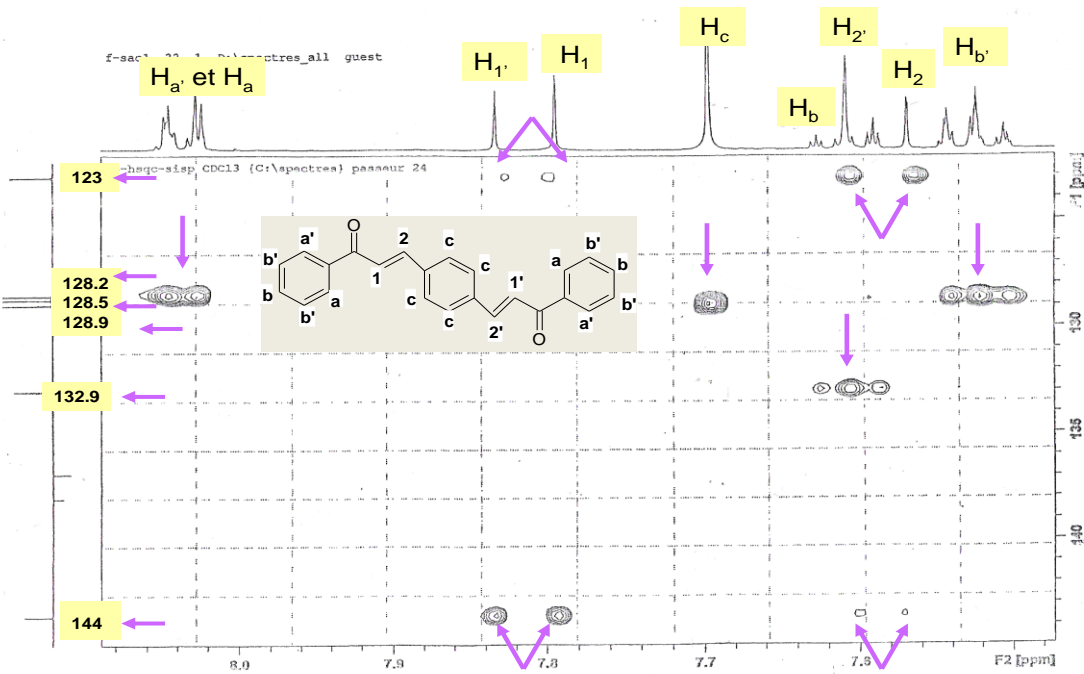
Spectre RMN- <sup>1</sup>H de : 2,6-Dibenzylidèncyclohexanone (179k)



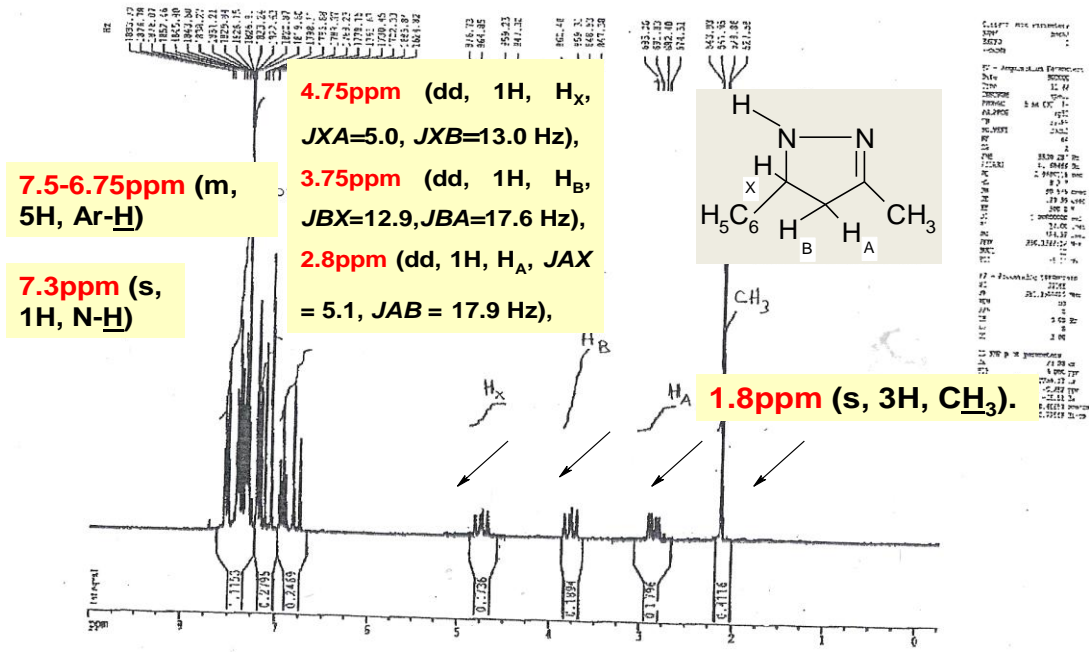
Spectre Cosy de : 1,4-Bis-(benzoyléthényl) benzène (182m)



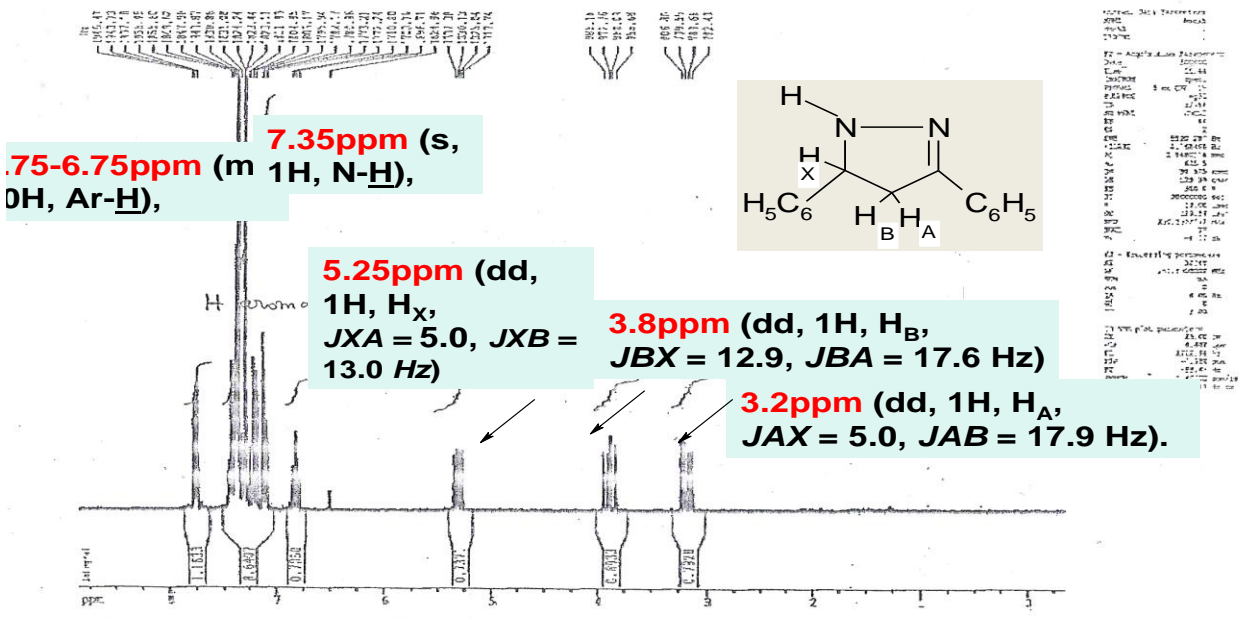
Spectre RMN-<sup>13</sup>C-J Mod de : 1,4-Bis-(benzoyléthényl) benzène (182m)



