



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie  
Département des Sciences de la Matière

## MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière  
Filière : chimie  
Spécialité : Chimie Pharmaceutique  
Réf :

---

Présenté et soutenu par :  
**KIR Kaouthar et TALHAOUI Amira**

Le : 28/06/2022

# Conception et synthèse des molécules hétérocycliques azotés d'intérêt biologique

---

### Jury :

Prof	A. MEGHAZZI	(Prof)	Université Med Khider de Biskra	Président
Dr	A. FETTAH	(M.CB)	Université Med Khider de Biskra	Promotrice
Dr	H. LARAOUI	(M.CB)	Université Med Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2021/2022

# Remerciements

Merci avant tout au DIEU **ALLAH**, le clément, le miséricordieux, le plus puissant..... Au terme de notre travail qui a été réalisé à l'université Med Khider Biskra.

Nous tenons tout d'abord a remercié notre encadreur, **Dr. FETTAH ASMA**. Qui a bien voulu accepter de diriger ce travail avec ses précieux conseils, ses encouragements et qui avait manifesté un intérêt particulier pour le mener à terme.

Nous remercions vivement **Dr. LARAOUI HABIBA** et **Pr. MEGHAZZI AHMED** quiont bien voulu juger ce travail.

Nous tenons à remercier l'ensemble des professeurs de la faculté **SESNV** à tous nos enseignants du département de **science de la matière**, tous nos enseignants de la **chimie pharmaceutique** particulièrement qui nous ont initiés aux valeurs authentique en signe du profond respect.

A nos familles qui ont porté avec nous le poids de nos soucis et nos difficultés. Que nos **parents** et nos **frères et sœurs** trouvent ici l'expression de notre plus profond attachement et notre gratitude infinie.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidé des prés ou de loin à mener ce travail à terme.

A nos **ami(e)s** qui ont tenté de nous porter de l'aide et du soutien. A tous ceux qu'on pas été cité, qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincère gratitude.

# Dédicace :

***Je dédie ce travail :***

***A Mon très cher Parents Tahar et Zohra : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.***

***Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.***

***A mes frères Haroun, Achraf, et Farouk et mes sœurs Samira, Khadidja, Zineb et leurs enfants Ahmed, Adem, Anis, Alaa, Nidhal, Med Islem et maries***

***BaderEddin, Salim, Brahim.***

***Mes très chères amies : les étoiles de ma vie avec qui j'ai passé un très bonmoment Amira, Nadjah.***

***A tous mes professeurs qui m'ont transmis le meilleur de leur savoir. Sans oublier tous mes ami(e)s Merci à tous.***

***Kir Kaoutbar***



# Dédicace

**Je dédie ce modeste travail à :**

**Ma très chère mère Hakima :** affable, honorable, aimable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

**Mon cher père Saïd :** une dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

**Ma très chère sœur et mes frères :** Fatiha, Saleh, Abd Allah, Kamel, Sabti, Abd Asselam.

**Mes très chères amies :** les étoiles de ma vie avec qui j'ai passé un très bon moment :

Kaouthar, Nadjah, Rania et Darine, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, je vous souhaite du succès, de la santé et du bonheur.

Et le médecin DR.RAFAL.N.I pour ses conseils, son aide et son soutien moral.

A tous les professeurs qui m'ont transmis le meilleur de leur savoir.

Et à tous ceux qui m'ont aidé et encouragé par amour et sincérité.

Et à tous mes amis de la promotion de Master chimie pharmaceutique.

*Talhaoui Amira*

## Liste de schéma

### CHAPITRE I

SCHEMA	LE TITRE	PAGE
Schéma I.1	Cyclocondensation de composés 1,3-diélectrophiles avec des hydrazines	13
Schéma I.2	Cyclocondensation de composés $\alpha$ -étones avec des hydrazines	13
Schéma I.3	Cyclocondensation de composés vinyliques avec des hydrazines	14
Schéma I.4	Cyclocondensation de composés diazoalcanes avec des alcynes	15
Schéma I.5	Cycloaddition 1,3-dipolaire par l'utilisation de nitrilimines	15

### Chapitre II

SCHEMA	LE TITRE	PAGE
Schéma II.1	Réaction de synthèse chalcone selon la condensation de Claisen-Schmidt.	26

### Chapitre III

SCHEMA	LE TITRE	PAGE
Schéma III.1	réaction de synthèse de chalcone	41
Schéma III.2	mécanisme réactionnel de synthèse de dibenzalacétophénone	42
Schéma III.3	réaction de synthèse de pyrazole I	44
Schéma III.4	Mécanisme réactionnel de synthèse Pyrazole I	46
Schéma III.5	réaction de synthèse de dibenzylidèneacétone	48
Schéma III.6	mécanisme réactionnel de synthèse de dibenzylidèneacétone	49
Schéma III.7	réaction de synthèse de pyrazole II	51
Schéma III.8	Mécanisme réactionnel de synthèse pyrazole II	52
Schéma III.9	réaction de synthèse de dibenzylidènenecyclohexanone	54
Schéma III.10	Mécanisme réactionnel de synthèse de dibenzylidènenecyclohexanone	55

Schéma III.11	réaction de synthèse de pyrazole III	57
Schéma III.12	Mécanisme réactionnel de synthèse Pyrazole III	59
Schéma III.13	réaction de synthèse de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.	61
Schéma III.14	Mécanisme réactionnel de synthèse (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.	62
Schéma III.15	réaction de synthèse (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one	64
Schéma III.16	Mécanisme réactionnel de synthèse (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one	65

## Liste de figure

### Chapitre I

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure I.1	exemples des quelques hétérocycles	4
Figure I.2	exemples des quelques hétérocycles des noms triviaux	4
Figure I.3	exemples des hétérocycles de plusieurs hétéroatomes	5
Figure I.4	pyrazole	10
Figure I.5	La plante de withaniasomnifera	11
Figure I.6	Pyrazoline	11
Figure I.7	Exemple des pyrazoles bioactifs	12

### Chapitre II

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure II.1	Plan général de partie expérimentale	21
Figure II.2	montage chauffage à reflux	22
Figure II.3	Montage de filtration sous vide	23
Figure II.4	BANC DE KOFLER	24
Figure II.5	Appareil spectroscopie infrarouge	24
Figure II.6	plaque de CCM	25
Figure II.7	étapes de préparation de benzylidèneacétophénone	28
Figure II.8	étapes de préparation de 3,5-diphényl-2-pyrazoline	29
Figure II.9	CCM de produit pyrazole I	30
Figure II.10	étapes de préparation de DBA	31
Figure II.11	étapes de préparation de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	32
Figure II.12	CCM de produit pyrazole II	32
Figure II.13	étapes de préparation dibenzylldènecyclohexanone	33
Figure II.14	CCM de produit pyrazole III	35
Figure II.15	étape de préparation de (aldéhyde salisilique avec acétophénone)	35
Figure II.16	étape de préparation (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	36
Figure II.17	étape de préparation de cyclisation (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	37
Figure II.18	étape préparation de cyclisation (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	37
Figure II.19	liquide de préparation (2E,6E)-2,6-bis[(2-hydroxyphenyl)méthylène]cyclohexan-1-one	38

### Chapitre III

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure III.1	Résultat d'analyse CCM de dibenzalacétophénone	43
Figure III.2	Spectre IR de dibenzalacétophénone	44
Figure III.3	Résultat d'analyse CCM de Pyrazole I	43
Figure III.4	Spectre IR de Pyrazole I	43
Figure III.5	Résultat d'analyse CCM de dibenzylidèneacétone	50
Figure III.6	Spectre IR de dibenzylidèneacétone	50
Figure III.7	Résultat d'analyse CCM de Pyrazole II	53
Figure III.8	Spectre IR de Pyrazole II	53
Figure III.9	Résultat d'analyse CCM de dibenzylidènenecyclohexanone	56
Figure III.10	Spectre IR de dibenzylidènenecyclohexanone	57
Figure III.11	Résultat d'analyse CCM de Pyrazole III	60
Figure III.12	Spectre IR de Pyrazole III	60
Figure III.13	Résultat d'analyse CCM de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	63
Figure III.14	spectre IR de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	64
Figure III.15	Résultat d'analyse CCM de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one	66
Figure III.16	spectre IR de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one	67

## Liste de tableau

### Chapitre I

<b>TABLEAU</b>	<b>LE TITRE</b>	<b>PAGE</b>
Tableau I.1	préfixe des hétéroatomes	2
Tableau I.2	suffixes par grandeur de cycles et degré de saturation	3
Tableau I.3	Préfixe qui désigne l'hétérocycle secondaire	7
Tableau I.4	propriété de pyrazole	11

### CHAPITRE III

<b>TABLEAU</b>	<b>LE TITRE</b>	<b>PAGE</b>
Tableau III.1	quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse de chalcone	41
Tableau III.2	interprétation du spectre IR de dibenzalacétophénone	44
Tableau III.3	quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse Pyrazole I	45
Tableau III.4	interprétation du spectre IR de pyrazole I	48
Tableau III.5	quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse DBA	48
Tableau III.6	interprétation du spectre IR de dibenzylidèneacétone	51
Tableau III.7	quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse Pyrazole II	51
Tableau III.8	interprétation du spectre IR de pyrazole II	54
Tableau III.9	quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse dibenzylidènenecyclohexanone	54
Tableau III.10	interprétation du spectre IR de dibenzylidènenecyclohexanone	57
Tableau III.11	quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse Pyrazole III	58
Tableau III.12	interprétation du spectre IR de pyrazole III	61
Tableau III.13	quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse	61
Tableau III.14	interprétation du spectre IR de produit noir	64
Tableau III.15	quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse	64
Tableau III.16	interprétation du spectre IR d'acétophénone avec aldéhyde salisilique	67

## Liste des Abréviations et Symboles

A			
ADN	acide désoxyribonucléique	LUMO	lowest unoccupied molecularorbital
C		M	
CCM	chromatographie sur couche mince	ml	Millilitre
Cm <sup>-1</sup>	centimètres <sup>-1</sup>	mol	mole
°C	degré Celsius	mg	Milligramme
D		min	minute
DBA	dibenzalacétone	N	
D sub	distance parcourue la substance	NaOH	Hydroxyde de sodium
D sol	distance parcourue le solvant	O	
E		-OH	hydroxyde
EtOH	Ethanol	P	
G		Pf	Point de fusion
g.mol <sup>-1</sup>	gramme /mole	%	pourcentage
H		PH	Potentiel hydrogène
H <sub>2</sub> O	Eau	R	
h	heure	R <sub>f</sub>	Rapport frontal
HCl	Acide chlorhydrique	T	
I		T <sub>f</sub>	température de fusion
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	U	
IRTF	Infrarouge par Transformation de Fourier	U.V	ultraviolet
IR	Spectrométrie infrarouge	µm	micromètre
K			
KBr	bromure de potassium		
KOH	Hydroxyde de potassium		

# SOMMAIR

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schémas

Liste des abréviations et symboles

## Chapitre I : Hétérocycle et Pyrazole

Introduction générale.....	1
Introduction .....	2
I.1.1. Définition.....	2
I.1.2. Classification.....	2
I.1.3. Nomenclature .....	3
I.1.3.1. nomenclature de Widman-Hantzsch .....	3
I.1.3.2. nomenclature trivial (consacrée à l'usage) .....	4
I.1.3.1.a. Hétérocycles monocycliques .....	5
I.1.3.2.b. Hétérocycle bi-cycliques .....	6
I.1.4. Les hétérocycles à usage thérapeutique .....	9
I.1.4.1. Cycle a trois chaîons .....	9
I.1.4.2. Cycle a cinq chaîons .....	9
I.1.4.3. Cycle a sept chaîons .....	9
I.2. PYRAZOLE .....	10
Introduction .....	10
I.2.1. Définition .....	10
I.2.2. Propriété .....	10
I.2.3. Dérivés pyrazolyque .....	10
I.2.4. Pyrazoline.....	11
I.2.5. Méthode de synthèse des pyrazoles.....	11
I.2.6. Propriétés pharmacologiques des dérivés pyrazole.....	16
I.2.6.1. Effet antalgique .....	16

I.2.6.2.Effet anti-inflammatoire.....	16
I.2.6.3.Effets digestifs.....	16
I.2.6.4.Effets rénaux .....	16
I.2.6.5.Effets immuno-allergiques.....	16
I.2.6.6.Effets broncho-pulmonaires.....	17

Reference

## Chapitre II : Technique Expérimentale

Introduction .....	21
II.1.Techniques expérimentales .....	22
II.1.1.Chauffage à reflux .....	22
II.1.2.Filtration .....	22
II.2.Méthode d'indentification .....	23
II.2.1.Point de fusion.....	23
II.2.2.Spectroscopie infrarouge (IRTF).....	24
II.3.Méthode de purification .....	24
II.3.1.Chromatographie sur couche mince (CCM).....	24
II.4.Condensation de Claisen-Schmidt.....	25
II.5.Première expérience .....	27
II.5.1.Préparation de benzylidèneacétophénone.....	27
II.5.2.Caractérisation physique.....	28
II.5.3.préparation de 3,5-diphényl-2-pyrazoline .....	29
II.5.4.Caractérisation physique.....	29
II.6.Deuxième expérience .....	30
II.6.1.Préparation de dibenzalacétone .....	30
II.6.2.Caractérisation physique.....	31
II.6.3.préparation de 1,5-diphényl-3-stérile-2-pyrazoline.....	31
II.6.4.Caractérisation physique.....	32
II.7.Troisième expérience .....	33
II.7.1.Préparation de dibenzylidène-cyclohexanone .....	34
II.7.2.Caractérisation physique.....	34

II.7.3. Préparation de benzylidène-2-(4-nitrophényl)-3-phényl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole .....	34
II.7.4. Caractérisation physique .....	34
II.8. Quatrième expérience.....	35
II.8.1Préparation de (2E)-3-(2-hydroxyphényl)-1-phenylprop-2-en-1-one.....	35
II.9. Cinquième expérience.....	36
II.9.1. Préparation de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphényl)penta-1,4-dien-3-one .....	36
II.9.2. Caractérisation physique .....	36
II.9.3.Préparation de cyclisation (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphényl)penta-1,4-dien-3-one.....	37
II.10. Sixième expérience .....	38
II.10.1. Préparation de (2E,6E)-2,6-bis[(2-hydroxyphényl)méthylène]cyclohexan-1-one.....	38
II.11. Caractérisation organoleptique .....	38

#### Reference

### Chapitre III : Discussion des résultats

Introduction .....	42
III.1.Synthèse de pyrazoline .....	42
III.1.1.Première expérience : synthèse de chalcone ou dibenzalacétophénone.....	42
III.1.2. Première expérience : synthèse de 3,5-diphényl-2-pyrazoline .....	45
III.1.3.Deuxième expérience : synthèse de DBA ou dibenzylidèneacétone.....	48
III.1.4.Deuxième expérience : synthèse de 1,5-diphényl-3-stérile-2-pyrazoline.....	52
III.1.5.Troisième expérience : synthèse de dibenzylidènenecyclohexanone.....	55
III.1.6.Troisième expérience : synthèse de benzylidène-2-(4-nitrophényl)-3-phényl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole .....	58
III.1.7.Quatrième expérience : synthèse de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphényl)penta-1,4-dien-3-one.....	62
III.1.8.Cinquième expérience : synthèse (2E)-3-(2-hydroxyphényl)-1-phenylprop-2-en-1-one.....	65
III.2.Quelques médicaments contiennent la pyrazoline .....	68

Conclusion générale

Résumé

Annexe

## Introduction générale

La chimie organique compte plus de trois millions de composés organiques repartis entre un nombre restreint de fonctions (environ une vingtaine de fonctions). Tout chimiste œuvre à découvrir une nouvelle molécule pouvant présenter une activité biologique intéressante et ce par hybridation de deux fonctions ou plus comme il attendu de ce modeste travail. [1]

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycles. Ces derniers sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

La chimie des hétérocycles est un élément central de la chimie organique et de la biochimie, elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt remarquable des composés hétérocycliques. [2]

Les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de par leurs divers modes de synthèse et pour leurs propriétés remarquables, notamment comme composés bioactifs ou comme inhibiteurs de la corrosion. Ils sont aussi utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et les maladies cancéreuses, ces deux maladies constituent chez l'homme la première cause de mortalité, touchant chaque année de plus en plus de victimes. [3]

Les pyrazoles et les pyrazolines présentent des composés hétérocycliques aromatiques pentagonaux, avec deux azotes voisins dans le cycle et trois carbones. Les deux atomes d'azote possèdent des propriétés différentes. Présentent d'intéressantes propriétés fongicides, herbicides et insecticides. Des activités anti-inflammatoires, antivirales et antibactériennes ont été également évaluées. [4]

Les travaux actuels pour la synthèse des molécules hétérocycliques vont éventuellement conduire vers des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique, par la mise en œuvre de réactifs simples et très peu coûteux et des procédures expérimentales convenables.

C'est dans ce sens de la recherche que l'on peut situer notre travail à savoir, la conception et synthèse des molécules hétérocycliques azotés réputés par leurs intérêts biologiques.

Cette étude nous à permet de mettre en évidence la synthèse des hétérocycles de type pyrazole via une cyclocondensation des  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés et chalcones.

Le travail présenté dans ce mémoire outre l'introduction et la conclusion générale, se divise en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous rapportons une mise au point bibliographique sur les hétérocycles azotés, les pyrazole et les différentes méthodes d'accès au motif pyrazolique, on cite quelques applications thérapeutiques.
- Le deuxième chapitre inclut la partie expérimentale, on décrira tous les protocoles expérimentaux utilisés pour préparer et caractériser les composés concernés.
- Le troisième chapitre englobe la discussion des résultats obtenus, nous exploitions leur interprétation par ; l'étude des mécanismes réactionnels impliqués, l'analyse par IRTF, le contrôle par CCM ainsi que les P<sub>fus</sub>.

# Chapitre I

## Hétérocycle et pyrazole

## Introduction :

La chimie des hétérocycles est un élément central de chimie organique et de la biochimie, elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel de composés hétérocycliques.

D'un point de vue chimique, ces composés reposent sur un ensemble de structures cycliques contenant au moins un hétéroatome (le plus souvent c'est l'azote, l'oxygène, le soufre), ont comportés un système conjugué ou aromatique qui est l'origine de leur stabilité.

De notre part, notre travail s'intéresse sur les hétérocycles azotés qui contiennent l'azote comme un hétéroatome.

## I.1.Hétérocycle :

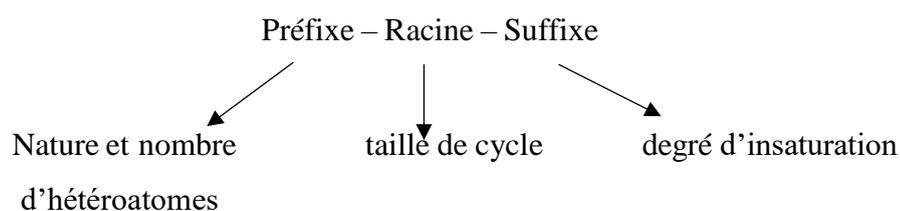
### I.1.1.Définition :

Un hétérocycle est un cycle contenant au moins un atome hors l'atome de carbone. «Hétéro» veut dire différent : **soufre**, **oxygène**, **azote** sont les atomes les plus rencontrés dans un hétérocycle. Les hétérocycles peuvent être aromatiques ou non aromatiques. Les hétérocycles aromatiques sont le plus souvent appelés hétéroaryles.

### I.1.2.Classification :

Les composés hétérocycliques sont classés selon :

- La nature de l'hétéroatome (azote, oxygène, soufre...).
- La taille de l'hétérocycle.
- Le degré de l'insaturation : qui permet de différencier entre un hétérocycle insaturé et un hétérocycle saturé ou partiellement saturé.



- La nature de l'hétéroatome (azote, oxygène, soufre...) : est indiquée par un préfixe.

Hétéro éléments	Préfixes
Oxygène (O)	Oxa
Soufre (S)	Thia
Sélénium (Se)	Selena
Azote (N)	Aza
Phosphore (P)	Phospha
Arsenic (As)	Arsa

**Tableau I.1** : préfixe des hétéroatomes.

- La taille de l'hétérocycle : le nombre des chaînons (nombre de maillons ou nombre de cotés) est indiquée par un radical.
- Le degré d'insaturation : est indiqué par un suffixe qui varie avec la taille de l'hétérocycle et la nature d'hétéroatome.

### I.1.3.Nomenclature :

#### I.1.3.1.Nomenclature de Widman-Hantzsch :

Nombre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		Non azote	Contenant un ou plusieurs N
3	irène, irine (avec 1N)	irane	iridine
4	ete	etane	etidine
5	ole	olane	olidine
6 (série A)	ine		
6 (série B)	ine		ane
6 (série C)	inine		inane
7	epine		inane
8	ocine		epane
9	onine		ocane
10	ecine		onane
			ecane

Série A : O, S, Se, Te, Bi, Hg.  
 Série B : N, Si, Ge, Sn, Ph.  
 Série C : B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb.