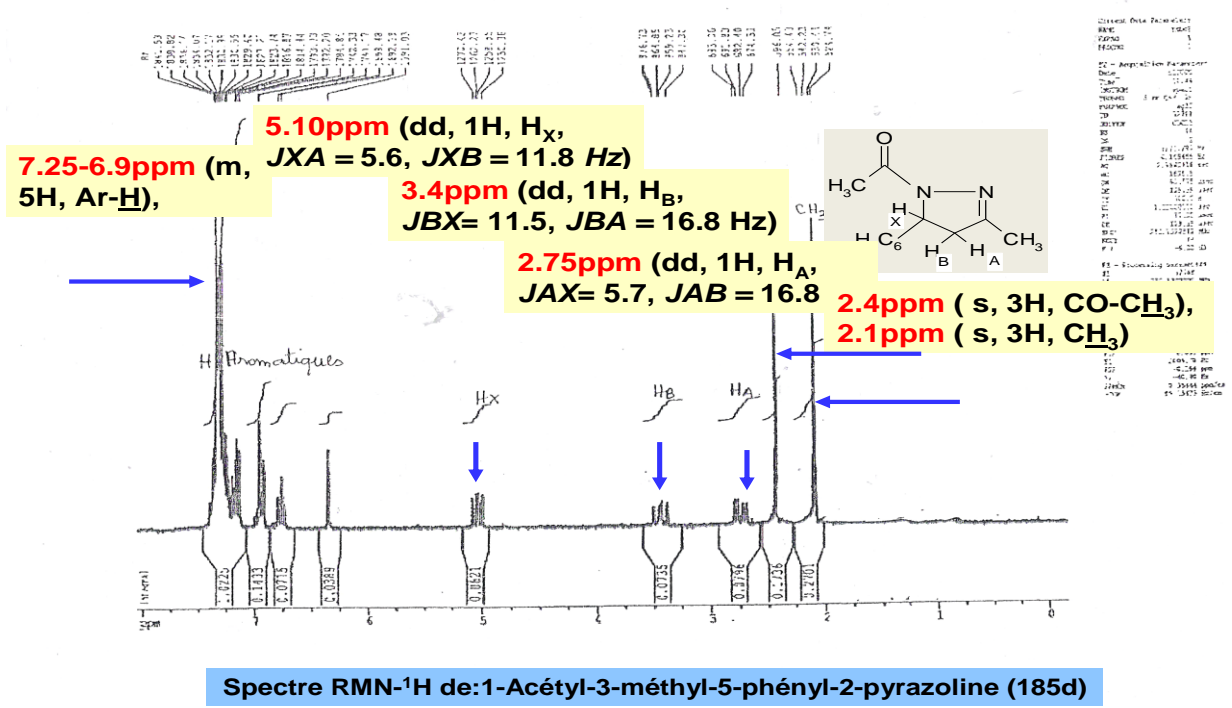
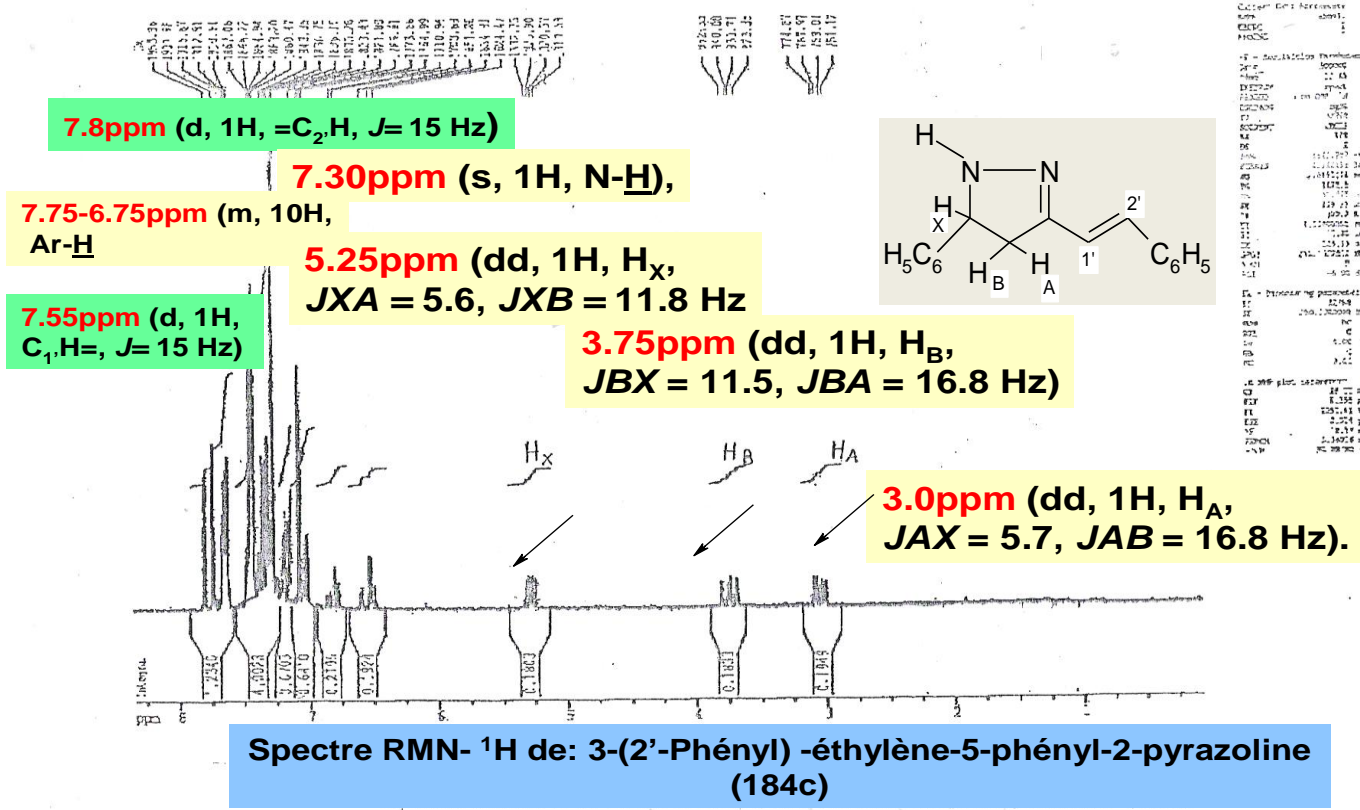
Spectre HSQC de : 1,4-Bis-(benzoyléthényl) benzène (182m)