**Tableau I.2** : suffixes par grandeur de cycles et degré de saturation

## Exemples :

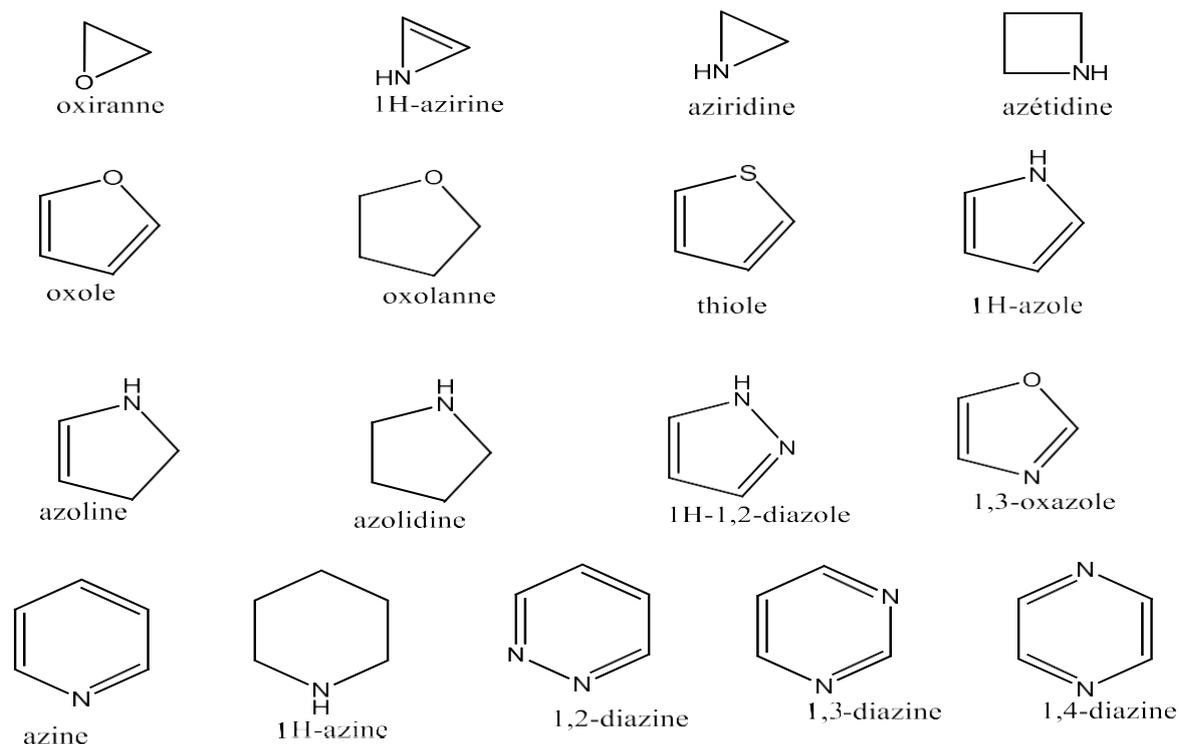


Figure I.1 : exemples des quelques hétérocycles.

## I.1.3.2. Nomenclature trivial (consacrée à l'usage) :

Est utilisé pour les hétérocycles les plus courants : thiophène, pyrrole, furane, ... etc.

Des conventions internationales définies par la commission de l'UPAC.

## Exemples :

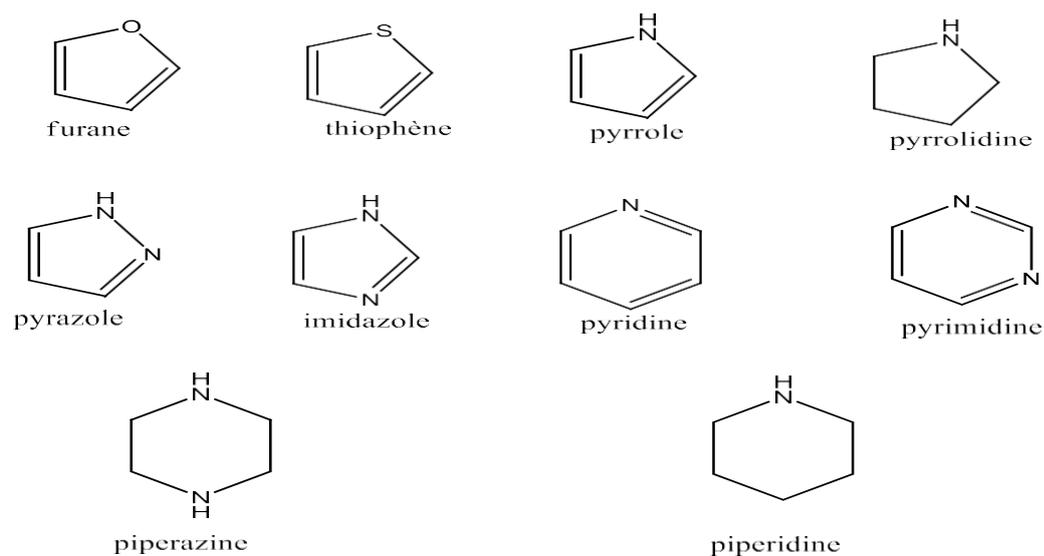
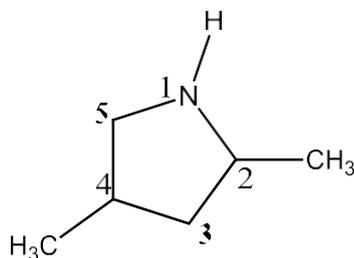


Figure I.2 : exemples des quelques hétérocycles des noms triviaux.

## I.1.3.2.a. Hétérocycles monocycliques :

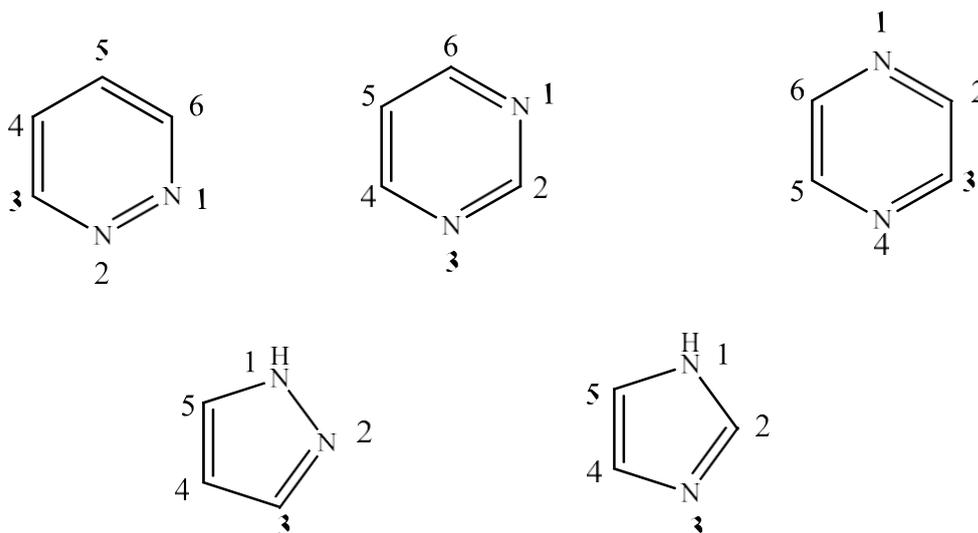
- Numérotation :

Un seul hétéroatome



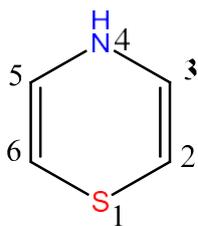
Plusieurs hétéroatomes

- De même nature : règle des plus petits indices pour les hétéroatomes, puis pour les substituants

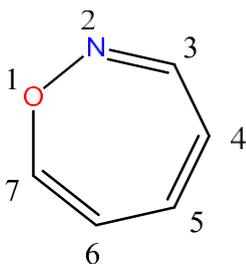


**Figure I.3 :** exemples des hétérocycles de plusieurs hétéroatomes.

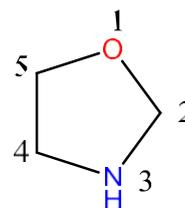
- De nature différente : dans le cas de plusieurs hétéroatomes différents, on nomme l'oxygène avant le soufre lui-même avant l'azote. (**oxa** puis **thia** puis **aza**)  
 $O > S > -N > =N$



1,4-thiazine

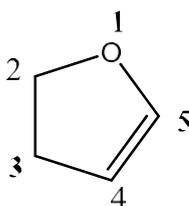
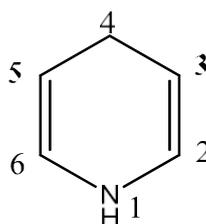


1,2-oxazépine



1,3-oxazolidine

- Partiellement insaturé : à partir du nom de l'insaturé au maximum + (hydro).

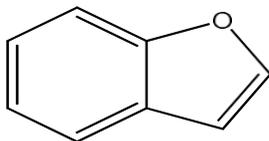
2,3-dihydroxole  
2,3-dihydrofurane

1,4-dihydropyridine

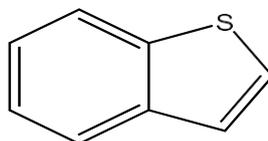
### I.1.3.2.b.Hétérocycle bi-cycliques :

- Hétérocycle fixé à un benzène :**

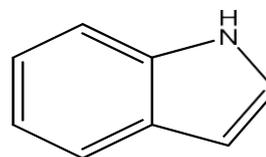
Le benzène est pris comme substituant, désigné par le préfixe **benzo-**



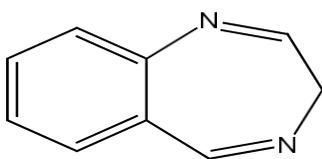
benzofurane



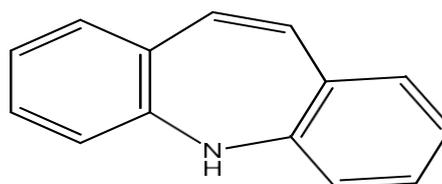
benzothiophène



benzopyrrole



Benzodiazépine



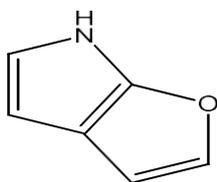
Dibenzazépine

- Hétérocycle fixé à un autre hétérocycle :**

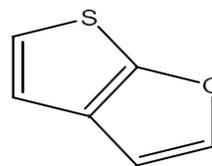
Si les deux hétérocycles fixés comportent chacun un hétéroatome. L'hétérocycle fondamental sera choisi en tenant compte de la prioritaire de l'**azote** sur l'**oxygène** lui-même étant prioritaire le **soufre**.

Hétérocycle	Préfixe	Hétérocycle	Préfixe
Pyrrole	Pyrrolo	Azole	Azolo
Furane	Furo	Oxole	Oxolo
Thiophène	Thiéno	Thiole	Thiolo
Imidazole	Imidazolo	Diazole	Diazolo
Pyridine	Pyrido	Azine	Azino

**Tableau I.3** : Préfixe qui désigne l'hétérocycle secondaire.

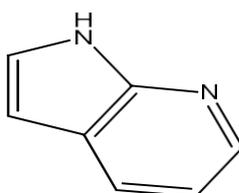


**Furo**pyrrole



**thiéno**furane

Si les deux hétérocycles contiennent le même hétéroatome, on prend le plus grand hétérocycle comme prioritaire.

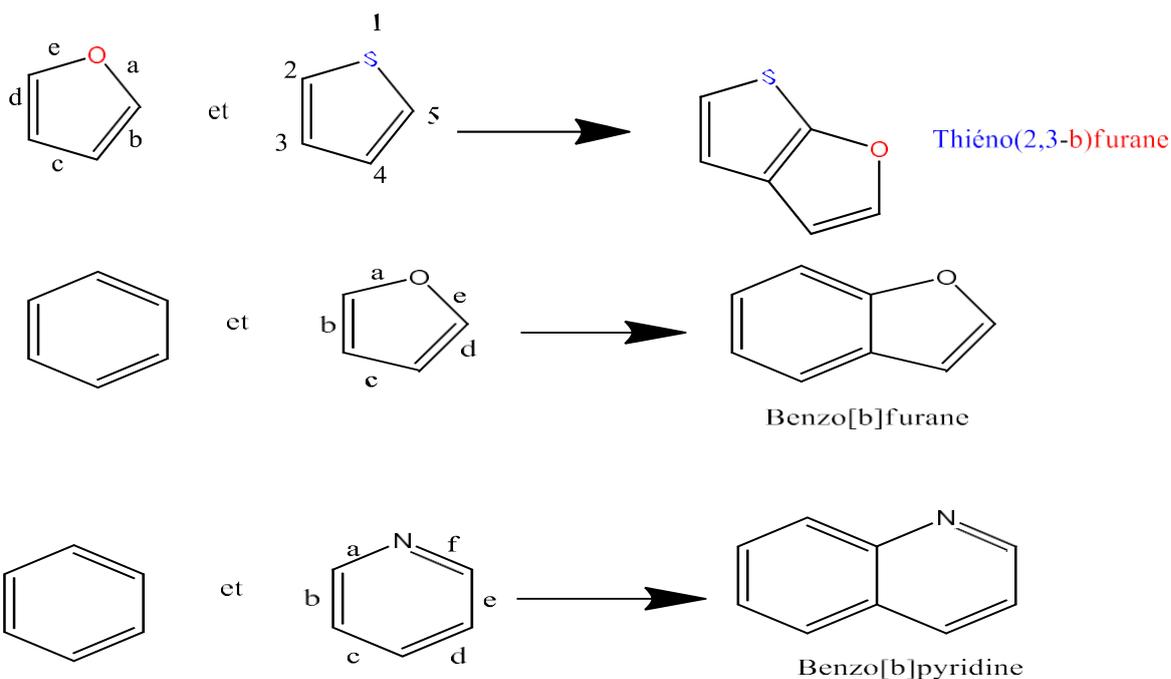


**pyrrolo**pyridine

**Remarque :**

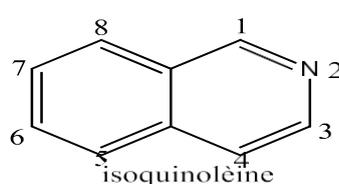
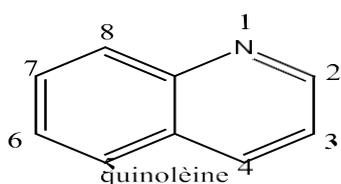
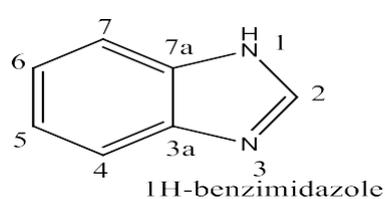
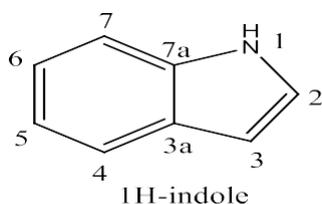
Pour les systèmes possédant plus de deux hétéroatomes, on prend comme base le cycle contenant le plus grand nombre d'hétéroatome (a) ou la plus grande variété d'atomes (b) ou l'atome prioritaire

- **Mode de jonction des hétérocycles :**
  - Jonction de deux hétérocycles
    - ✓ les côtés de l'hétérocycle prioritaire seront repérés par des lettres (a, b, c, d...) suivant la progression de la numérotation normale de cet HC pris isolément.
    - ✓ Les côtés de l'hétérocycle substituant seront repérés par **deux chiffres** correspondant à la numérotation normale de cet hétérocycle pris isolément.



- **Numérotation :**

- **Règle 1 :** position 1 pour un atome adjacent à un atome de jonction appartenant à un des deux cycles <externe.
- **Règle 2 :** on poursuit la numérotation en s'éloignant de l'atome de jonction les carbone de jonction n'ont pas de numéro propre (N° précédent +a).
- **Règle 3 :** attribuer le plus petit indice possible aux hétéroatomes (ou somme la plus petite).
- **Règle 4 :** si plusieurs chemins demeurent possible, attribuer le plus petit indice aux hétéroatomes prioritaire : O > S > -NH > =N.

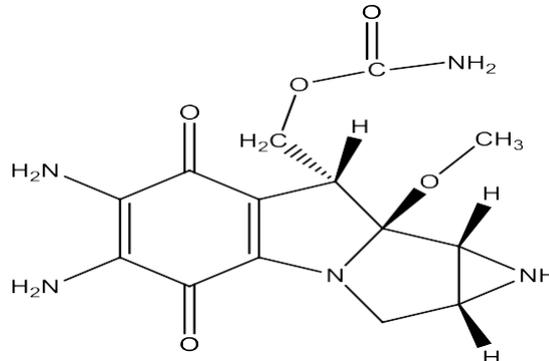


### I.1.4. Les hétérocycles à usage thérapeutique :

#### I.1.4.1. Cycle a trois chaînons :

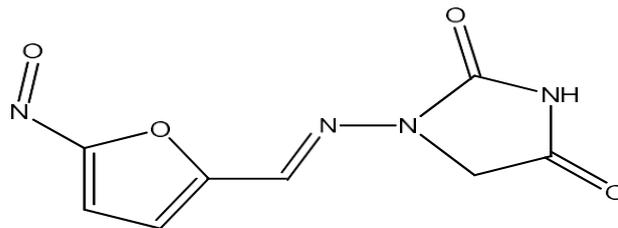
- Aziridine : les dérivés des aziridines sont d'excellents agents alkylants d'ADN.

Exemple : Mitomycine C

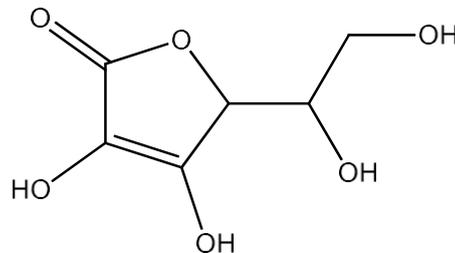


#### I.1.4.2. Cycle a cinq chaînons :

- Furadantine : antibactérien, utilisé contre les infections urinaires.

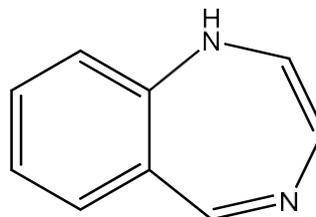


- Acide ascorbique ou vitamine C :



#### I.1.4.3. Cycle a sept chaînons :

- Les plus intéressent sont actuellement les dérivés de la benzodiazépine.



1H-1,4-benzodiazépine

Les benzodiazépines étant anxiolytique, hypnotiques, anticonvulsivants.

## I.2.PYRAZOLE

### Introduction

Pyrazole réfère à la classe des composés organiques à cycle aromatique simple, caractérisés par une structure d'un cycle à 5-membre dont trois atomes de carbone et deux atomes d'azote dans des positions adjacentes. Vue leur composition et ayant des effets pharmacologique sur l'être humain, ils sont classés comme des alcaloïdes, même qu'ils sont rares dans la nature. En 1959, le premier pyrrazole, 1-pyrazolyl-alanine, a été isolé à partir des grains du watermelons. [5]

#### I.2.1.Définition :

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 est comme suite [6] :

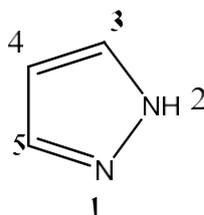


Figure I.4 : pyrazole

#### I.2.2.Propriété :

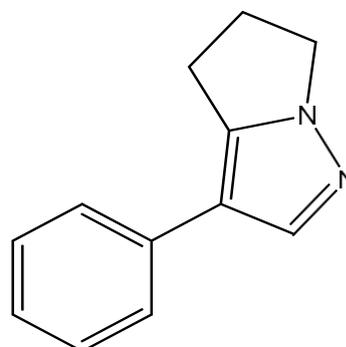
La formule chimique	$C_3H_4N_2$
La structure chimique	
Formule moléculaire brute	$C_3H_4N_2$
Nom IUPAC	1H-pyrazole
Autre nom	1,2-diazole
Masse molaire	68,0779 g.mol <sup>-1</sup>
T d'ébullition	186_188 °C
T de fusion	67_70 °C
Solubilité	moins soluble dans les solvants organiques

Tableau I.4 : propriété de pyrazole.

#### I.2.3.Dérivés pyrazolyque :

Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs (**figure 2**) [7]. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le trouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides [8]. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En

effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante withaniasomnifera utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésique antidépresseurs). [9]



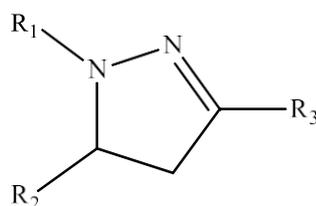
Withasomnine

**Figure I.5 :** La plante de withaniasomnifera.

#### I.2.4. Pyrazoline :

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques azotés. A cause de leur bioactivités. Les 2-pyrazolines paraissent être fréquemment les plus connues dans ce groupe de composés. En conséquence, plusieurs méthodes ont été utilisées pour leur synthèse.

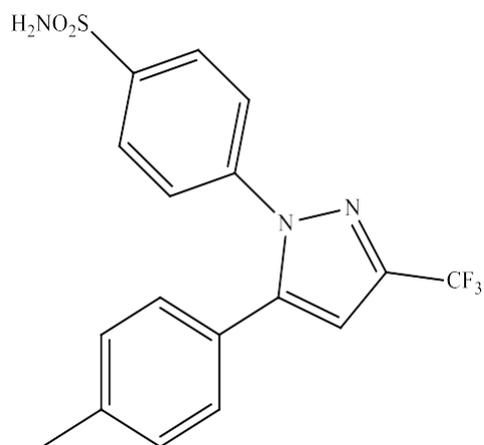
Une procédure particulièrement connue est basée sur la réaction des cétones insaturées avec les hydrazines pour offrir les 2-pyrazolines [4] :



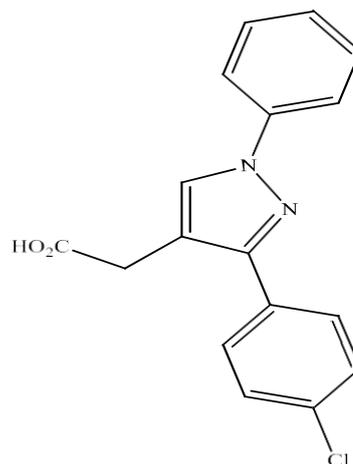
**Figure I.6 :** Pyrazoline.

#### I.2.5. Méthode de synthèse des pyrazoles :

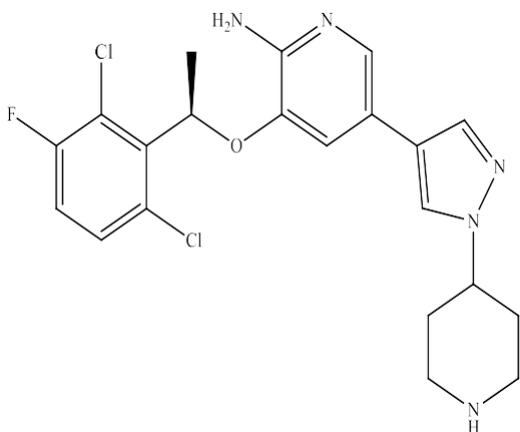
Les pyrazoles sont des composés qui, malgré le fait qu'ils ne soient pas souvent présents dans des molécules naturelles, ont un fort intérêt en industrie pharmaceutique et agrochimique. En effet, ils sont trouvés dans plusieurs molécules avec différentes activités biologiques, par exemple le **Célécoxib** ou le **Lonazolac**, deux anti-inflammatoires, le **Crizotinib**, un anticancéreux ou le Friponil, un antiparasitaire [11] [12].



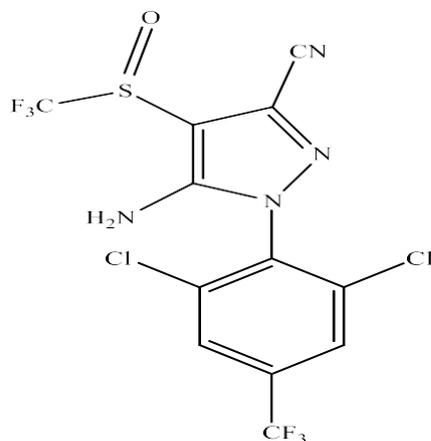
Célécoxib



Lonazolac



Crizotinib

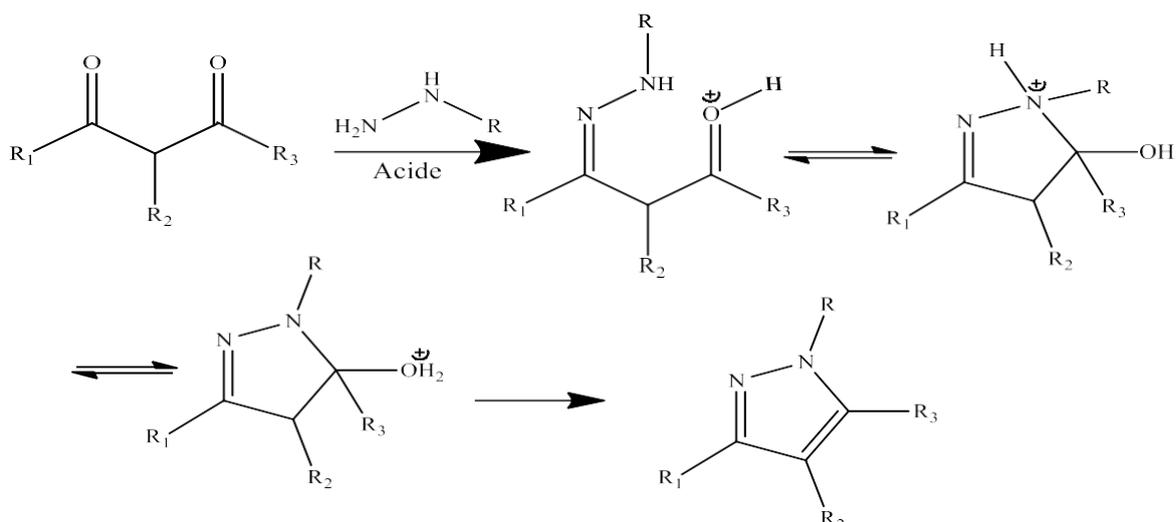


Friponil

**Figure I.7** : Exemple des pyrazoles bioactifs.

Pour cette raison, la synthèse des pyrazoles est devenue un but important. Il existe donc plusieurs méthodes, qui vont être présentées dans cette section [13].

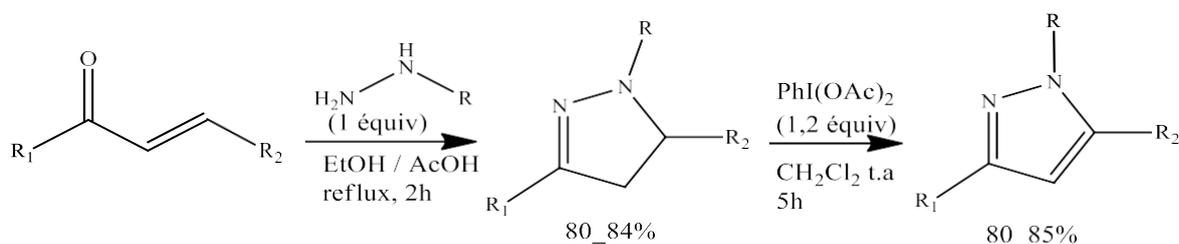
La première catégorie de réactions consiste en la cyclocondensation de composés **1,3-diélectrophiles** avec des **hydrazines**. Le principal inconvénient de ces méthodes est le nombre peu important d'hydrazines commerciales, obligeant la synthèse au préalable de ces dernières. La méthode classique pour la fabrication de pyrazoles consiste en la double condensation de **1,3-dicétones** avec des **hydrazines** pour former l'**hydrazone**, puis il y aura une attaque nucléophile de l'autre azote pour fermer le cycle, le tout finissant par une déshydratation. (**Schéma I.1**)



**Schéma I.1** : Cyclocondensation de composés 1,3-diélectrophiles avec des hydrazines.

Cette méthode est très efficace, mais présente le désavantage de mener possiblement à deux régioisomères lorsque la 1,3-dicétone n'est pas symétrique. Plusieurs méthodes permettant de s'affranchir de ce problème ont été développées. Ainsi, il a été remarqué que l'utilisation de milieu neutre ou basique [14], ou encore de solvants aprotiques avec un fort moment dipolaire, avec un milieu acide [15], pouvait procurer une très bonne régiosélectivité.

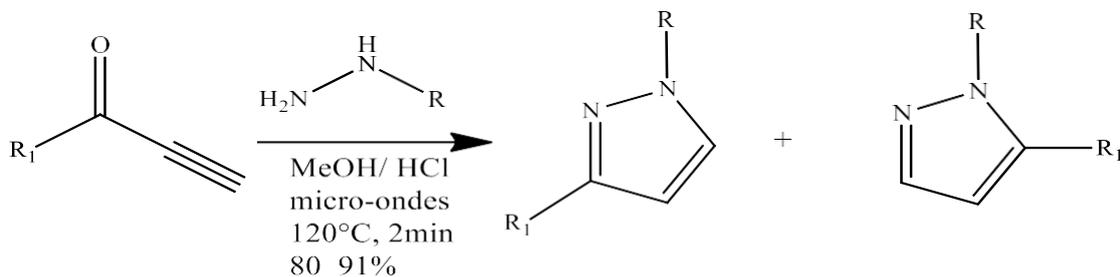
Une alternative aux 1,3-dicétones est l'utilisation de  **$\alpha$ -énones** comme partenaires avec les hydrazines. Ainsi, dans un premier temps, une réaction de cyclocondensation va avoir lieu, donnant non pas le pyrazole, mais une **pyrazoline**. Celle-ci va devoir être oxydée afin de fournir le **pyrazole correspondant**, en utilisant par exemple des complexes de cuivre [16], de zinc [17] ou de palladium [18], de l'iode hypervalent (**schéma I.2**) [19] ou encore du diiode [20]. Par l'utilisation de ces énonnes, la régiosélectivité est bien contrôlée.



**Schéma I.2** : Cyclocondensation de composés  $\alpha$ -énones avec des hydrazines.

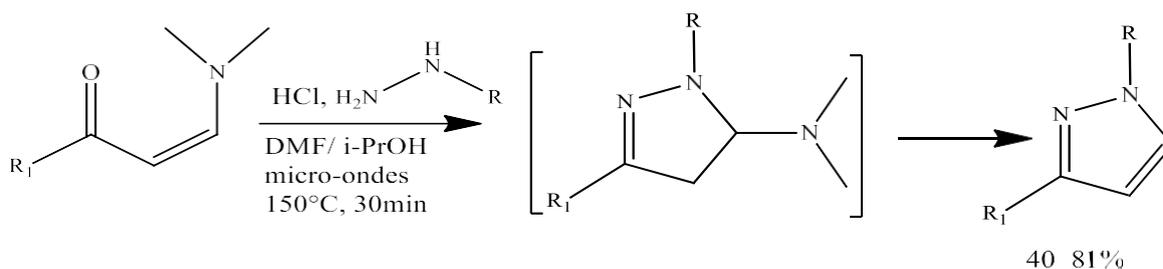
Pour préparer ce genre d'hétérocycles, les  **$\alpha$ -ynones** peuvent aussi être utilisées. Ici, la cyclocondensation effectuée mène directement au pyrazole (équation ci-dessous). Cependant, des régioisomères peuvent être obtenus. Des études ont été faites permettant de rationaliser la régiosélectivité [21]. Les conclusions laissent penser que l'addition 1,4

initiale va se faire avec l'azote le plus nucléophile de l'hydrazine, variant selon les substituants sur l'azote.



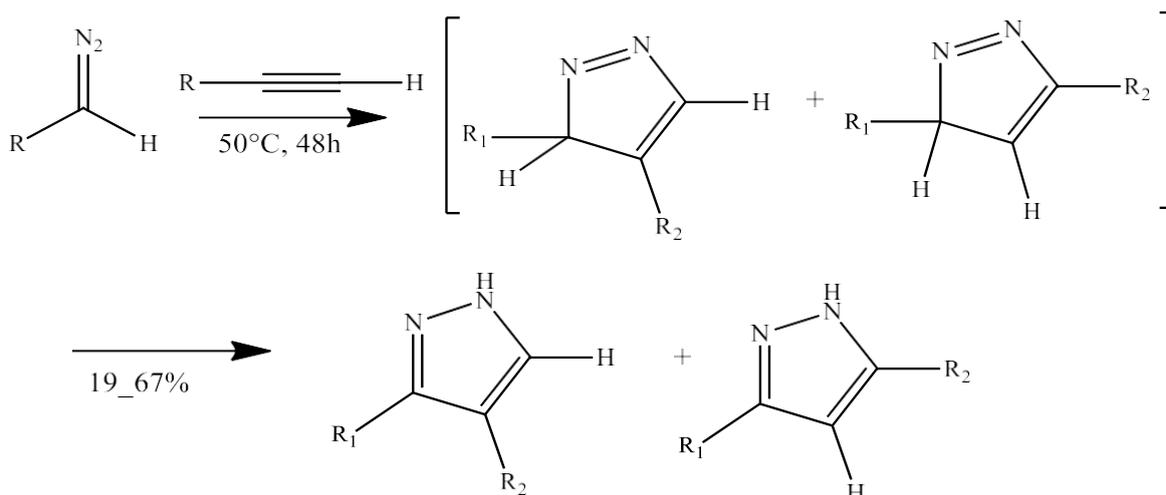
### Equation

Enfin, les cyclocondensation peuvent s'effectuer avec des cétones **vinyliques** ayant un groupement partant. Dans un premier temps, il va y avoir formation de la **pyrazoline**, qui va ensuite pouvoir donner le pyrazole correspondant par départ du groupement partant (**schéma I.3**) [22]. Ce groupement peut être un alcool, [23], [24] une amine, [25] etc. Le composé obtenu n'aura en général qu'un seul régioisomère.



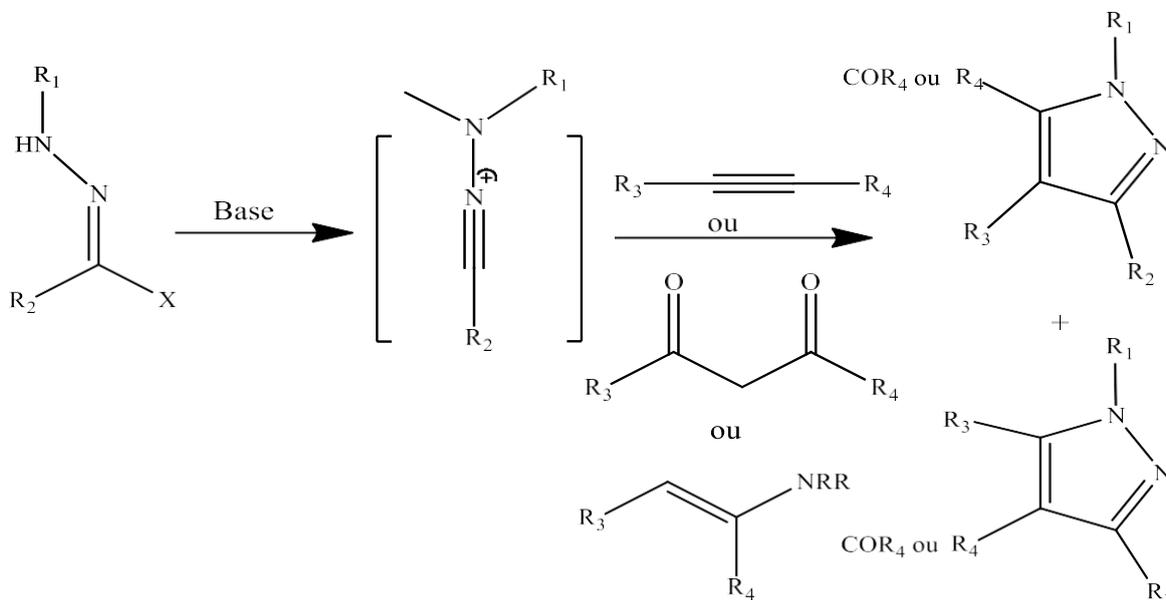
**Schéma I.3 :** Cyclocondensation de composés vinyliques avec des hydrazines.

En plus des cyclocondensations, les pyrazoles peuvent aussi être obtenus par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Le premier dipôle présenté, permettant la formation de pyrazoles, est la famille **des diazoalcanes**. En effet, de par leur structure, ils peuvent réagir avec **des alcynes** pour donner par la suite des pyrazoles, sous forme de **mélange de régioisomères**. Le composé obtenu va par contre être un pyrazole non substitué sur l'azote (**schéma I.4**) [26]. Cette réaction, connue depuis longtemps [27], a été longuement développée. Des diazoalcanes plus stables, tels que ceux de type diazocarbonylés, ont été synthétisés afin de parfaire les conditions de réactions. Ainsi, certaines d'entre elles permettent la synthèse de pyrazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un composé diazocarbonylé et un alcyne dans l'eau, catalysée avec un complexe d'indium, qui abaisse l'énergie de la LUMO du dipolarophile [28].



**Schéma I.4 :** Cyclocondensation de composés diazoalcanes avec des alcynes.

La dernière méthode de préparation de pyrazole par cycloaddition 1,3-dipolaire est par l'utilisation de **nitrilimines** (schéma I.5). Celles-ci sont en général obtenues par la déshydrohalogénéation d'**halohydrazone** *in situ*, par l'action d'une base [29]. La nitrilimine obtenue va pouvoir réagir avec **un alcyne** [30], une **1,3-dicétone** [29] ou **une énamine** [31]. Plusieurs régioisomères peuvent être obtenus ici aussi, mais l'ajout d'acides de Lewis semble permettre le contrôle de la régiosélectivité par chélation [32]. Enfin, la réaction peut s'effectuer sur support solide [33].



**Schéma I.5 :** Cycloaddition 1,3-dipolaire par l'utilisation de nitrilimines.

Ainsi, malgré la grande diversité des réactions pour synthétiser les pyrazoles, la réaction entre une hydrazine et une dicétone-1,3 est la plus simple pour obtenir ce type de composés. Cependant, cette réaction est limitée par la disponibilité commerciale des hydrazines de

départ. Avec notre méthodologie, nous pouvons parvenir à synthétiser ces dernières très rapidement et sans les désavantages des méthodes classiques. Aussi, nous pouvons effectuer un transfert direct d'hydrazine, rendant les réactions de formation des pyrazoles très simples.

### **I.2.6. Propriétés pharmacologiques des dérivés pyrazole [1] :**

#### **I.2.6.1. Effet antalgique :**

Les dérivés du pyrazole sont des bons antalgiques calmant les douleurs d'intensité modérée, surtout si celles-ci sont d'origine inflammatoire, leur action sur les algies profondes est modeste [34].

#### **I.2.6.2. Effet anti-inflammatoire :**

Les dérivés du pyrazole 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 [35]. Les dérivés du pyrazole 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 [35].

#### **I.2.6.3. Effets digestifs :**

Les effets digestifs des dérivés du pyrazole 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 pyrazole est cible de leur puissance anti-inflammatoire [36].

#### **I.2.6.4. Effets rénaux :**

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les dérivés du pyrazole sont bien tolérés. En revanche, chez ceux qui ont une fonction rénale précaire ou déjà altérée, les dérivés du pyrazole 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 [36].

#### **I.2.6.5. Effets immuno-allergiques :**

Les dérivés du pyrazole peuvent provoquer à l'origine de manifestations immunoallergiques, principalement cutanées, de gravité variable [37]. En particulier, la phénylbutazone et l'oxyphénylbutazone sont des anti-inflammatoires très efficaces, en particulier dans la spondylarthrie ankylosante. Leur demi-vie est longue, soit trois jours 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-vitamines K et plus particulièrement ceux de la warfarine par compétition pour la fixation sur l'albumine plasmatique et ralentissement du catabolisme de l'anticoagulant [38].

#### **I.2.6.6.Effets broncho-pulmonaires :**

Les dérivés du pyrazole 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-allergiques et serait en relation avec l'inhibition des cyclooxygénases ; qui entraînait secondairement une augmentation des métabolites de la voie de la lipooxygénase [39].

## Reference

- [1] Djemmal Nadia, synthèse et caractérisation d'une série de cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées issues de la condensation de 1 et 2- acétonaphtone et des dérivés de benzaldéhyde. Essai de cyclisation, Larbi Ben M'hidi Oum el Bouaghi, Chymistry, 2012-2013.
- [2] Melle. KEBAILI Asmaa, Mme. KECHAD Fadia, Préparation des nouveaux hétérocycles à six chaînons, mémoire de master en chimie macromoléculaire, Belhadj Bouchaïb d'Aïn-Temouchent, 2019, 2020.
- [3] Sarah ATTAR, Synthèse et réactivité des 2-Pyridones, mémoire de master en chimie Catalyse et chimie verte en chimie, Aboubekr BELKAID Tlemcen ; 2012, 2013.
- [4] Sid Assia, Synthèse, Structure de quelques dérivés pyrazoliniques et étude de leur activité biologique, Thèse de doctorat en Chimie Organique, Oum el Bouaghi, 2011, 2012.
- [5] Eicher T, Hauptmann, S, (2003), Edition II<sup>nd</sup>, 'The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications', Wiley-VCH, ISBN 3527307206.
- [6] J. Renaul, Chimie Organique séries Cyclique et Hétérocyclique, 2<sup>ème</sup> édition revue et corrigée, Société d'édition d'enseignement supérieur 5, © C. DUSEDE. Paris, (1970).
- [7] (a) N. T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, J. Med. Chem., 2001, 44, 3622. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. J. Med. Chem., 2006, 49, 3332.
- [8] C. Lamberth, Heterocycles, 2007, 71, 1467.
- [9] H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, Tetrahedron, 1966, 22, 2895.
- [10] McDonald, E.; Jones, K.; Brough, P. A.; Drysdale, M. J.; Workman, P. Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 1193.
- [11] Elguero, J. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 5.
- [12] Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. Chem. Rev. 2011, 111, 6984.
- [13] Singh, S. K.; Srinivasa Reddy, M.; Shivaramakrishna, S.; Kavitha, D.; Vasudev, R.; Babu, J. M.; Sivalakshmi Devi, A.; Rao, Y. K. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7679.
- [14] Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Webster, R. A.; Reamer, R. A.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J. Synlett 2006, 3267.
- [15] Mallouk, S.; Bougrin, K.; Doua, H.; Benhida, R.; Soufiaoui, M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4143.

- [16] Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *Org. Lett.* 2008, 10, 2377.
- [17] Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3955.
- [18] Prakash, O.; Kumar, A.; Kinger, M.; Singh, S. P. *Indian J. Chem.* 2006, 45B, 456.
- [19] Ponnala, S.; Prasad Sahu, D. *Synth. Commun.* 2006, 36, 2189.
- [20] Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* 2004, 2004, 43.
- [21] Pellegrino, G.; Leonetti, F.; Carotti, A.; Nicolotti, O.; Pisani, L.; Stefanachi, A.; Catto, M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1702.
- [22] Pinto, Diana C. G. A.; Silva, Artur M. S.; Cavaleiro, José A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2003, 747.
- [23] Lévai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekó, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2006, 2825.
- [24] Molteni, V.; Hamilton, M. M.; Mao, L.; Crane, C. M.; Termin, A. P.; Wilson, D. M. *Synthesis* 2002, 1669.
- [25] Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5381.
- [26] v. Pechmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1898, 31, 2950.
- [27] Jiang, N.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* 2004, 394.
- [28] Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M. *Tetrahedron* 1973, 29, 121.
- [29] Clovis, J. S.; Fliege, W.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* 1983, 116, 3062.
- [30] Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7943.
- [31] Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Gentili, D.; Locatelli, E.; Ricci, A. *Synlett* 2009, 2328.
- [32] Donohue, A. C.; Pallich, S.; McCarthy, T. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 2817.
- [33] *Impact internat en pharmacologie*, N°=7, (1998).
- [34] S.S.Adams et al, *J, Pharm.Science*, (1987).
- [35] A.Baizer; M. Chabrier; *P. Ann, Pharm. Fses*, (1976).
- [36] Lespagnol, Bar. *Bull. Soc. Pharmacol*, (1969).
- [37] H.Thurillier et coll, *Chem. Ther*, (1983).
- [38] P.Lechat, *Dénominations communes des médicaments*, édition Doin, (1972).