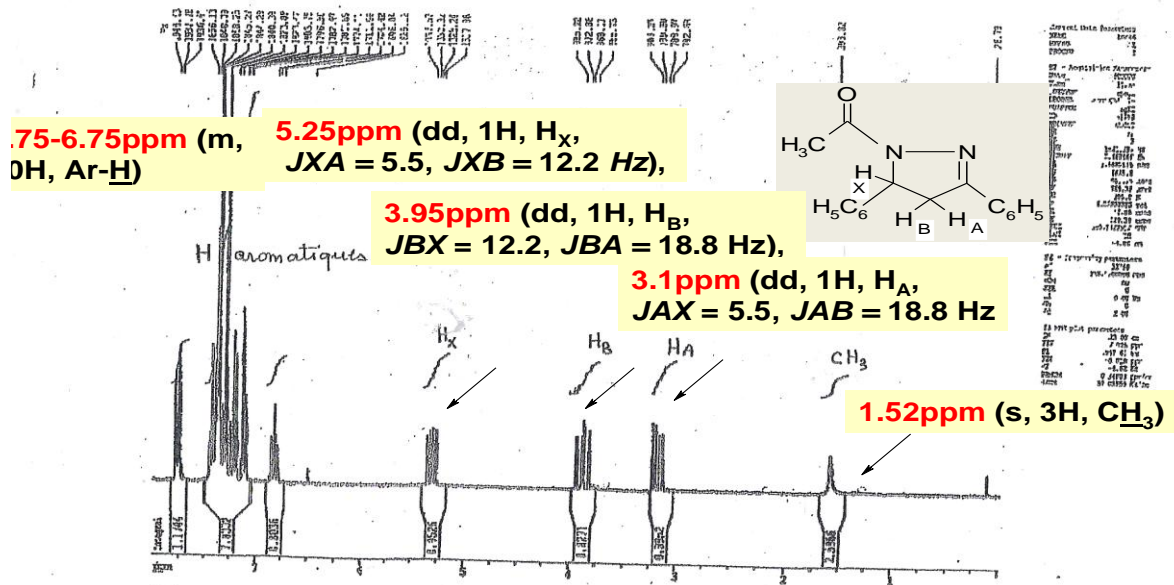


Spectre RMN- <sup>1</sup>H de: 5-Phényl-3-méthyl-2-pyrazoline (184a)

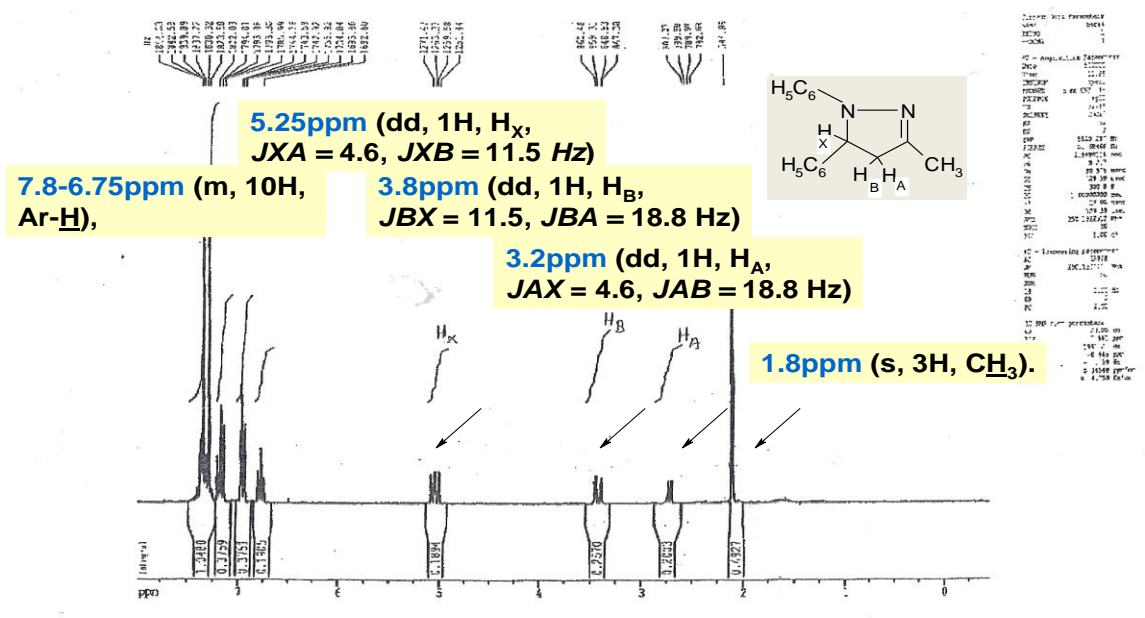


Spectre RMN- <sup>1</sup>H de: 3,5-Diphényl-2-pyrazoline (184b)

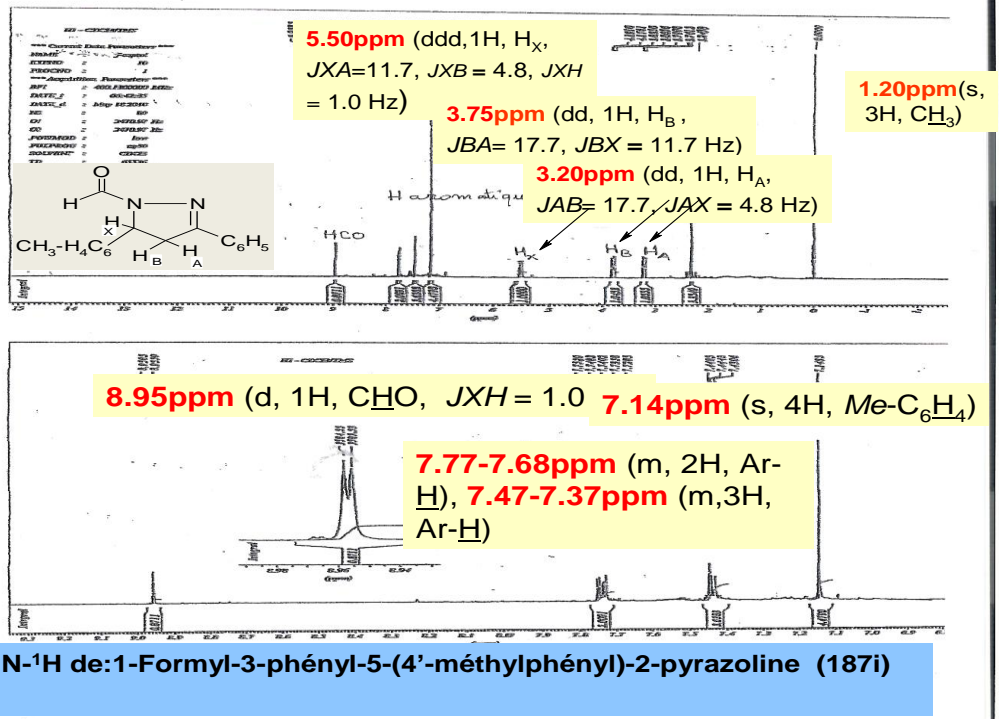
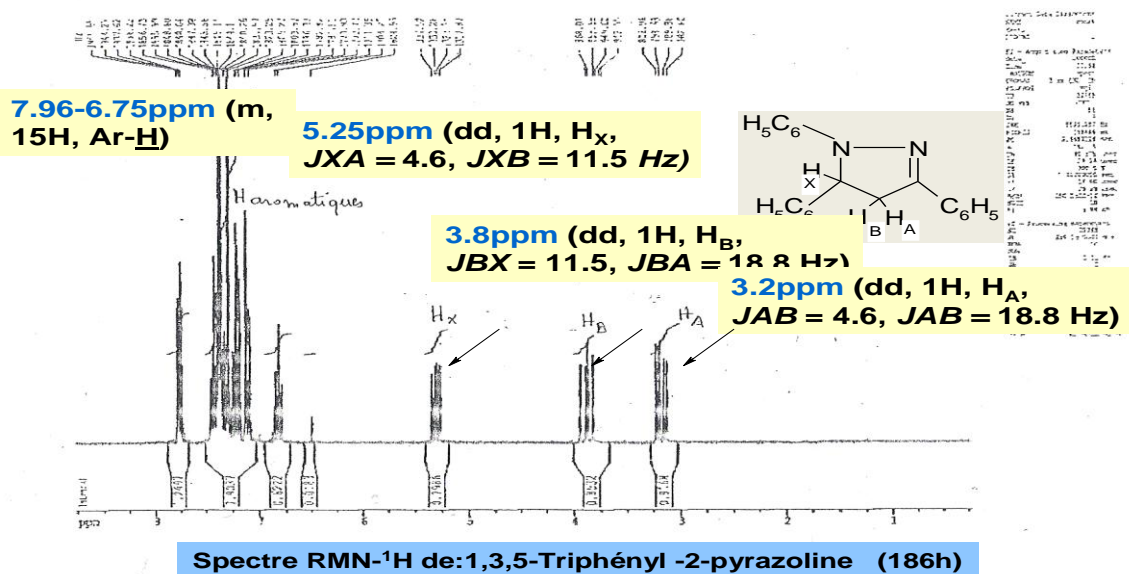


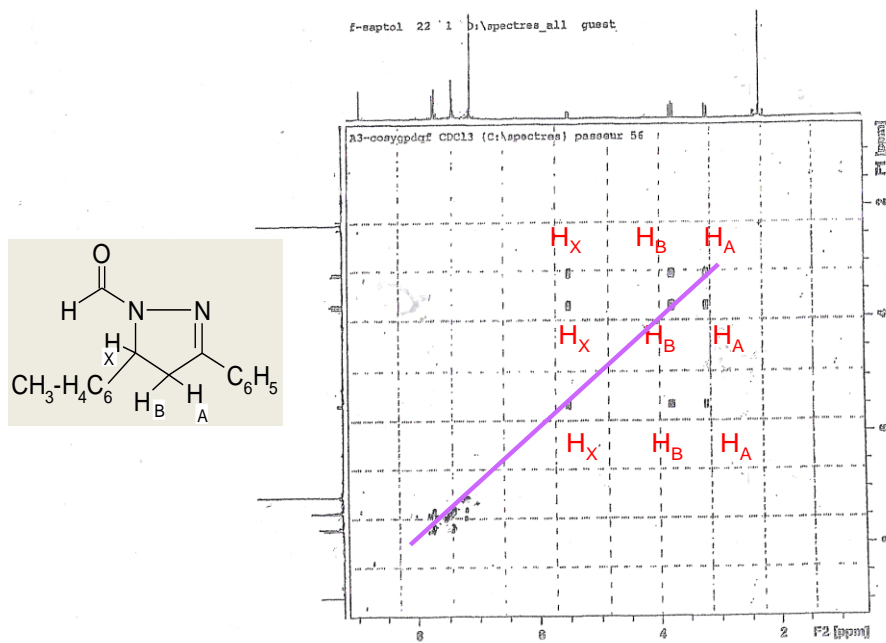


Spectre RMN-<sup>1</sup>H de:1-Acétyl -3,5 diphényl -2- pyrazoline (185e)