# Chapitre II

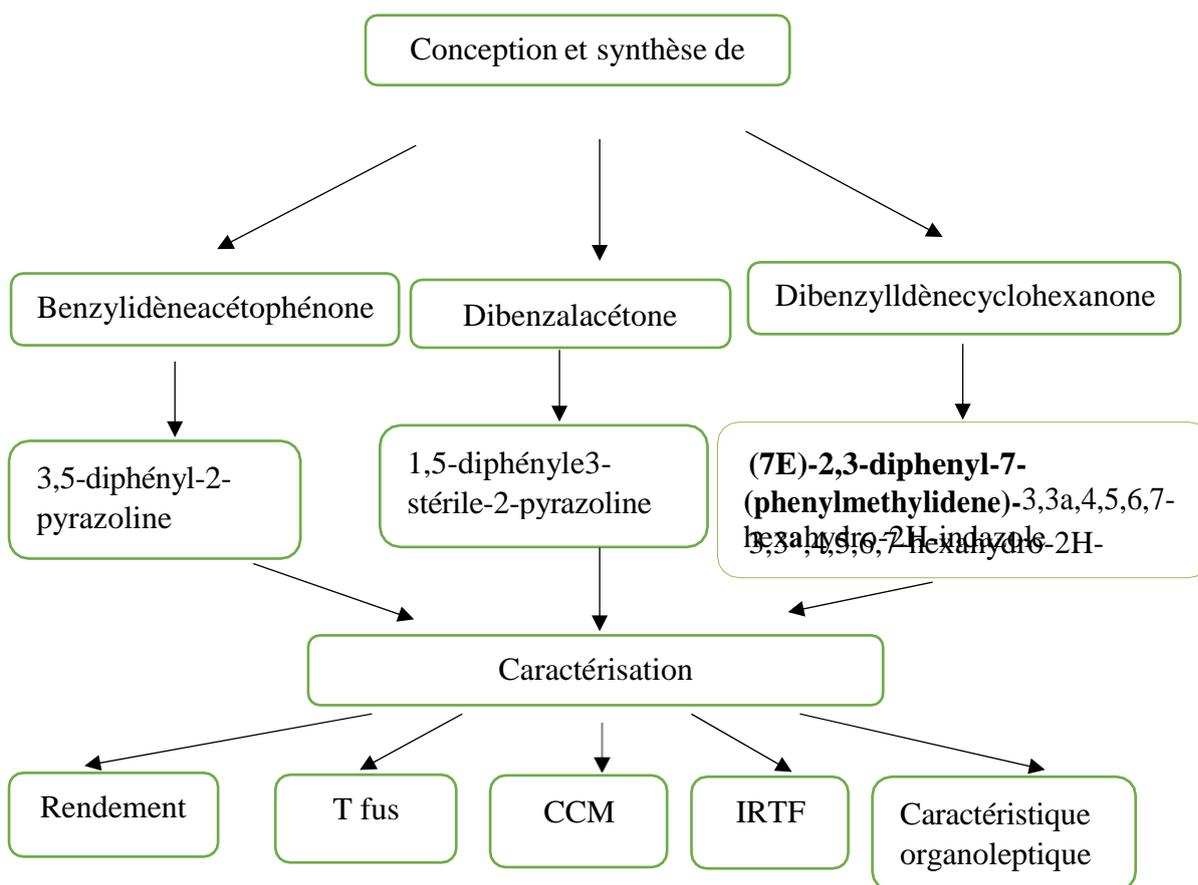
## Technique Expérimentale

### Introduction :

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire pédagogique de chimie organique du département des sciences de la matière, à la faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie de l'Université Mohammed Khider Biskra.

Cette partie est consacrée au côté expérimental de notre travail, qui consiste à préparer, d'abord, le DBA, la chalcone et le dibenzylidène cyclohexanone à partir de benzaldéhyde, ensuite, préparer les pyrazoles I, II, III, par la suite les mêmes étapes sont appliquées sur l'hydroxybenzaldéhyde et enfin la caractérisation des produits obtenus par les techniques disponibles. Cette démarche est résumée par le schéma suivant :



**Figure II.1** : Plan général de partie expérimentale.

La synthèse et la préparation des composés est effectuée par les techniques expérimentales usuelles de chimie organiques, en basons sur le chauffage à reflux et la filtration sous vide ainsi que les méthodes de purification et de identification tels que la recristallisation et la chromatographie sur couche mince.

## II.1. Techniques expérimentales

### II.1.1. Chauffage à reflux :

- Principe :

Un chauffage à reflux est utilisé pour augmenter la vitesse des transformations chimiques lors des synthèses.

Le reflux permet d'éviter les pertes de matière en condensant les vapeurs formées.

Le réfrigérant (ou condenseur) permet d'éviter les pertes de matière (réactifs, produits, solvants, espèces, spectatrices) par évaporation. Il est important que l'eau arrive par le bas du réfrigérant et ressorte par le haut.

Attention : le haut du réfrigérant ne doit pas être bouché (risque de surpression dans le montage).

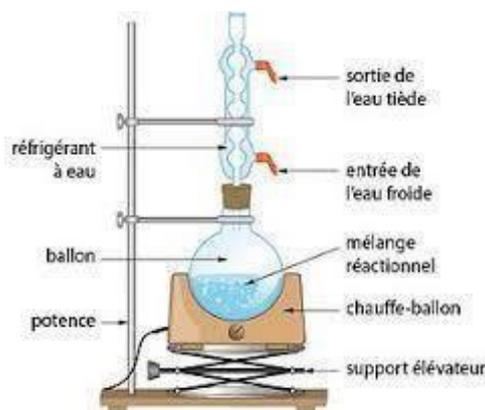


Figure II.2 : montage chauffage à reflux

### II.1.2. Filtration :

La filtration est un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide au travers d'un milieu poreux. Le liquide ayant subi la filtration se nomme filtrat, et ce que le filtre retient se nomme un résidu.

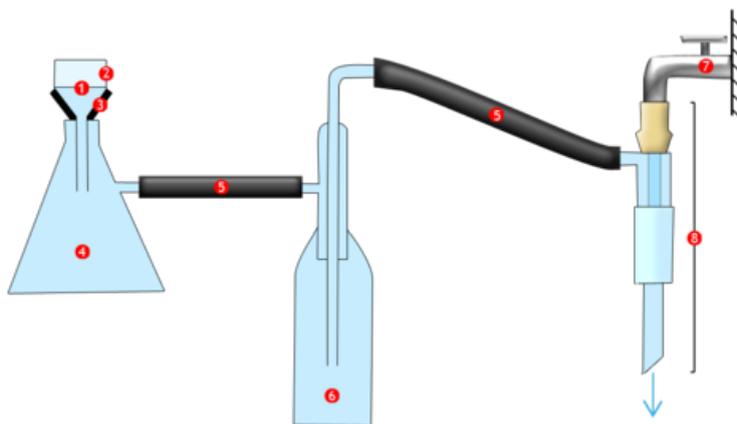
- Principe :

La filtration est en principe un tamisage. Une différence de pression force le liquide à passer à travers le filtre pendant que les particules solides sont retenues à la surface.

La filtration est souvent accompagnée de deux phénomènes :

- Le colmatage : est provoqué par des particules qui se déposent à la surface du filtre mais surtout par leur pénétration dans les interstices (petits espaces vides entre les parties du filtre) de la matière filtrante. Ce colmatage modifie totalement la porosité et ralentie la filtration.
- L'adsorption : La matière filtrante possède une certaine charge électrique. Ainsi, certains produits peuvent être retenus bien que leurs dimensions permettent leur passage à travers les pores du filtre.
  - Filtration sous vide

On augmente la vitesse de filtration en provoquant une dépression en aval du matériau filtrant. Pour réaliser une filtration sous vide, on utilise des entonnoirs spéciaux que l'on adapte sur une « fiole à succion », dans laquelle on crée une dépression. L'adaptation de l'entonnoir sur la fiole se fait généralement par l'intermédiaire d'un cône en caoutchouc, qui « Collera » à la fiole et l'entonnoir lorsqu'on établira la dépression.



**Figure II.3** : Montage de filtration sous vide.

1- Filtre	5- Tuyau à air
2- Entonnoir Buchner	6- Flacon de garde
3- Joint conique	7- Robinet
4- Fiole à vide	8- Trompe à eau

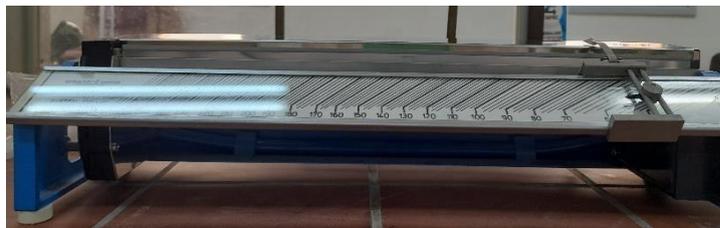
## II.2.Méthode d'indentification

### II.2.1.Point de fusion :

Le point de fusion ( $P_f$ ) d'un composé est la température à laquelle les solides et les liquides demeurent en équilibre. Lorsqu'un solide cristallisé, dont ses molécules sont disposées selon un réseau dans le quels elles occupent des positions presque fixes, est chauffé, l'absorption graduelle de l'énergie thermique entraîne l'accroissement de l'agitation des molécules jusqu'au point ou le réseau cristallin s'effondre.

La détermination du point de fusion permet de contrôler la qualité d'un produit, en comparant son point de fusion à celui d'un échantillon de référence. [1]

Dans notre étude on a réalisé les mesures de point de fusion par l'appareil de **BANC KOFLER**. Cet appareil est constitué d'une plaque métallique chauffée électriquement de manière à produire un gradient de température. Quelques cristaux d'échantillon sont déposés sur la plaque et déplacés vers les températures les plus élevées. [2]

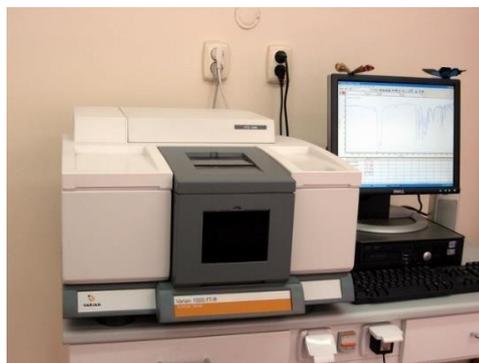


**Figure II.4** : BANC DE KOFLER

### **II.2.2. Spectroscopie infrarouge (IRTF) :**

La spectroscopie infrarouge fournit de bons renseignements sur les fonctions de molécule et sur la présence éventuelle de doubles ou de triples liaisons. L'absorption d'une radiation (ou absorption d'énergie :  $E = h / \lambda$ ), à l'intérieur d'une molécule, provoque des vibrations d'élongation de ces liaisons ou de déformation de ces angles des liaisons, selon les liaisons concernées (C=O, O-H, C-H, C=C, ...) les vibrations apparaissent à des longueurs d'onde différentes et affichent des bandes d'absorption de forme et d'intensité différentes. Une seule fonction peut parfois donner plusieurs signaux (cas de la fonction acide qui a deux bandes : une pour -OH et autre pour -CO<sup>-</sup>).

Le domaine de fréquence le plus couramment utilisé s'étend de 2,5 à 16  $\mu\text{m}$  (soit de 4000 à 650  $\text{cm}^{-1}$ ).



**Figure II.5** : Appareil spectroscopie infrarouge.

## **II.3. Méthode de purification :**

### **II.3.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) :**

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la composition de fraction séparée sur colonne ou contrôler la pureté des produits. Il existe différentes sortes de plaques et d'adsorbants. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées par substance fluorescente qui permet la révélation en UV. Les adsorbants peuvent être : les gels de silice, ce sont de loin les plus courants ; l'alumine, fréquemment utilisée pour l'analyse de substances basique. [3]

L'adsorbant peut être déposé sur différents supports : plaques d'aluminium, de plastique ou de verre.

Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté  $R_f$  défini par le rapport suivant :

$$R_f = d_{\text{substance}} / d_{\text{solvant}}$$

Dans lequel :

$d_{\text{substance}}$  : Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache).

$d_{\text{solvant}}$  : Distance parcourue par le front du solvant.

L'éluant doit être choisir de telle sorte que produits et réactifs aient des  $R_f$  différents, afin de pouvoir les distinguer sur le chromatogramme.

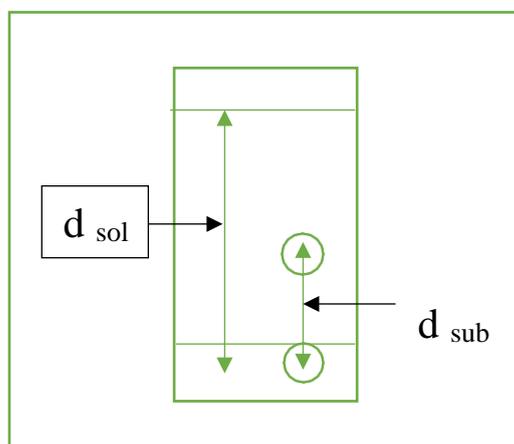


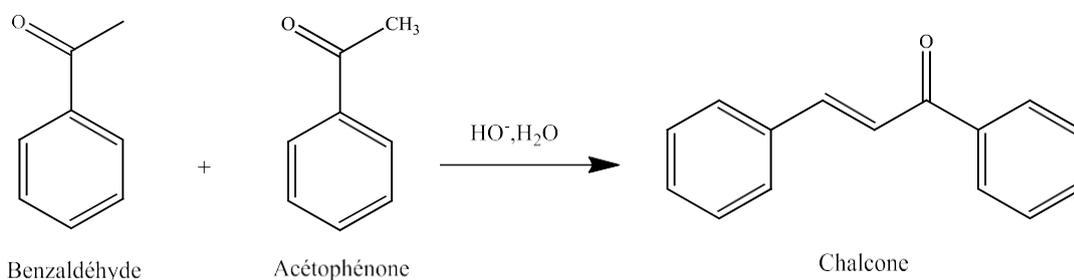
Figure II.6 : plaque de CCM.

#### II.4. Condensation de Claisen-Schmidt :

La réaction de Claisen-Schmidt [4], [5], est une réaction de condensation entre cétone énolisable et un composé carbonyle non énolisable (exemple : aldéhyde aromatique) en présence d'une base ou d'un acide pour former une cétone  $\alpha, \beta$ -insaturées avec une forte

chimiosélectivité. Cette réaction a été appliquée à la préparation des chalcones, flavanones et d'autres composés biologiquement actifs.

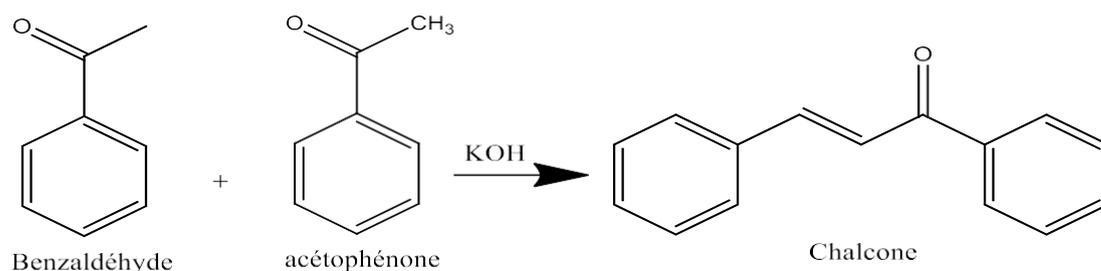
Ces réactions sont nommées d'après Rainer Ludwig Claisen et JG Schmidt [5], qui ont publié indépendamment sur ce sujet en 1880 et 1881.



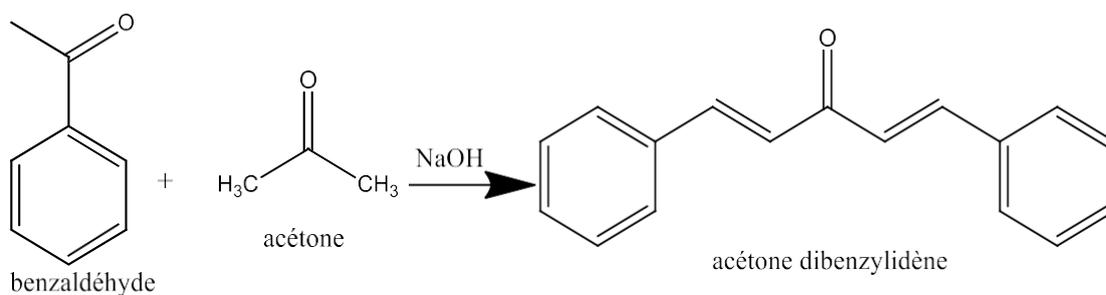
**Schéma II.1 :** Réaction de synthèse chalcones selon la condensation de Claisen-Schmidt.

La préparation des composés  $\alpha, \beta$ -insaturés est réalisée selon les condensations suivantes :

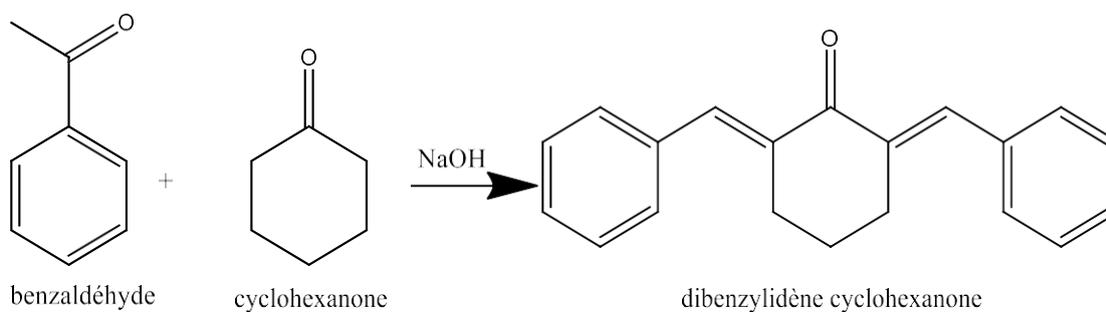
1. Synthèse de chalcone



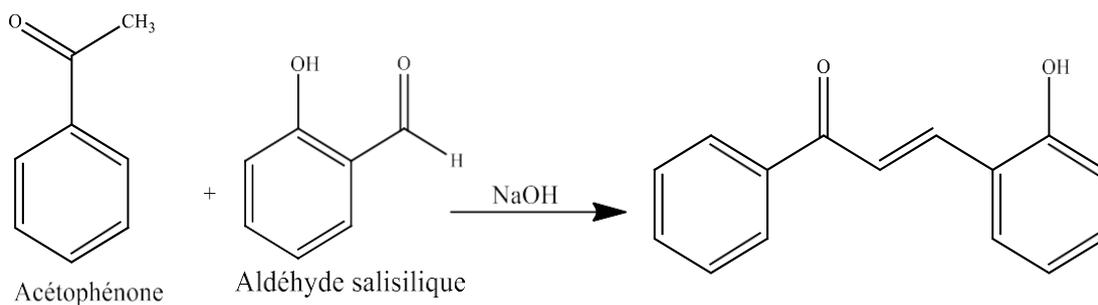
2. Synthèse de dibenzylidèneacétone :



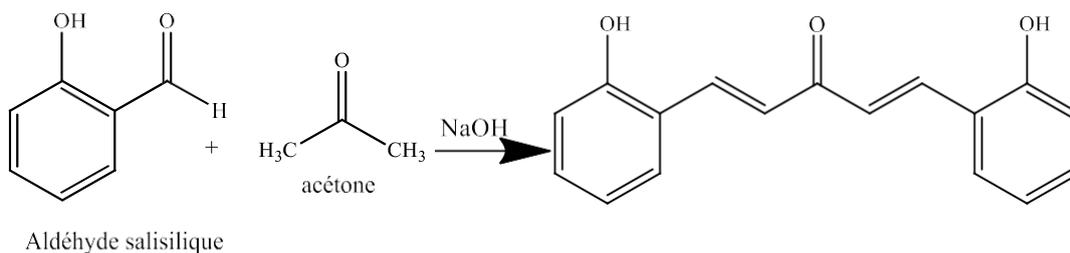
3. Synthèse de dibenzylidèncyclohexanone :



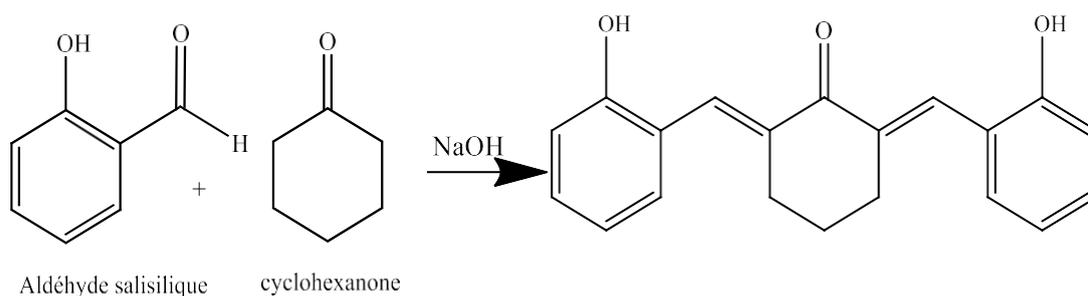
## 4. Synthèse de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one :



## 5. Synthèse de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one :



## 6. Synthèse de (2E,6E)-2,6-bis[(2-hydroxyphenyl)méthylène]cyclohexan-1-one :

**II.5.Première expérience****II.5.1.Préparation de benzylidèneacétophénone :**

Le chalcone ou benzylidèneacétophénone  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$  est synthétisé par condensation du benzaldéhyde avec acétophénone en présence d'un catalyseur : KOH.

- **Mode opératoire :**

Dans un ballon tricol 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et bain marie, on l'introduit en quantité équimolaire 0.05 mol un mélange d'acétophénone et d'un benzaldéhyde dissout dans 10 ml d'éthanol. Le mélange est refroidi en utilisant un bain de glace, ensuite on ajoute goutte à goutte d'une solution de KOH 6 %. Après 2 heures d'agitation, on obtient une poudre jaune pâle qui est ensuite lavée par éthanol glacé jusqu'à la neutralisation, suivis par une filtration sous vide après lavage par l'eau distillé froide.

La recristallisation de cette poudre est effectuée dans l'éthanol, puis filtrer sur Buchner après sécher, on obtient des cristaux jaunes.

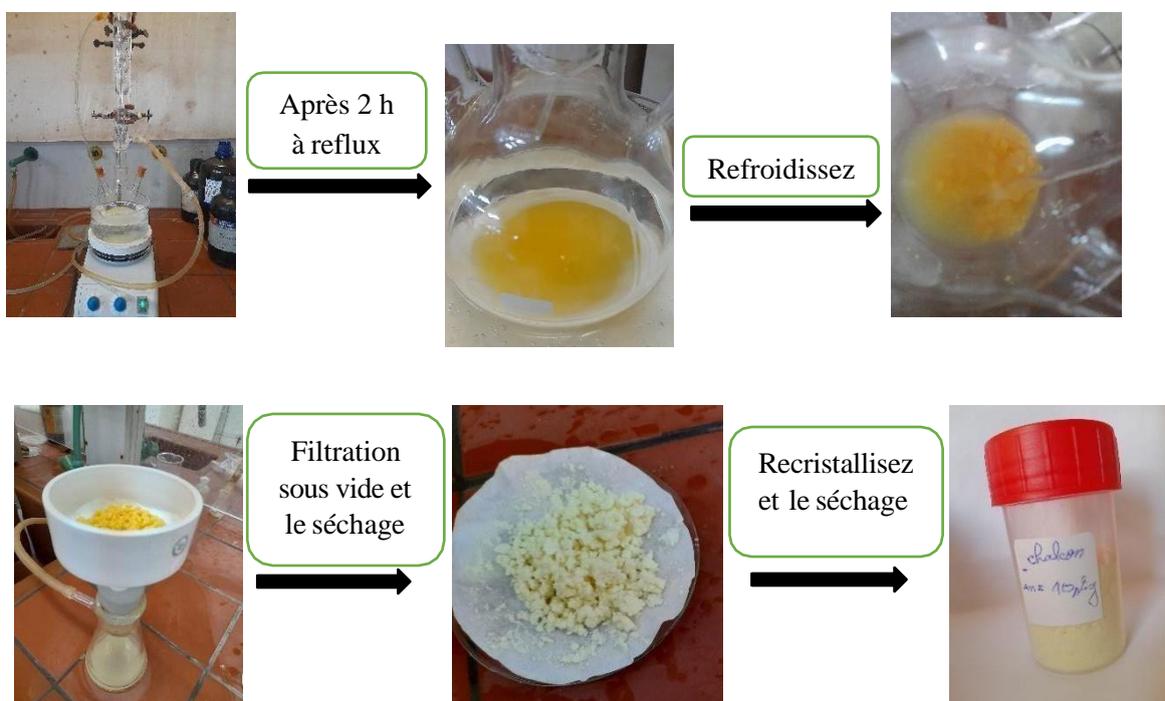


Figure II.7 : étapes de préparation de benzylidèneacétophénone

### II.5.2. Caractérisation physique :

#### a) Contrôle par CCM :

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les dépotes suivants :

- A : benzylidèneacétophénone dilué dans l'éthanol.
- B : 3,5-diphényl-2-pyrazoline dilué dans l'éthanol.

Eluent avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.

#### b) Point de fusion :

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique la valeur suivante :  $T_{\text{fus}} = 59-60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de chalcone, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

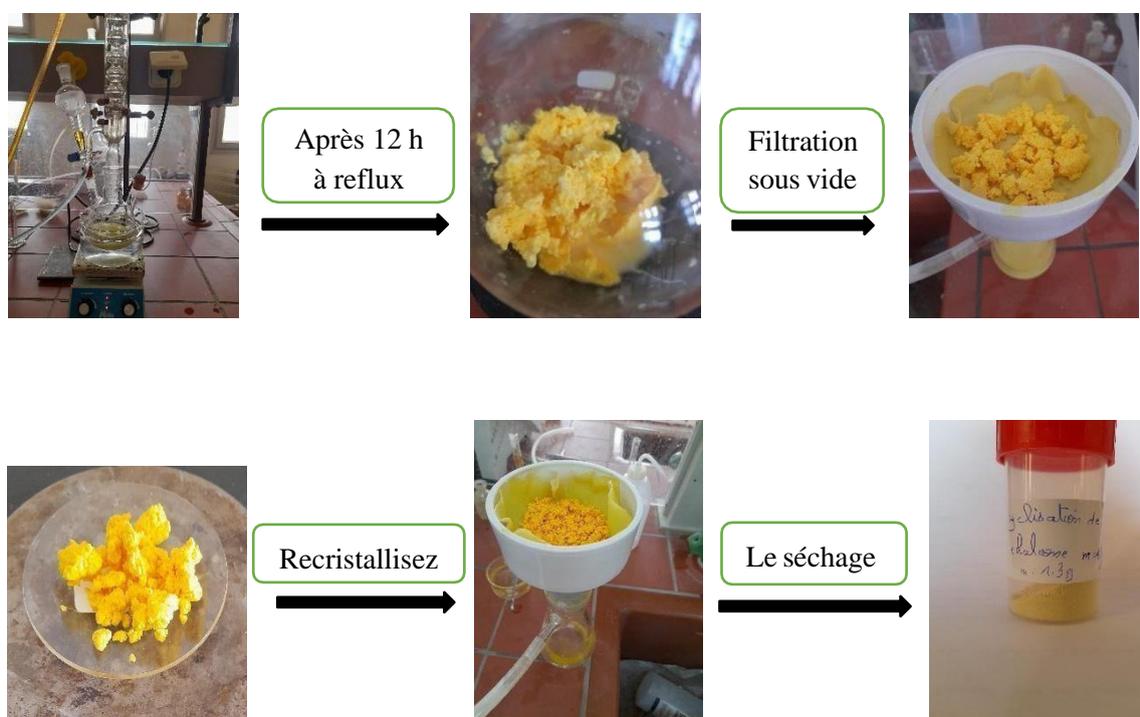
### II.5.3. Préparation de 3,5-diphényl-2-pyrazoline :

- **Mode opératoire**

Dans un ballon tricol de 250 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigèrent, on dissout 2.1 g de chalcone dans un 40 ml de l'acide formique, on porte la solution à reflux jusqu'à la dissolution complète de chalcone, à l'aide d'une ampoule a coulée, on ajout 4,95 ml de phényle hydrazine goutte à goutte, on porte la solution à reflux, après l'ajoute complète on porte la solution a reflux, pendant 12 h.

Laver le produit a l'eau glacée, puis sécher le produit.

La recristallisation de produit brut dans l'éthanol, suivis par une filtration sur Büchner puis séchage on récupère le produit finale. [7]



**Figure II.8 :** étapes de préparation de 3,5-diphényl-2-pyrazoline

### II.5.4. Caractérisation physique :

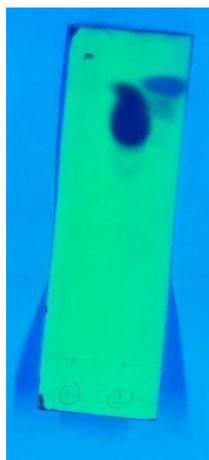
a) **Contrôle par CCM :**

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les dépotes suivants :

- A : benzylidèneacétophénone dilué dans l'éthanol.
- B : 3,5-diphényl-2-pyrazoline dilué dans l'éthanol.

Eluent avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.



**Figure II.9** : CCM de produit pyrazole I.

**b) Point de fusion :**

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique la valeur suivante :  $T_{\text{fus}} = 130 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :**

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de chalcone, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

## II.6. Deuxième expérience :

### II.6.1. Préparation de dibenzalacétone :

Le DBA  $C_{17}H_{14}O$  est synthétisé par condensation du benzaldéhyde avec acétone en présence d'un catalyseur : NaOH.

- **Mode opératoire :**

Dans un ballon tricol 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée, on prépare une solution de 10% de NaOH et 50 ml d'éthanol. Il est préférable d'ajouter l'éthanol à la solution aqueuse après refroidissement.

On prépare un mélange de 0,06 mol de benzaldéhyde et 0,03 mol d'acétone. A la solution de NaOH maintenue entre 20 et 25  $^{\circ}\text{C}$ , en ajoutant fortement la moitié du mélange benzaldéhyde-acétone. On attend 15 min, puis on ajoute le reste du mélange.

Après filtration Buchner, le précipité est lavé par l'eau glacée. On contrôle les lavages avec des papiers indicateurs pH jusqu'à la neutralité. Puis sécher le produit obtenu.

La recristallisation de produit brut est réalisée dans l'acétate d'éthyle, suivis par une filtration sur Buchner puis séchage, pour donner des cristaux jaunes. [7]

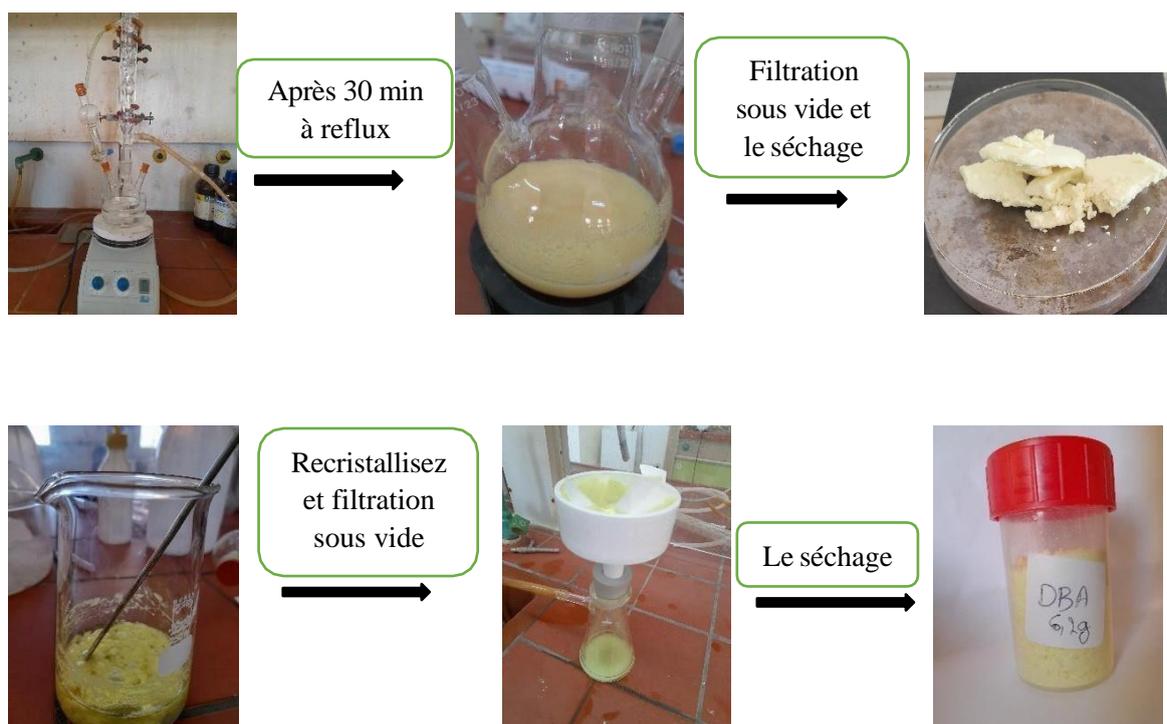


Figure II.10 : étapes de préparation de DBA

### II.6.2. Caractérisation physique :

#### a) Contrôle par CCM :

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les dépotes suivants :

- A : dibenzalacétone dilué dans l'éthanol.
- B : 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline dilué dans l'éthanol.

Eluent avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.

#### b) Point de fusion :

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique la valeur suivante :  $T_{fus} = 110-112\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de DBA, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractérisyiques.

### II.6.3. Préparation de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline :

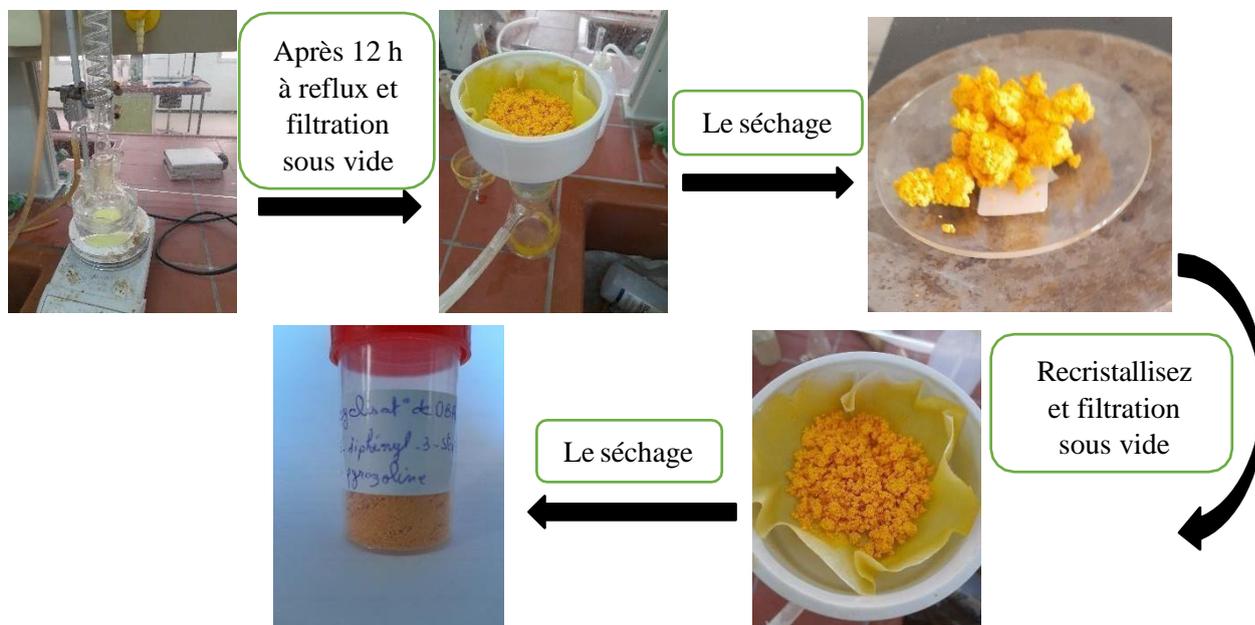
#### • Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 250 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigèrent, on dissoudre de 3g de DBA dans 30 ml d'éthanol, on porte la solution a reflux jusqu'à la

dissolution complète de DBA, à l'aide d'une ampoule a coulée, on ajout 2,76 ml de phényle hydrazine. Après l'ajoute complète on porte la solution à reflux, pendant 4 h.

Laver le produit à l'eau glacée, puis séché le produit.

La recristallisation produit brut dans l'éthanol, puis filtration sur Büchner puis séché. [7]



**Figure II.11** : étapes de préparation de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline

#### II6.4.Caractérisation physique :

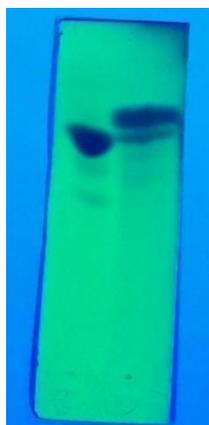
##### a) Contrôle par CCM :

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les dépotes suivants :

- A : dibenzalacétone dilué dans l'éthanol.
- B : 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline dilué dans l'éthanol.

Eluent avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.



**Figure II.12** : CCM de produit pyrazole II.

**b) Point de fusion :**

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique la valeur suivante :  $T_{\text{fus}} = 120 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :**

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

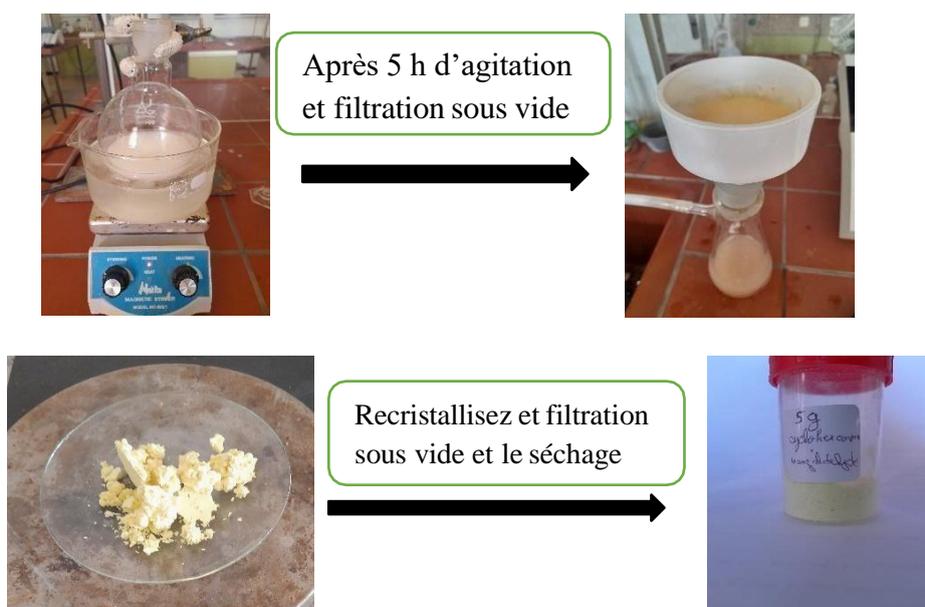
**II.7.Troisième expérience :****II.7.1.Préparation de dibenzylldèncyclohexanone :**

Le DBCH  $C_{20}H_{18}O$  est synthétisé par condensation du benzaldéhyde avec cyclohexanone en présence d'un catalyseur : NaOH.

- **Mode opératoire :**

Dans un ballon 500 ml, équipé d'un agitateur mécanique, et immergé dans un bain d'eau froide, une solution de NaOH 10% est introduire. 50ml d'éthanol est ajouté après avoir actionné l'agitation magnétique. Additionner 0,03 mol de cyclohexanone, puis ajouté 0,05 mol benzaldéhyde de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 25°C. Après 5 h d'agitation, on obtient une poudre jaune pâle qui ensuite lavée par HCl 10% jusqu'à la neutralisation, puis filtration sous vide après lavage par l'eau distillée froide et séchage.

La recrystallisation de ce produit est effectuée par l'éthanol, pour donner des cristaux jaunes. [6]



**Figure II.13 :** étapes de préparation dibenzylldèncyclohexanone

### II.7.2. Caractérisation physique :

#### a) Contrôle par CCM :

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les déposes suivants :

- A : dibenzylldèncyclohexanone dilué dans l'éthanol.
- B : (7E)-2,3-diphényl-7-(phénylméthylidène)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole dilué dans l'éthanol.

Eluent avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.

#### b) Point de fusion :

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique la valeur suivante :  $T_{\text{fus}} = 104-106 \text{ }^\circ\text{C}$ .

#### c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de dibenzylldèncyclohexanone, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

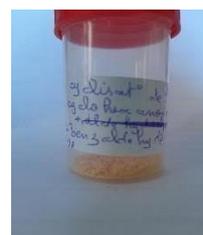
### II.7.3. Préparation de (7E)-2,3-diphényl-7-(phénylméthylidène)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro- 2H-indazole

#### • Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 250 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigèrent, on dissoudre 0,82 g de dibenzylldèncyclohexanone dans un 15 ml de l'éthanol, on porte la solution à reflux jusqu'à la dissolution complète de dibenzylldèncyclohexanone, à l'aide d'une ampoule a coulée, on ajout 0,29 ml de phényle hydrazine. Après l'ajoute complète on porte la solution à reflux, pendant 12 h.

Laver le produit à l'eau glacée, puis séché le produit.

La recrystallisation produit brut dans l'éthanol, puis filtration sur Büchner puis séché. [6]



### II.7.4. Caractérisation physique :

#### a) Contrôle par CCM :

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les déposes suivants :

- A : dibenzylldèncyclohexanone dilué dans l'éthanol.

- B : (7E)-2,3-diphenyl-7-(phenylmethylidene)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole dilué dans l'éthanol.

Eluent avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.



Figure II.14 : CCM de produit pyrazole III.

**b) Point de fusion :**

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique la valeur suivante :  $T_{\text{fus}} = 117-118 \text{ } ^\circ\text{C}$ .

**c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :**

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de (7E)-2,3-diphenyl-7-(phenylmethylidene)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des bandes interprétables.