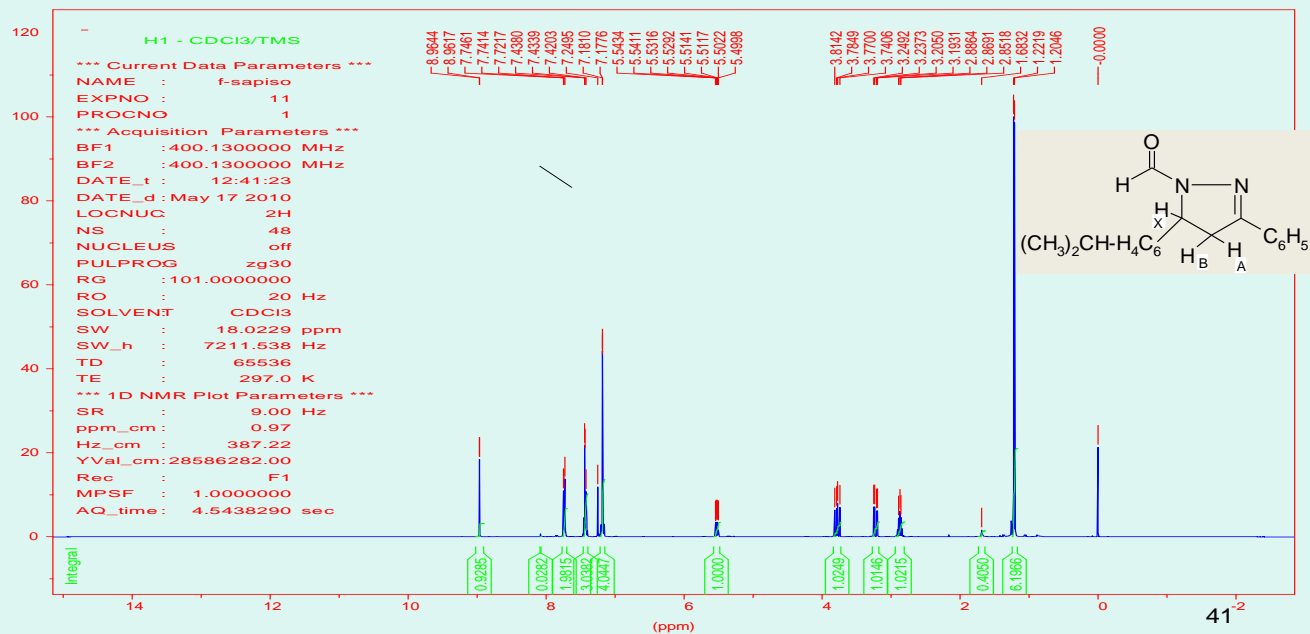
Spectre RMN-<sup>1</sup>H de:1,5-Diphényl-3- méthyl-2-Pyrazoline (186g)

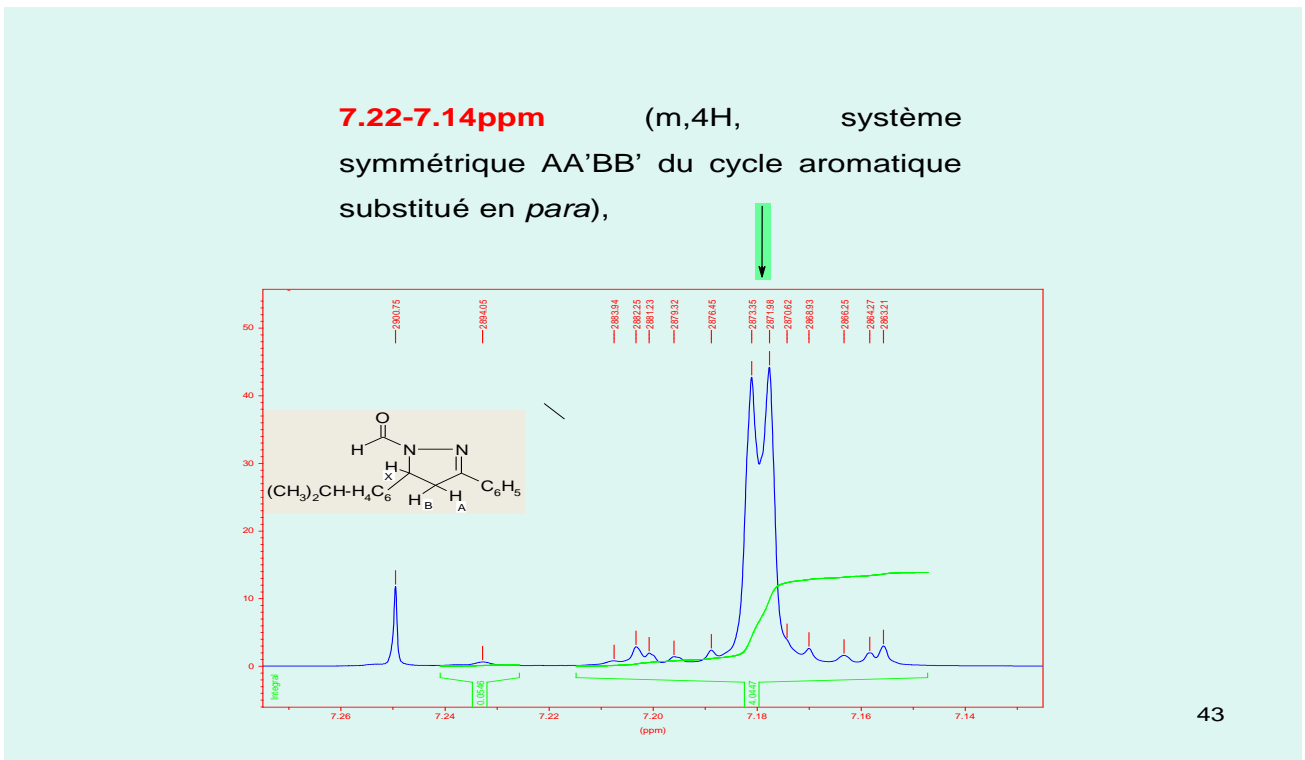
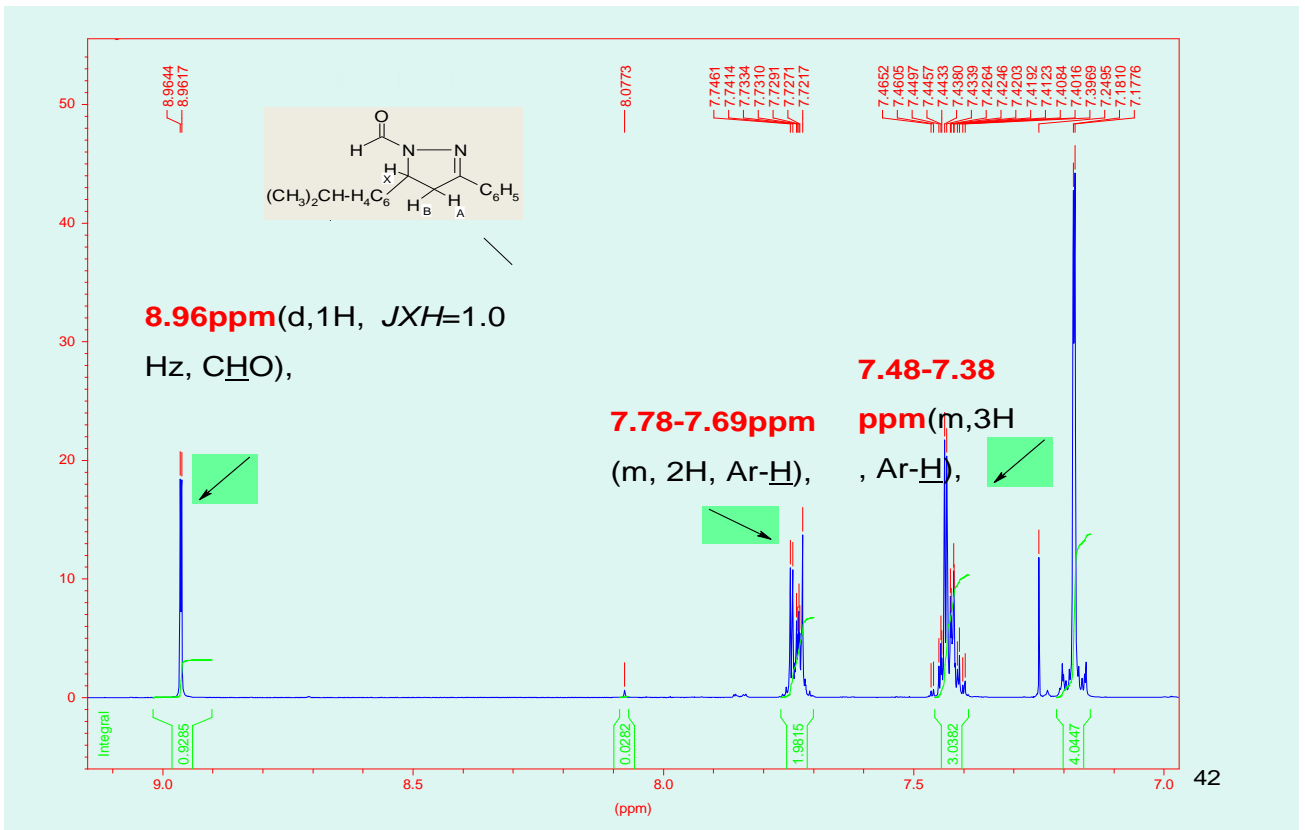