## II.8.Quatrième expérience

### II.8.1.Préparation de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one :

• **Mode opératoire :**

Dans un ballon tricol 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et bain marie, introduire en quantité équimolaire 0.04 mol un mélange d'acétophénone et d'un aldéhyde salicylique dissout dans 50 ml d'éthanol. Le mélange est refroidi en utilisant un bain de glace, ensuite on ajoute goutte à goutte d'une solution de NaOH 10 %. Après 4 heures d'agitation, on obtient un liquide noir et refroidissement dans un bain de glace. [7]



Figure II.15 : étape de préparation de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one

## II.9. Cinquième expérience :

### II.9.1. Préparation de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one:

- **Mode opératoire :**

Dans un ballon tricol 250 ml, équipé d'un agitateur, d'une ampoule de coulée, on prépare une solution de 10% de NaOH et 50 ml d'éthanol. Il est préférable d'ajouter l'éthanol à la solution aqueuse après refroidissement.

On prépare un mélange de 0,05 mol d'aldéhyde salicylique et 0,03 mol d'acétone. A la solution de NaOH maintenue entre 20 et 25 °C, en ajoutant fortement la moitié du mélange aldéhyde salicylique-acétone. On attend 15 min, puis on ajoute le reste du mélange.

Après filtration Büchner, le précipité est lavé par l'eau glacée. On contrôle les lavages avec des papiers indicateurs pH jusqu'à la neutralité. Puis sécher le produit obtenu.

La recristallisation de ce produit par l'éthanol, filtration sur Büchner puis séchage, pour donner des cristaux vert à noir. [7]



**Figure II.16 :** étape de préparation (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one

### II.9.2. Caractérisation physique :

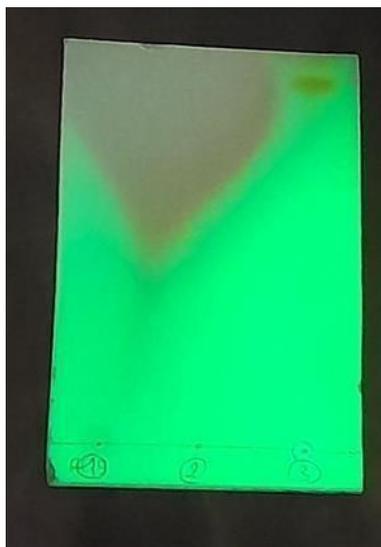
#### a) Contrôle par CCM :

On souhaite suivre l'évolution de cette réaction par CCM, préparer une plaque de silice, sur la plaque, faire les dépotes suivants :

- A : aldéhyde salicylique
- B : acétone
- C : (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one

Eluer avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (70% / 30%)

Révéler sous la lampe UV.



**Figure II.17 :** CCM de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one

**b) Point de fusion :**

Après séchage de produit, on a mesuré la température de fusion sur l'appareil de BANC KOFLER qui indique une valeur est dépassé la valeur de l'intervalle.

**c) Analyse par spectroscopie d'infrarouge :**

L'analyse par spectroscopie infrarouge 0,001 g de produit noir, que l'on mélangé avec 0,2 g de KBr sous forme de pastille, on a obtenu un spectre qui montre des fonctions.

**II.9.3.Préparation de cyclisation (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one:**

Dans un ballon tricol de 250 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigèrent, on dissoudre 0,2 g d'aldéhyde salicylique-acétone dans un 20 ml de l'éthanol, on porte la solution à reflux jusqu'à la dissolution complète le mélange, à l'aide d'une ampoule a coulée, on ajout 8 ml de phényle hydrazine. Après l'ajoute complète on porte la solution à reflux, pendant 12 h. [7]



**Figure II.18 :** étape préparation de cyclisation (1E,4E)-1,5-bis(2- hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one

## II.10. Sixième expérience :

### II.10.1. Préparation de (2E,6E)-2,6-bis[(2-hydroxyphenyl)méthylène]cyclohexan-1-one:

- **Mode opératoire :**

Dans un ballon 500 ml, équipé d'un agitateur mécanique, et immergé dans un bain d'eau froide, une solution de NaOH 10% est introduire. 50ml d'éthanol est ajouté après avoir actionné l'agitation mécanique. Nous avons additionné 0,03 mol cyclohexanone, puis ajouté 0,07 mol aldéhyde salicylique de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 25°C. Après 5 h d'agitation, on obtient un liquide rouge brique. [6]



**Figure II.19 :** liquide de préparation (2E,6E)-2,6-bis[(2-hydroxyphenyl)méthylène]cyclohexan-1-one.

## II.11. Caractérisation organoleptique :

Les propriétés organoleptiques d'un produit peuvent être définies comme l'ensemble de ses caractéristiques perçues et évaluées par les sens du consommateur ou par ceux d'un expert. Les propriétés organoleptiques d'un produit jouent un rôle primordial dans sa perception avant usage ou consommation et dans son appréciation lorsqu'il est consommé ou utilisé. Les principaux éléments contribuant à la qualité organoleptique sont :

- ✓ l'aspect
- ✓ la couleur
- ✓ la texture
- ✓ le goût
- ✓ l'odeur

L'examen organoleptique est essentiel pour apprécier les qualités de tous les produits, et s'avère le critère le plus fiable. Dans notre étude, chaque produit est caractérisé par ses propres caractères organoleptiques.

## Reference

- [1] Chavanne.m, a. jullien, chimie organique expérimentale, 1991.
- [2] Mann. J.F, B. C. Saunders. Pratical organics chemistry, London, 1944.
- [3] D. Kealey, P. J. Haines, Analytical Chemistry, BIOS, Oxford UK, 2002, p. 131-136.
- [4] Claisen, L.; Claparède, A .Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 1880, 14, 2460-2468.
- [5] Smidt, J. G. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 1881, 14, 1459-1461.
- [6] Assia Sida et al.; Synthesis and characterization of 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines European Journal of Chemistry 2 (3) (2011) 311-313.
- [7] Nouara Ziani et al., Synthesis of pyrazoline derivatives from the 1,3-dipolar cycloadditions using  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclohexanone derivatives. European Journal of Chemistry 4 (2) (2013) 176-179.

# Chapitre III

## Discussion des résultats

## Introduction :

Les hétérocycles les plus importants sont les hétérocycles azotés, notamment les pentagonaux et les hexagonaux. Les pyrazoles sont des composés hétérocycliques azotés constituent une plateforme importante en chimie, en particulier en chimie organique, chimie pharmaceutique, agrochimie et en biologies. Le motif pyrazolique se trouve dans de nombreuses médicaments et produits doué d'activités pharmacologiques très intéressantes.

Une procédure particulièrement populaire est basée sur la réaction des cétones insaturées avec les dérivés d'hydrazines pour offrir des pyrazoles. Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées sont considérer comme meilleurs intermédiaires pour la synthèse des pyrazoles. Cette voie de synthèse constitue une méthode simple et efficace a mis en œuvre et donne de bon résultats et des rendements élevés par rapport aux autres méthodes.

Dans ce chapitre, on a abordé les résultats obtenus lors de la synthèse d'une série de dérivés pyrazoliniques en milieux éthanol via la cycloaddition dipolaire-1,3 par le phénylhydrazine à des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées.

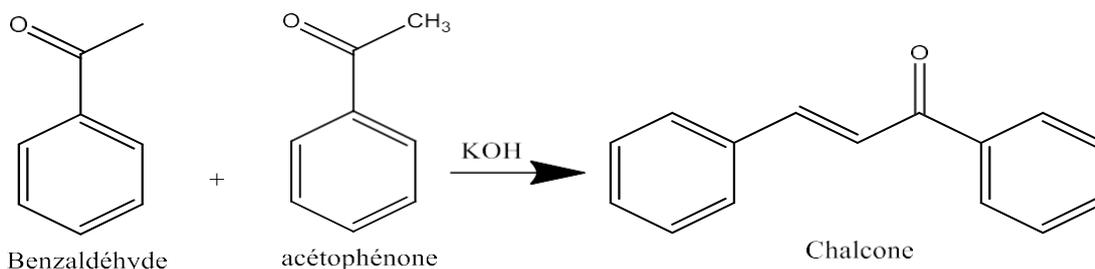
La synthèse de toutes les cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées (chalcone, DBA, ...) a été menée selon les conditions de la condensation de *Claisen – Schmidt* par la condensation aldolique des dérivés du benzaldéhyde avec acétophénone, acétone et cyclohexanone ayant des hydrogènes  $\alpha$  labiles (inolisables).

## Synthèse des pyrazolines :

### Première expérience : Préparation de pyrazole 1

#### 1) Synthèse de chalcone ou dibenzalacétophénone :

La réaction du benzaldéhyde avec acétophénone conduit à la formation de la dibenzalacétophénone (schéma III.1).



**Schéma III.1** : réaction de synthèse de chalcone.

#### Calcul de rendement :

- Calcul de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Benzaldéhyde	5,3	106,12	0,05
Acétophénone	6	120,15	0,05

**Tableau III.1** : quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse de chalcone.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que la réaction est équimolaire, donc les deux sont le réactif limitant.

➤ En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en chalcone égale à celle de l'acétophénone ou benzaldéhyde.

La quantité de matière en chalcone attendue est :  $n = 0,05 \text{ mol}$

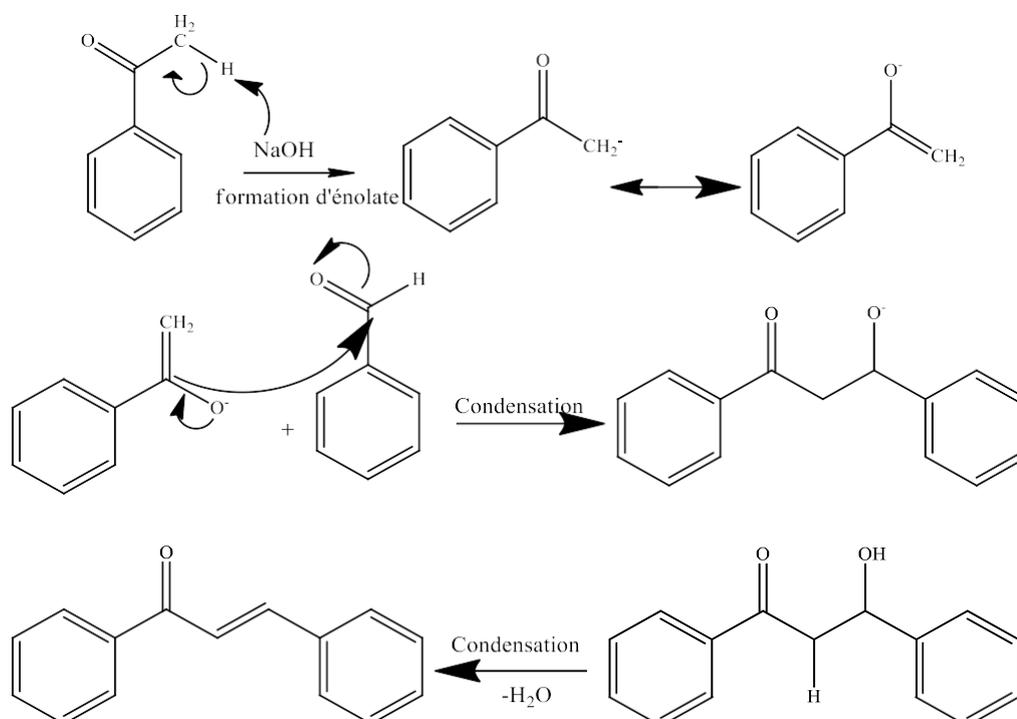
➤ Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,05 \times 208,26 \gg m = 10,41 \text{ g}$$

➤ Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obt}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{6,5}{10,41} \times 100 = 62,44\%$$

### Mécanisme réactionnel :



**Schéma III.2 :** mécanisme réactionnel de synthèse de dibenzalacétophénone.

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : jaune

**Caractérisation physique :**

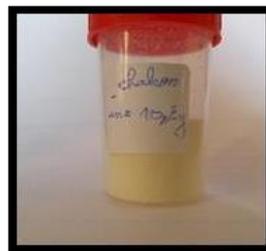
- a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur qui est en accord avec la valeur théorique

- ✓ Valeur théorique : 60 °C
- ✓ Valeur observe : 59\_60 °C

- b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de chalcone après évolution donne les résultats suivants



**Figure III.1 :** Résultat d'analyse CCM de dibenzalacétophénone.

Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont divergents.

- ✓  $R_f$ (dibenzalacétophénone) = 0,68
- ✓  $R_f$ (Pyrazole I) = 0,79

Le produit analysé chalcone contient une seule tache, donc le chalcone est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :

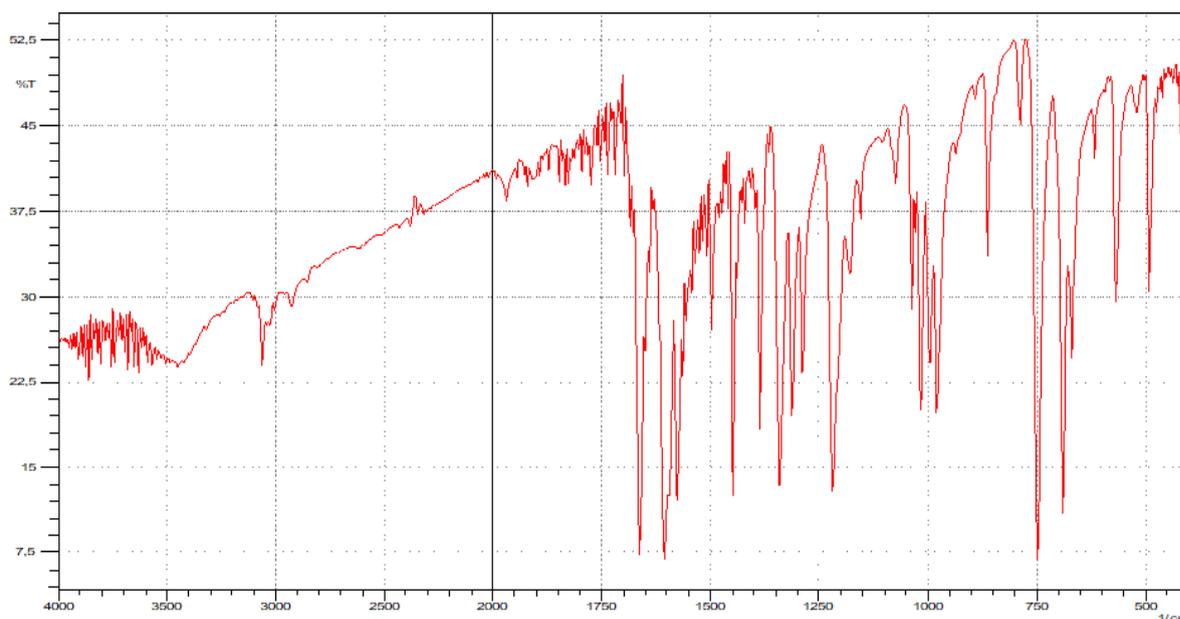


Figure III.2 : Spectre IR de dibenzalacétophénone.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forme de la bande
C-H alcène et aromatique	3000	Moyenne
C=O aldéhyde et cétone	1700	Intense
C=C alcène	1620	Moyenne
C=C aromatique	1450	Moyenne

Tableau III.2 : interprétation du spectre IR de dibenzalacétophénone.

## 2) Synthèse de 3,5-diphényl-2-pyrazoline :

La réaction du dibenzalacétophénone avec phénylhydrazine conduit à la formation de la 3,5-diphényl-2-pyrazoline (schéma III.3).

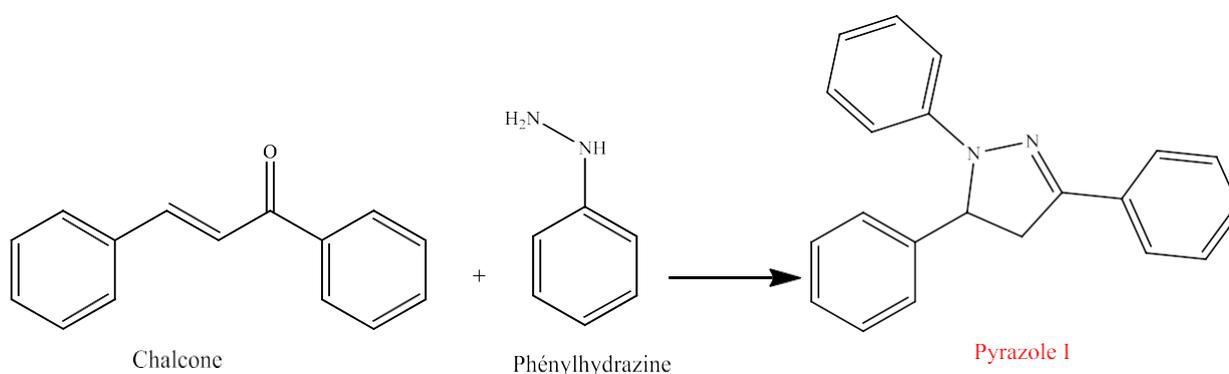


Schéma III.3 : réaction de synthèse de pyrazole I.

**Calcul de rendement :**

- Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
dibenzalacétophénone	2,1	208,26	0,01
Phénylhydrazine	5,5	108,1411	0,05

**Tableau III.3** : quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse Pyrazole I.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que le phénylhydrazine étant en excès, dibenzalacétophénone est le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en **Pyrazole I** égale à celle de dibenzalacétophénone.

La quantité de matière en **Pyrazole I** attendue est :  $n = 0,01$  mol

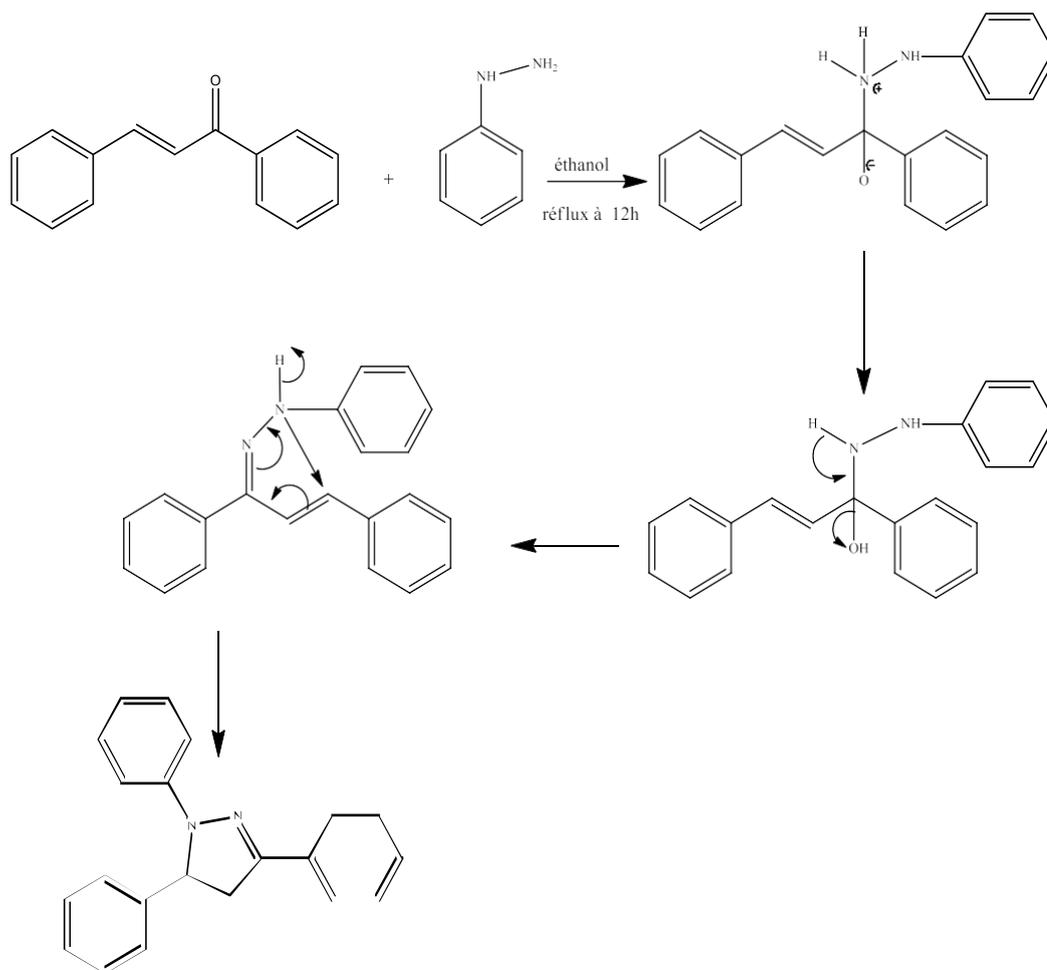
- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,01 \times 249 \gg m = 2,49 \text{ g}$$

- Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{1,3}{2,49} \times 100 = 52,20\%$$

**Mécanisme réactionnel :**



**Schéma III.4** : Mécanisme réactionnel de synthèse Pyrazole I.

#### Caractéristiques organoleptique :

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : jaune

#### Caractérisation physique :

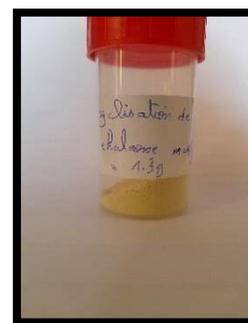
- a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur identique à celle de la littérature.