Spectre Cosy de:1-Formyl-3-phényl-5-(4'-méthylphényl)-2-pyrazoline (187i)

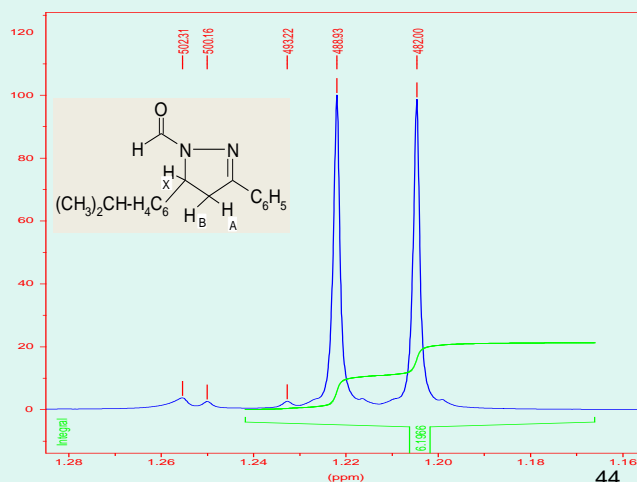
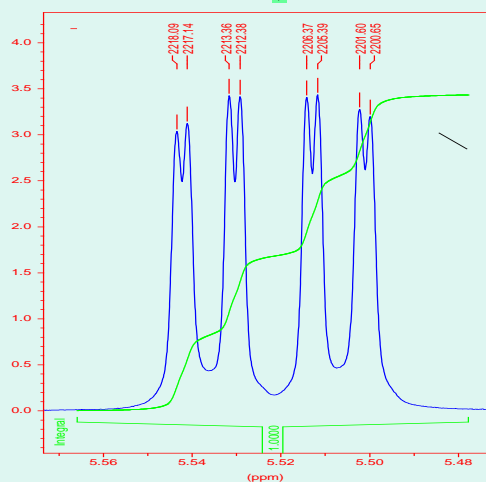
### Spectre RMN-<sup>1</sup>H de:1-Formyl-3-phényl-5-(4'-isopropylphényl)-2-pyrazoline (187j)



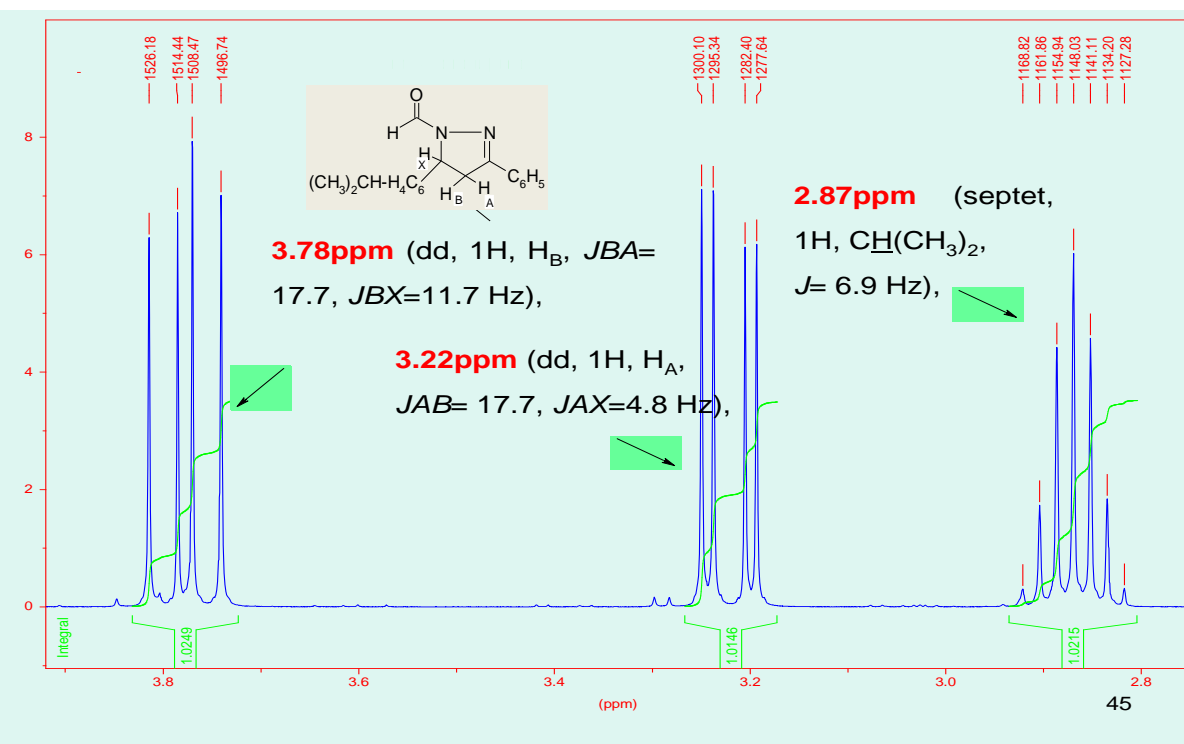


**5.52ppm** (ddd, 1H, H<sub>X</sub>,  $J_{XB}=11.7$ ,  $J_{XA}=4.8$ ,  $J_{XH}=1.0$  Hz)

**1.21ppm** (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J=6.9$  Hz).

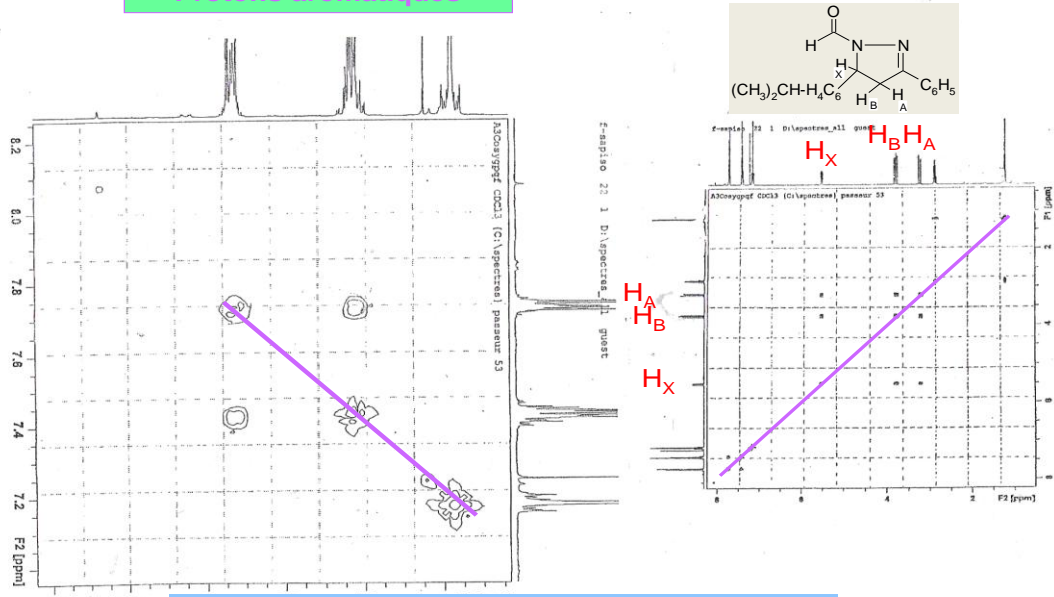


44

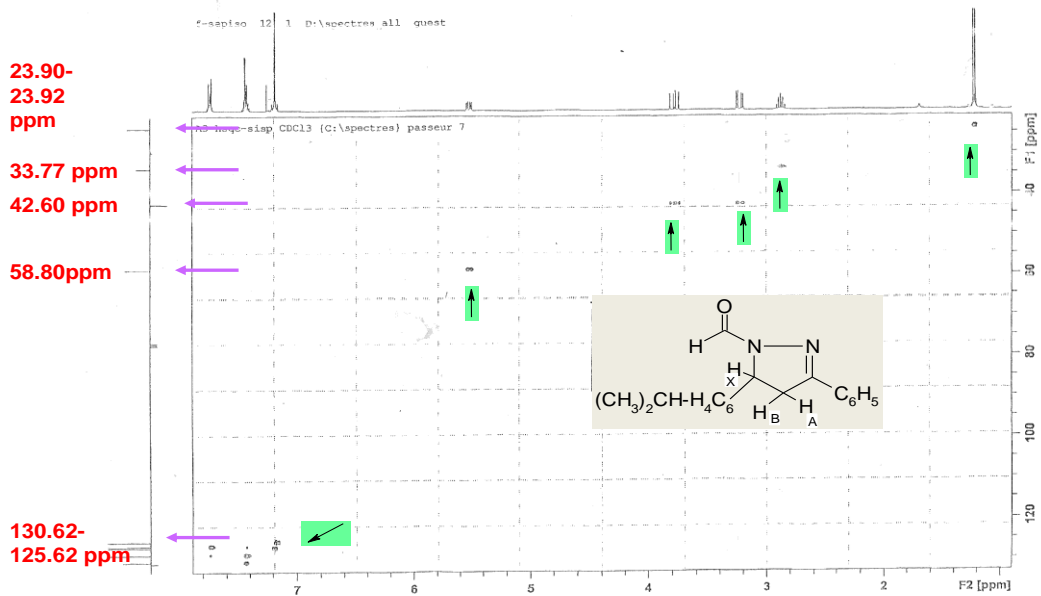


45

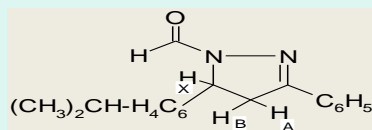
Protons aromatiques



Spectre Cosy de:1-Formyl-3-phényl-5-(4'-isopropylphényl)-2-pyrazoline (187j)

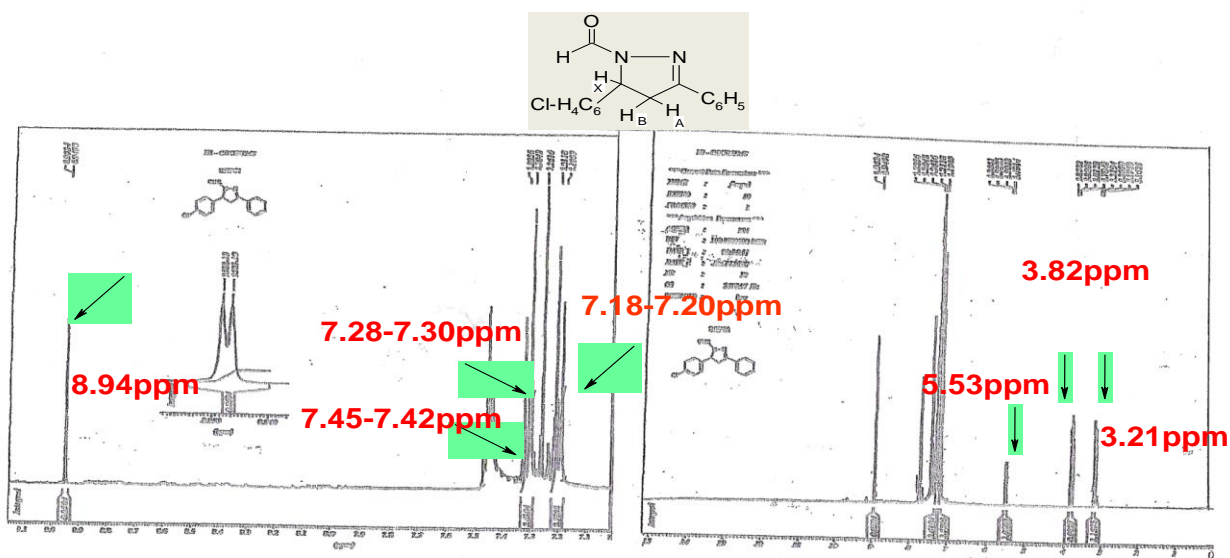


Spectre HSQC de:1-Formyl-3-phényl-5-(4'-isopropylphényl)-2-pyrazoline (187j)