- ✓ Valeur théorique : 130°C
- ✓ Valeur observe : 130 °C

- b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de **Pyrazole I** après évolution donne les résultats suivants





**Figure III.3** : Résultat d'analyse CCM de Pyrazole I.

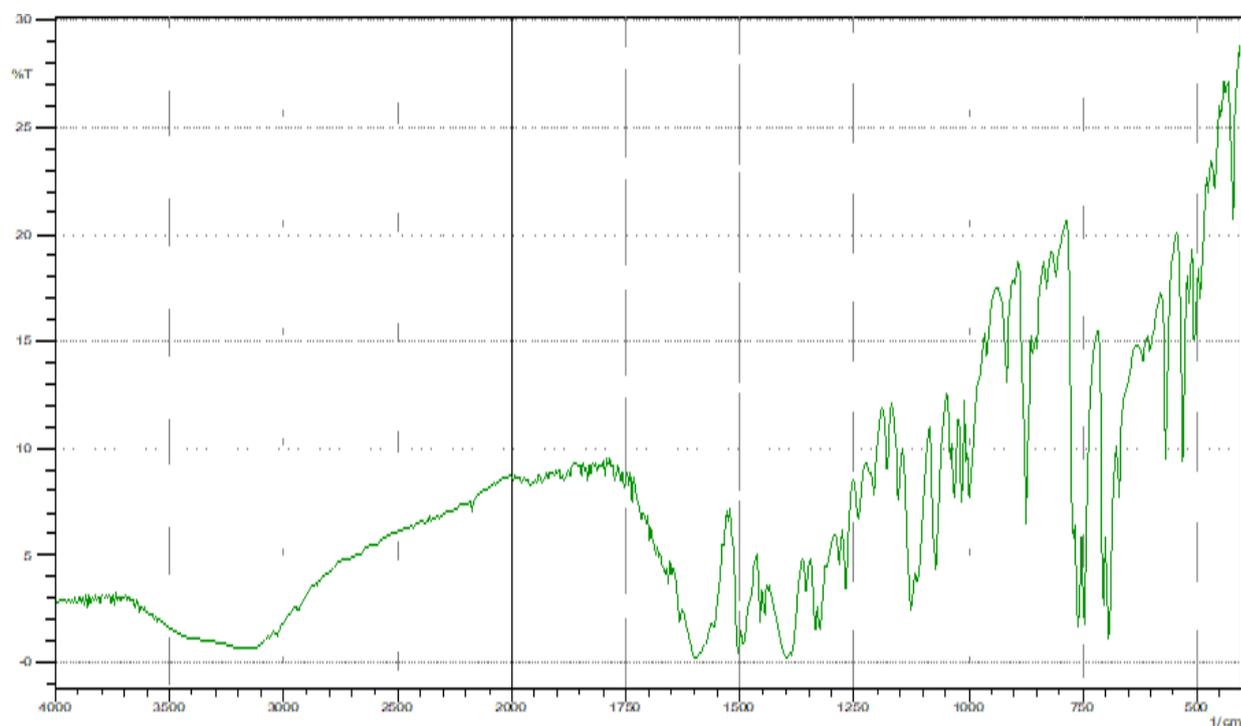
Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont différents.

✓  $R_f$  (dibenzalacétophénone) = 0,68

✓  $R_f$  (Pyrazole I) = 0,79

Le produit analysé **Pyrazole I** contient une seule tache, donc le **Pyrazole I** est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :



**Figure III.4** : Spectre IR de Pyrazole I.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forme de la bande
C-H alcène et aromatique	3000	Moyenne
C=O carbonyle	1658	Intense
C=C alcène	1620	Moyenne
C=C aromatique	1450	Moyenne
C=N	1630	Moyenne
C-N	1225	Moyenne

Tableau III.4 : interprétation du spectre IR de pyrazole I.

## Deuxième expérience : Deuxième expérience : Préparation de pyrazole 1

### 1) Synthèse de DBA ou dibenzylidèneacétone :

La réaction du benzaldéhyde avec acétone conduit à la formation de la dibenzylidèneacétone (schéma III.5).

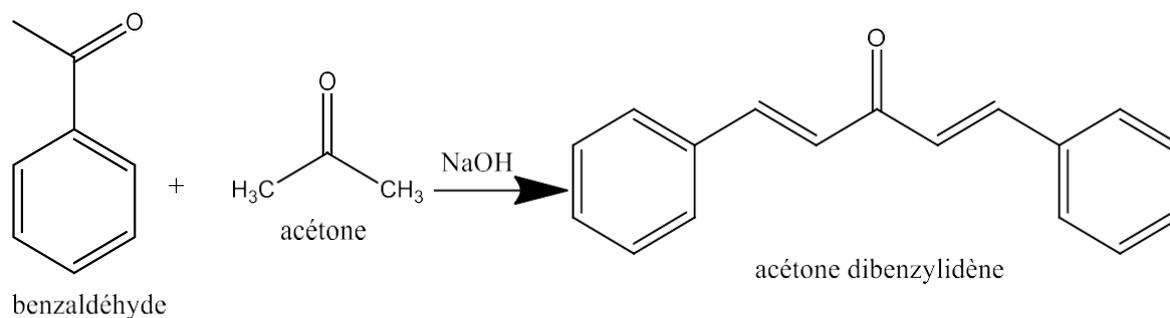


Schéma III.5 : réaction de synthèse de dibenzylidèneacétone.

### Calcul de Rendement :

- Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Benzaldéhyde	6,625	106,12	0,062
Acétone	1,85	58,08	0,031

Tableau III.5 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse DBA.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que le benzaldéhyde étant en excès, acétone est le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en **DBA** égale à celle d'acétone.

La quantité de matière en **DBA** attendue est :  $n = 0,031 \text{ mol}$

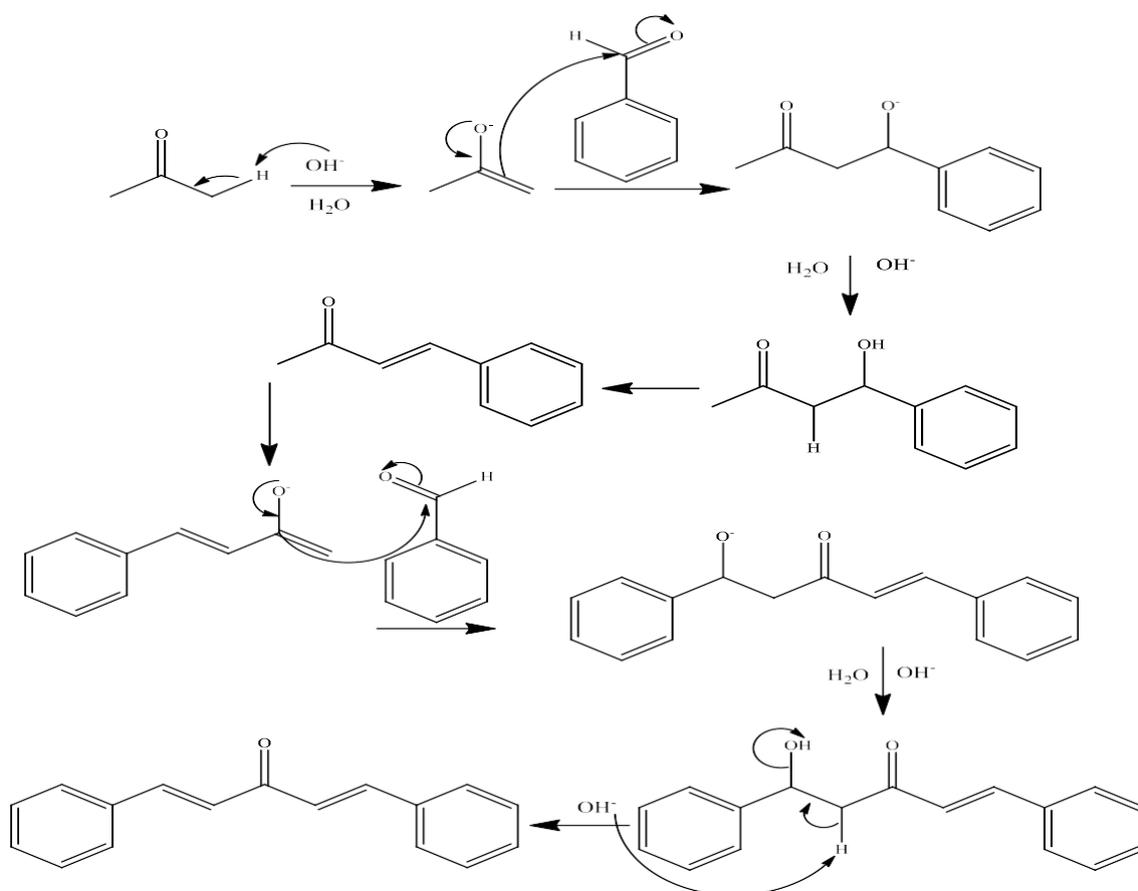
- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,031 \times 234,29 \gg m = 7,263 \text{ g}$$

➤ Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obt}}{\text{masse de produit attendue}} \times 100 = \frac{6,2}{7,263} \times 100 = 85,40\%$$

**Mécanisme réactionnel :**



**Schéma III.6 :** mécanisme réactionnel de synthèse de dibenzylidèneacétone.

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : jaune

**Caractérisation physique :**

- a) Point de fusion :



La mesure de point de fusion donne une valeur qui est en accord avec la valeur théorique.

- ✓ Valeur théorique : 113 °C
- ✓ Valeur observée : 110\_112 °C

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de DBA après évolution donne les résultats suivants



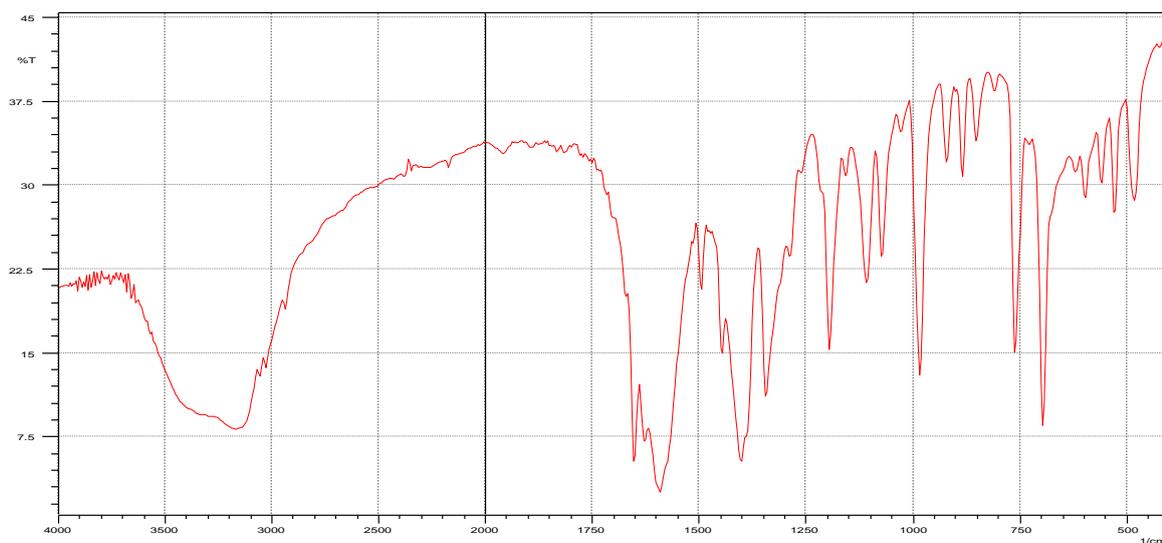
**Figure III.5** : Résultat d'analyse CCM de dibenzylidèneacétone.

Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  presque identiques mais d'aspect différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont divergents.

- ✓  $R_f$  (dibenzylidèneacétone) = 0,69
- ✓  $R_f$  (Pyrazole II) = 0,78

Le produit analysé DBA contient une seule tache, donc le DBA est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :



**Figure III.6** : Spectre IR de dibenzylidèneacétone.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forme de la bande
C-H alcène	3000	Moyenne
C-H aromatique	750	Intense
C=O carbonyle	1700	Intense
C=C alcène	1620	Moyenne
C=C aromatique	1450	Moyenne

Tableau III.6 : interprétation du spectre IR de dibenzylidèneacétone.

## 2) Synthèse de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline :

La réaction du dibenzalacétone avec phénylhydrazine conduit à la formation du 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline (schéma III.7).

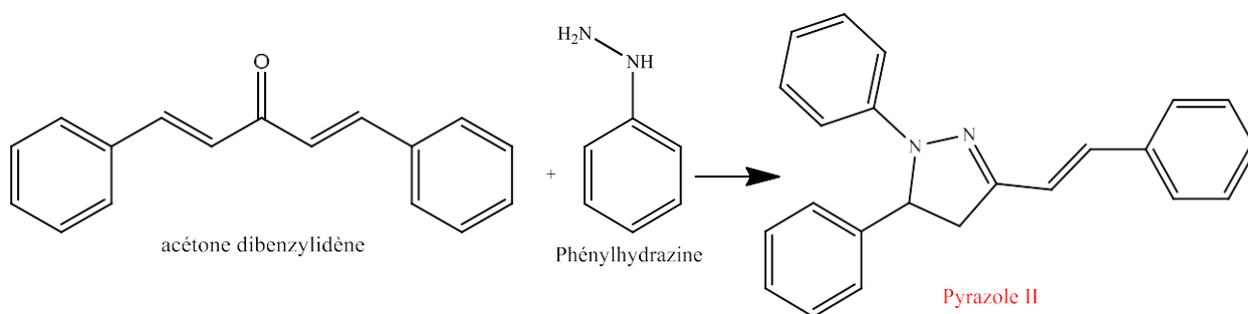


Schéma III.7 : réaction de synthèse de pyrazole II.

### Calcul de rendement :

- Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Dibenzalacétone	3	234	0,012
Phénylhydrazine	2,937	108,1411	0,027

Tableau III.7 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse Pyrazole II.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que le phénylhydrazine étant en excès, dibenzalacétone est le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en **Pyrazole II** égale à celle de dibenzalacétone.

La quantité de matière en **Pyrazole II** attendue est :  $n = 0,012 \text{ mol}$

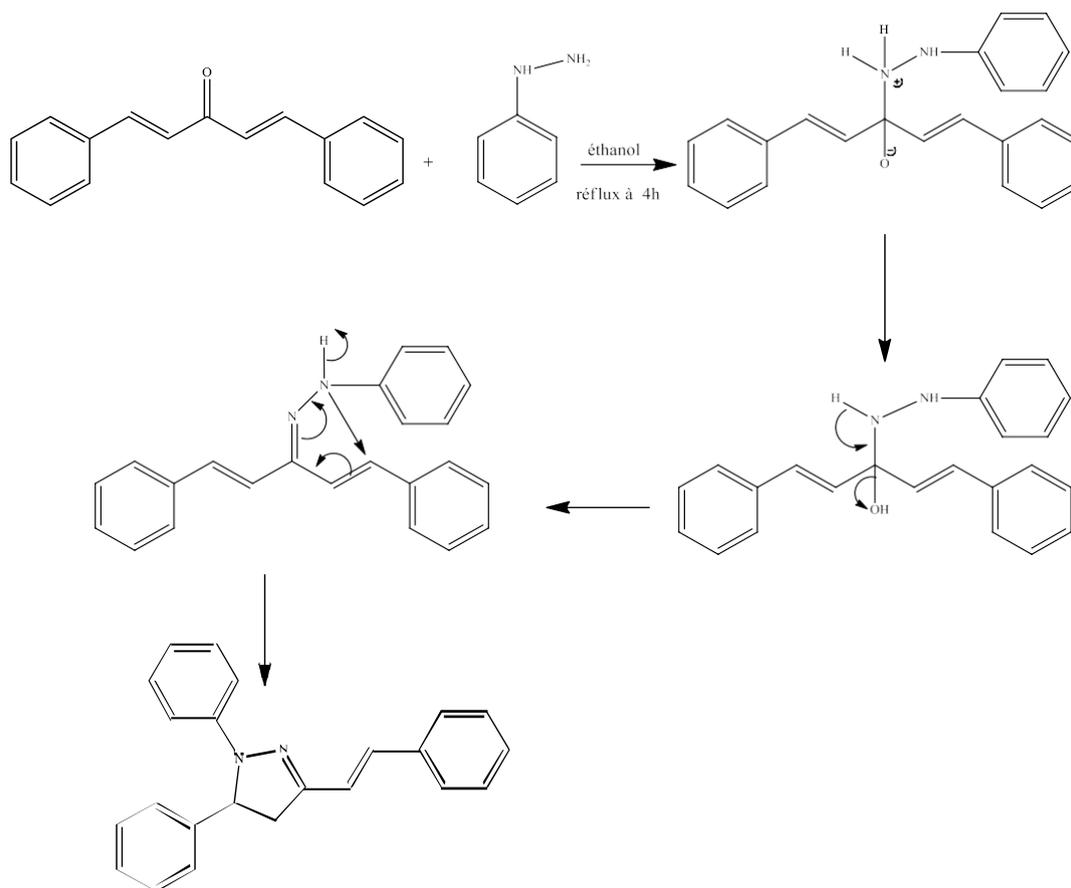
- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,012 \times 324 \gg m = 3,88 \text{ g}$$

➤ Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{3,77}{3,88} \times 100 = 97,2\%$$

**Mécanisme réactionnel :**



**Schéma III.8 :** Mécanisme réactionnel de synthèse pyrazole II

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : jaune foncé

**Caractérisation physique :**

a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur **qui est supérieure à la valeur théorique.**



- ✓ Valeur théorique : 100°C
- ✓ Valeur observe : 120 °C

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de **Pyrazole II** après évolution donne les résultats suivants



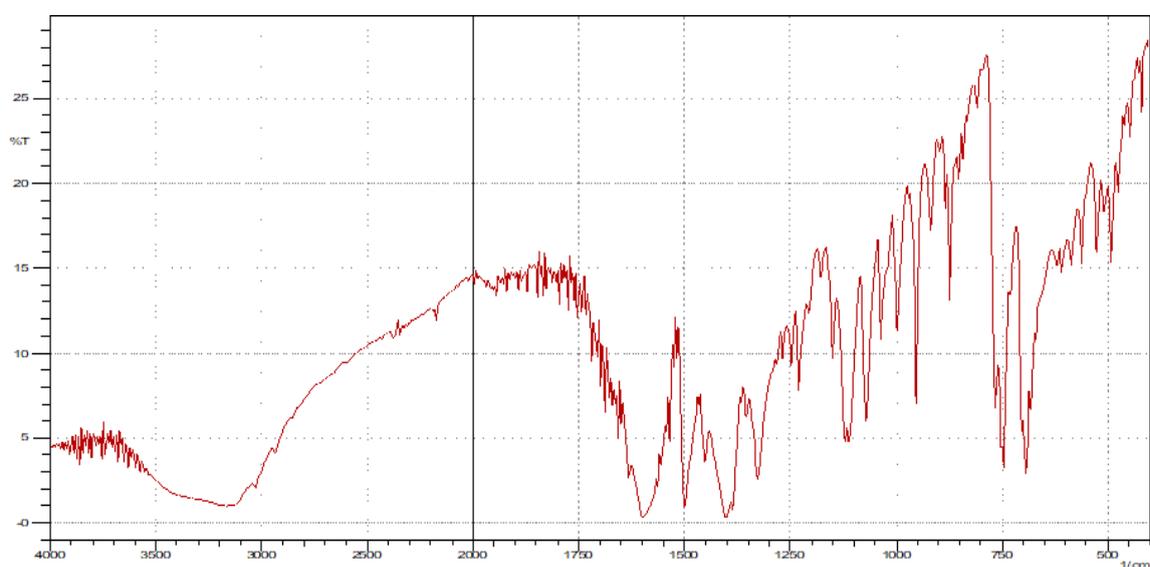
**Figure III.7** : Résultat d'analyse CCM de Pyrazole II.

Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont divergents.

- ✓  $R_f$ (dibenzalacétone) = 0,69
- ✓  $R_f$ (**Pyrazole II**) = 0,78

Le produit analysé **Pyrazole II** contient une seule tache, donc le **Pyrazole II** est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :



**Figure III.8** : Spectre IR de Pyrazole II.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forma de la bande
C-H aromatique	750-617	Intense
C=C aromatique	1500	Fine
C=N	1600	Moyenne
C=C alcène	1645	Moyenne

Tableau III.8 : interprétation du spectre IR de pyrazole II.

### Troisième expérience : Synthèse de Pyrazole III.

#### 1) synthèse de dibenzylidèncyclohexanone :

La réaction du benzaldéhyde avec cyclohexanone conduit à la formation de la dibenzylidèneacétone (schéma III.9).

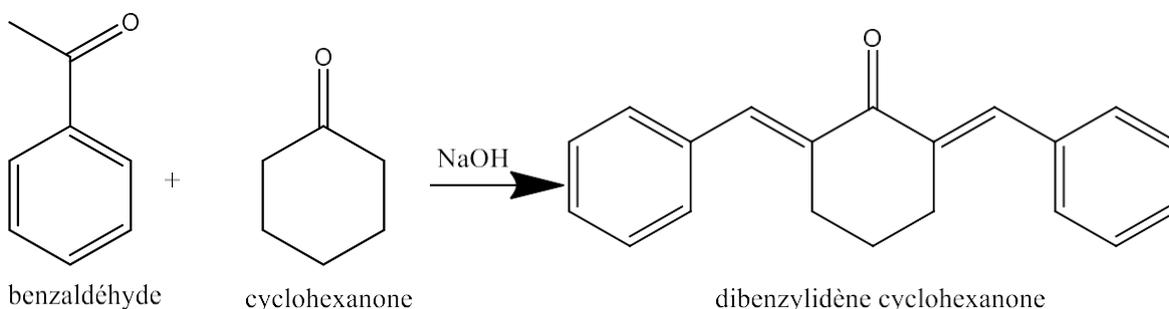


Schéma III.9 : réaction de synthèse de dibenzylidèncyclohexanone.

#### Calcul de Rendement :

- Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Benzaldéhyde	5,46	106,12	0,051
Cyclohexanone	3,69	98,143	0,037

Tableau III.9 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse dibenzylidèncyclohexanone.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que le benzaldéhyde étant en excès, cyclohexanone est le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en **dibenzylidèncyclohexanone** égale à celle de cyclohexanone.