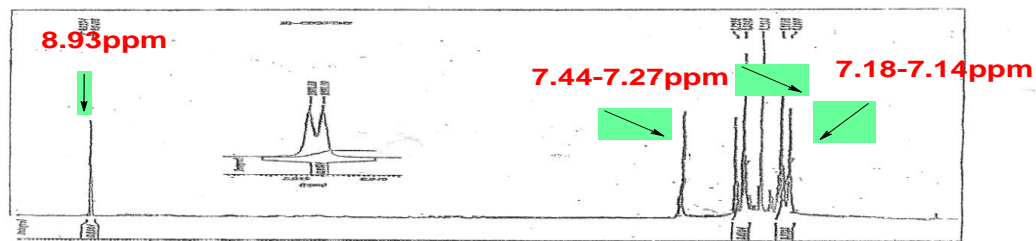
$C_{19}H_{20}N_2O$	Théorique	Mesure 1	Moyenne
C	78.05	78.05	78.05
H	6.89	6.84	6.84
N	9.58	9.42	9.42
S	0.00	0.00	0.00

48



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de : 1-Formyl-3-phényl-5-(4'-chlorophényl)-2-pyrazoline (187K)

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de : 1-Formyl-3-phényl-5-(4'-chlorophényl)-2-pyrazoline (187K)



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de : 1-Formyl-3-phényl-5-(4'-fluorophényl)-2-pyrazoline (187I)

# ملخص

يندرج العمل في هذه الأطروحة ضمن إطار تصنيع مركبات عضوية صيدلانية نظرا لما لها من أهمية بيولوجية فعالة في هذا الميدان.

و يتلخص عملنا هذا في ثلاث نقاط:

**أولاً:** تحضير الكيتونات  $\beta, \alpha$  غير مشبعة ( خاصة الشالكونات ) عن طريق التكاثر الألدولي بين الكيتونات و مستبدلات البنزaldehid في وسط قاعدي.

**ثانياً:** تفاعل الكيتونات  $\beta, \alpha$  غير مشبعة المحضرة مع الهيدرازين او الفينيل هيدرازين في الأوساط التالية : الإثانول, حمض الخل و حمض النمل يعطي

المشتقات البيرازولينية الموافقة. استعمال حمض النمل كوسط أدى إلى

الحصول على أربع مشتقات جديدة بمرود جيد. الكنة البيرازولينين (184a) و (184b) بكلوريد البنزين أعطت المشتقين المناسبين.

**ثالثاً:** إن للبيرازولينات تأثيراً مضاداً للبكتيريا والفطريات لذا ارتأينا أن نختبر المركبات الجديدة المحضرة فتبين حسب النتائج أن لها تأثيراً فعالاً ضد بكتيريا ذات النوعين : غرام - و غرام + و ثلاث فطريات.

حددت بنيات كل المركبات (خاصة المركبات الجديدة) بطرق التحليل الطيفي المعروفة; كالطنين المغناطيسي النووي للبروتون و الكربون, الأشعة ما تحت الحمراء, الأشعة فوق البنفسجية , معامل الانسياب و درجة التفكك.

**الكلمات المفتاحية:** شالكون- بنزaldehid- تكاثر الألدولي - بيرازولين- التحليل الطيفي.

## Abstract

The work outlined in this thesis is mainly devoted to the synthesis of pyrazolines derivatives with antibacterial properties from the dipolar cycloaddition-1, 3 of hydrazine and / or phenyl hydrazine with ketones  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated in three different media: ethanol, acetic acid and formic acid. The use of formic acid leads to the production of four new derivatives of pyrazoline with good yields. Alkylation of two pyrazolines prepared (**184a**) and (**184b**) by the chloride benzene gave the two corresponding derivatives.

Unsaturated carbonyl compounds have been prepared under the conditions of the *Claisen-Schmidt* reaction from the aldol condensation of benzaldehyde derivatives with various enolizable ketones in basic medium.

In our work, an attention has been to evaluate the antibacterial and antifungal activity of four new derivatives pyrazolines prepared in our laboratory to try to develop the relationship analogue Structure-Activity. These compounds showed a potent effect against bacteria like Gram + and Gram-and against three fungi.

The identification of the products obtained was established by the usual spectroscopic methods such as the proton NMR and carbon 13, the infrared (IR), Ultraviolet and physico-chemical properties such as melting points and retention factors.

### Keywords:

Chalcones, Benzaldehyde, aldol condensation, pyrazoline, Spectroscopy.

## Résumé:

Le travail exposé dans cette thèse est essentiellement consacré à la synthèse des dérivés pyrazoliniques possédant des propriétés antibactériennes à partir de la cycloaddition dipolaire-1,3 de l'hydrazine et /ou phényl hydrazine aux cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées dans trois milieux différents : éthanol, acide acétique et acide formique. L'utilisation de l'acide formique conduit à l'obtention de quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques avec de bon rendements. L'alkylation de deux pyrazolines préparées (**184a**) et (**184b**) par le chlorure de benzène a donné les deux dérivés correspondants.

Les composés carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés ont été préparés selon les conditions de la réaction de *Claisen-Schmidt* à partir de la condensation aldolique des dérivés du benzaldéhyde avec différentes cétones énolisables en milieu basique.

Dans notre travail, on s'est intéressé à évaluer l'activité antibactérienne et antifongique des quatre nouveaux dérivés pyrazoliniques préparés dans notre laboratoire, pour essayer de mettre au point la relation analogique Structure-Activité. Ces composés ont montré un effet efficace contre des bactéries de genre Gram+ et Gram- et vis-à-vis trois champignons.

L'identification des produits obtenus a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que, la RMN du proton et carbone 13, l'infrarouge (IR), Ultra-violet et par analyse élémentaire.

## Mots clés:

Chalcones, Benzaldéhyde, Condensation Aldolique, Pyrazoline, Spectroscopie.