La quantité de matière en **dibenzylidèncyclohexanone** attendue est :  $n = 0,037$  mol

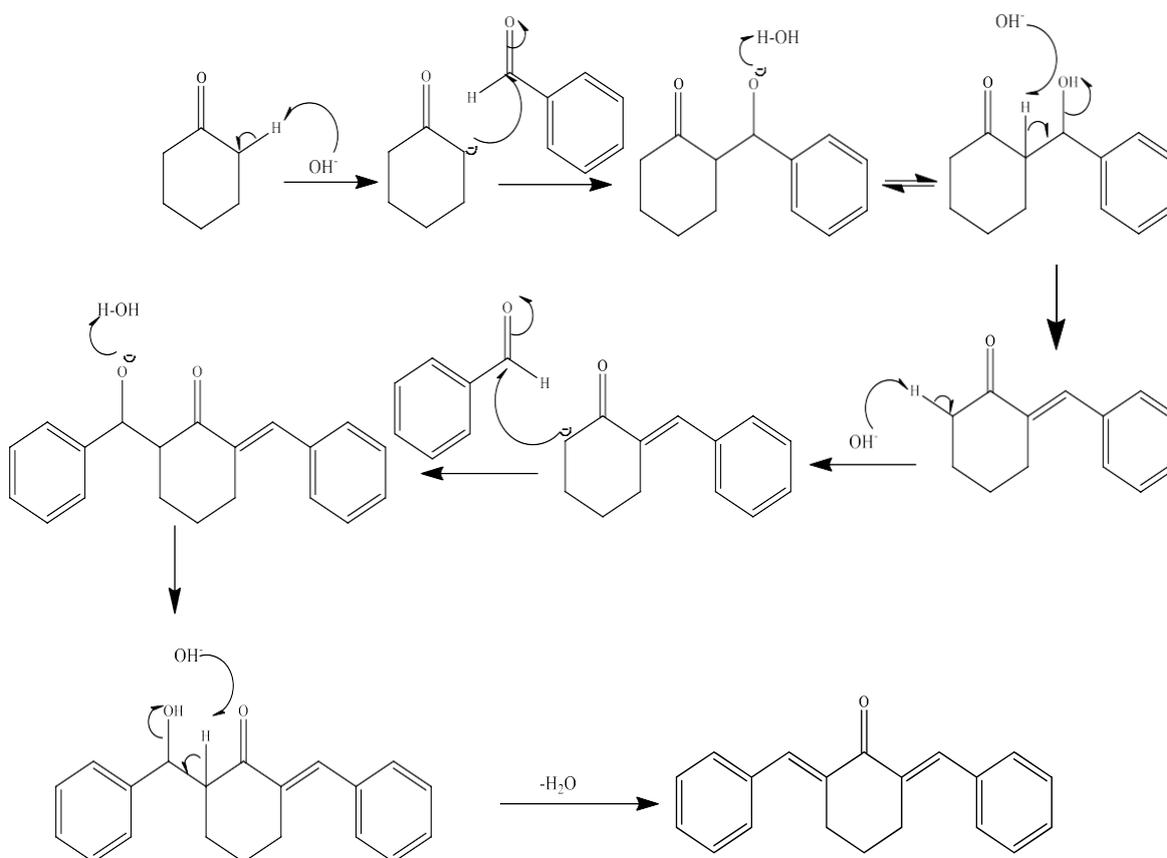
- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,037 \times 274 \gg m = 10,138 \text{ g}$$

➤ Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obt}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{5}{10,138} \times 100 = 49,32\%$$

**Mécanisme réactionnel :**



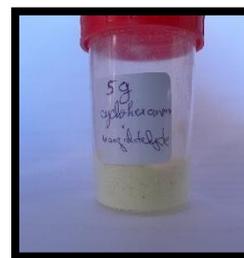
**Schéma III.10 :** Mécanisme réactionnel de synthèse dibenzylidène-cyclohexanone.

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : jaune

**Caractérisation physique :**

a) Point de fusion :



La mesure de point de fusion donne une valeur **qui est au-dessous de la valeur théorique.**

✓ Valeur théorique : 117\_118 °C

✓ Valeur observe : 104\_106 °C

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de **dibenzylldènecyclohexanone** après évolution donne les résultats suivants :



**Figure III.9** : Résultat d'analyse CCM de dibenzylldènecyclohexanone.

Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  presque identiques mais d'aspect différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont divergents.

✓  $R_f$ (dibenzylldènecyclohexanone) = 0,79

✓  $R_f$ (**Pyrazole III**) = 0,78

Le produit analysé dibenzylldènecyclohexanone contient une seule tache, donc ledibenzylldènecyclohexanone est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :

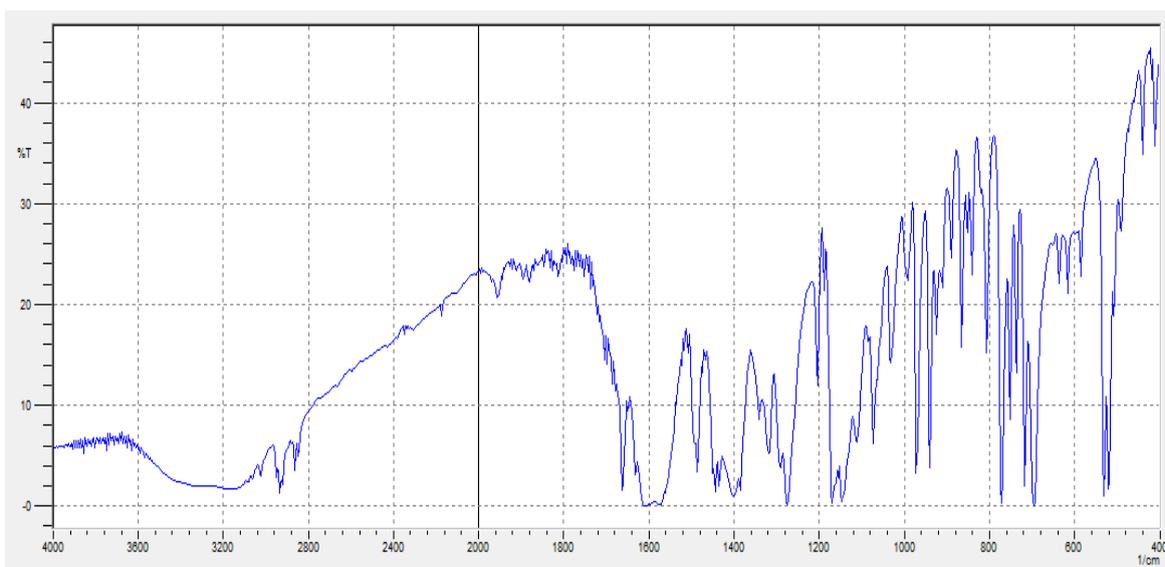


Figure III.10 : Spectre IR de dibenzylldènecyclohexanone.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forme de la bande
C-H alcène	3000	Moyenne
C-H aromatique	750	Intense
C=O carbonyle	1700	Intense
C=C alcène	1620	Moyenne
C=C aromatique	1450	Moyenne

Tableau III.10 : interprétation du spectre IR de dibenzylldènecyclohexanone.

## 2) Synthèse de (7E)-2,3-diphényl-7-(phénylméthylidène)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole:

La réaction du dibenzylldènecyclohexanone avec phénylhydrazine conduit à la formation du (7E)-2,3-diphényl-7-(phénylméthylidène)-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazole (schéma III.11).

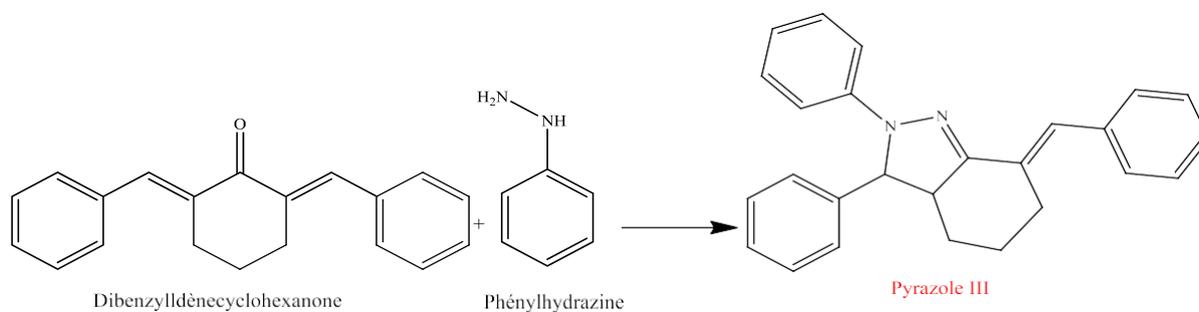


Schéma III.11 : réaction de synthèse de pyrazole III.

### Calcul de Rendement :

- Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
dibenzylldèncyclohexanone	0,82	247	0,003
Phénylhydrazine	0,32	108,1411	0,003

**Tableau III.11** : quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse Pyrazole III.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que la réaction est équimolaire, donc les deux sont le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en **Pyrazole III** égale à celle de dibenzylldèncyclohexanone.

La quantité de matière en **Pyrazole III** attendue est :  $n = 0,003 \text{ mol}$

- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,003 \times 409 \gg m = 1,23 \text{ g}$$

- Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{0,6}{1,23} \times 100 = 48,78\%$$

**Mécanisme réactionnel :**

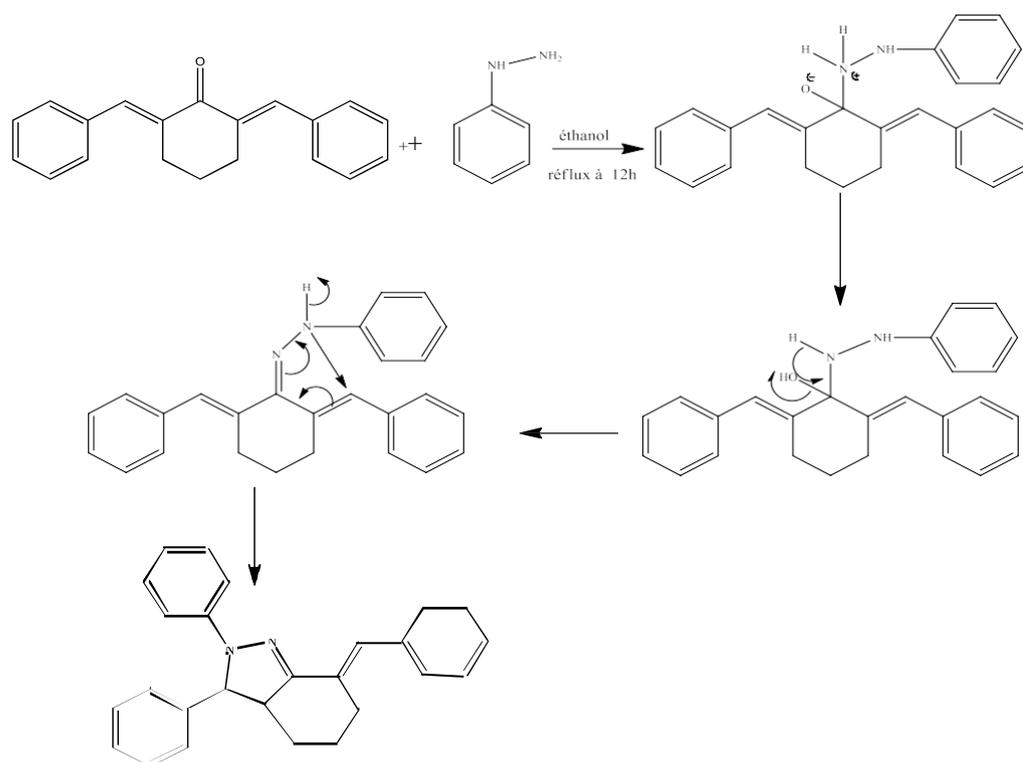


Schéma III.12 : Mécanisme réactionnel de synthèse Pyrazole III.

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : jaune

**Caractérisation physique :**

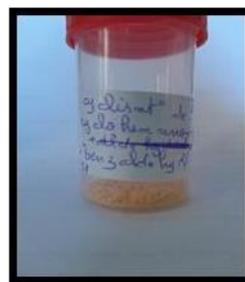
- a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur **qui est au-dessous à la valeur théorique.**

- ✓ Valeur théorique : 182 °C
- ✓ Valeur observe : 126 °C

- b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de **Pyrazole III** après évolution donne les résultats suivants





**Figure III.11** : Résultat d'analyse CCM de Pyrazole III.

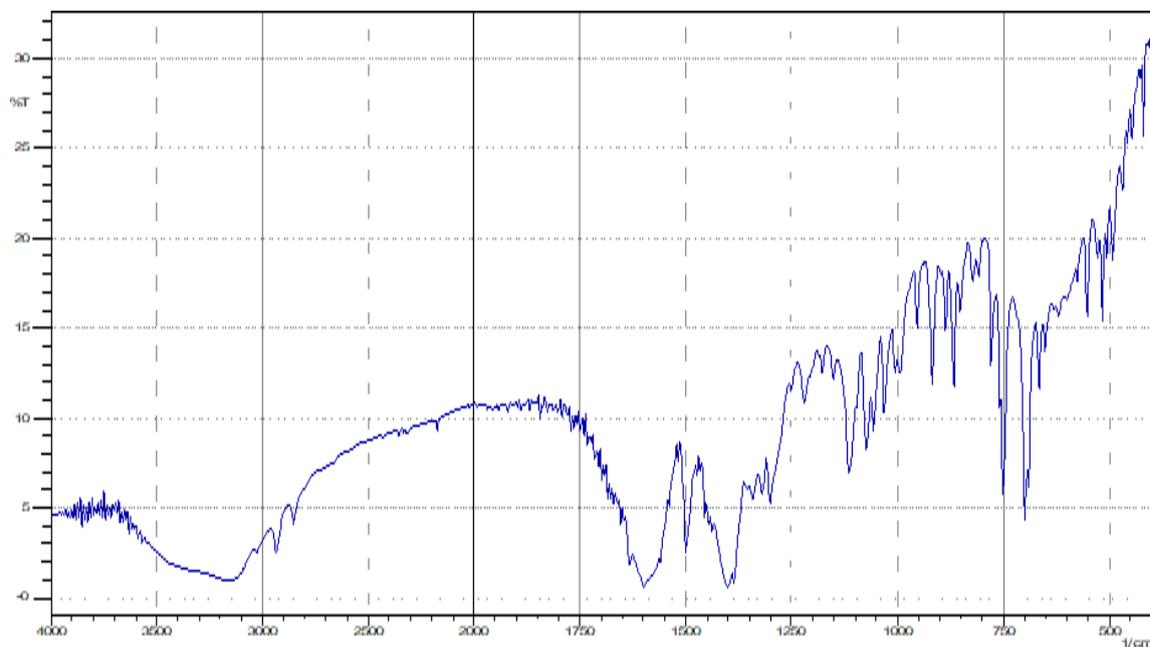
Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  presque identiques mais d'aspect différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont divergents.

✓  $R_f$  (dibenzylidène cyclohexanone) = 0,79

✓  $R_f$  (Pyrazole III) = 0,78

Le produit analysé **Pyrazole III** contient une seule tache, donc le **Pyrazole III** est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :



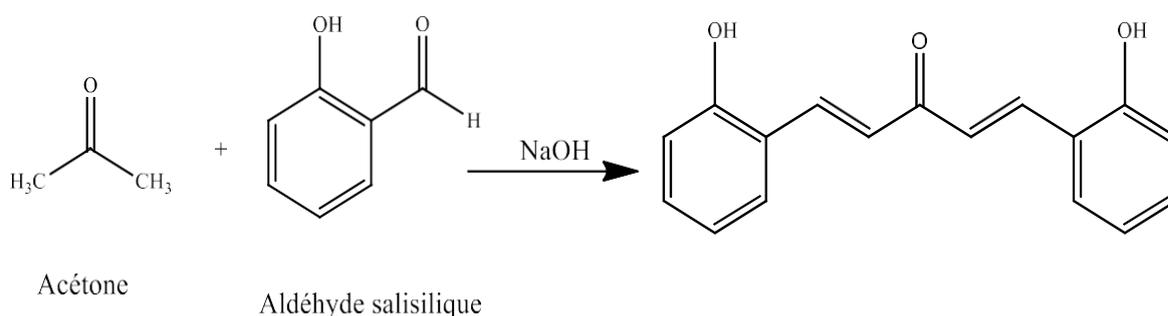
**Figure III.12** : Spectre IR de Pyrazole III.

Liaison	Nombra d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forma de la bande
C-H alcène	2949	Moyenne
C=N	1595	Moyenne
C=C alcène	1500	Fine
C-N	1045	Intense

**Tableau III.12** : interprétation du spectre IR de pyrazole III.

**Quatrième expérience : synthèse de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one :**

La réaction d'acétone avec aldéhyde salicylique conduit à la formation du (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (schéma III.11).



**Schéma III.13** : réaction de synthèse de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.

**Calcul de Rendement :**

- Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Acétone	1,85	58,08	0,031
Aldéhyde salicylique	6,625	122,12	0,054

**Tableau III.13** : quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que l'aldéhyde salicylique étant en excès, Acétone est le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one égale à celle d'acétone.

La quantité de matière en (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one attendue est :  $n = 0,031 \text{ mol}$

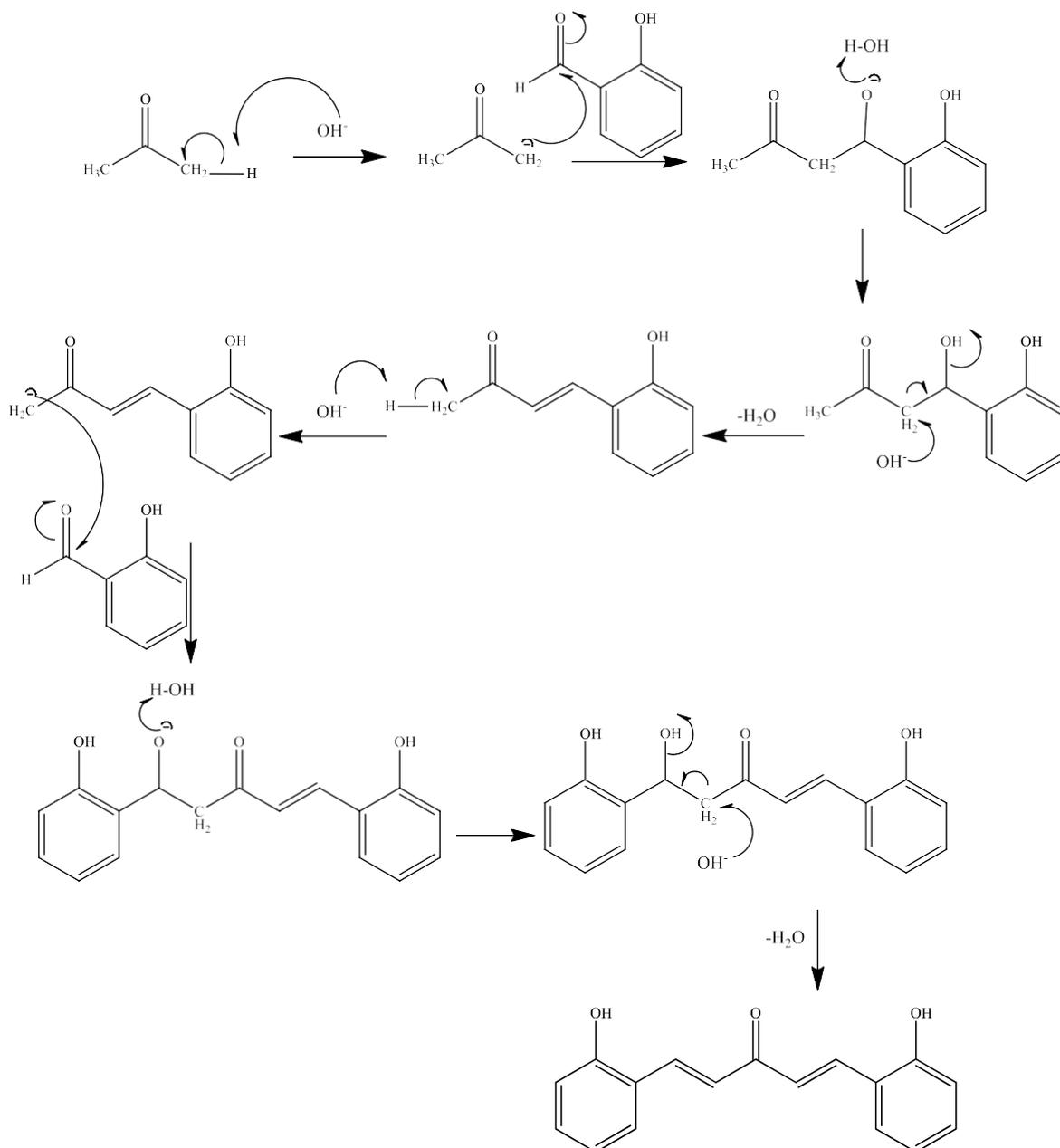
- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,031 \times 268,29 \gg m = 8,31 \text{ g}$$

➤ Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{2,7}{8,31} \times 100 = 32,49\%$$

**Mécanisme réactionnel :**



**Schéma III.14 :** Mécanisme réactionnel de synthèse (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : Fort
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : Noir

**Caractérisation physique :**

- a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur qui est dépassé la valeur de l'intervalle.

- b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one après évolution donne les résultats suivants



**Figure III.13** : Résultat d'analyse CCM de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.

Ce contrôle montre la présence une seule tache bien distinctes de  $R_f$  presque identiques mais d'aspect différent, ceci confirme que les trois composés analysés sont divergents.

- ✓  $R_f((1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one) = 0,91$

Le produit analysé contient une seule tache, donc le (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one est pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :

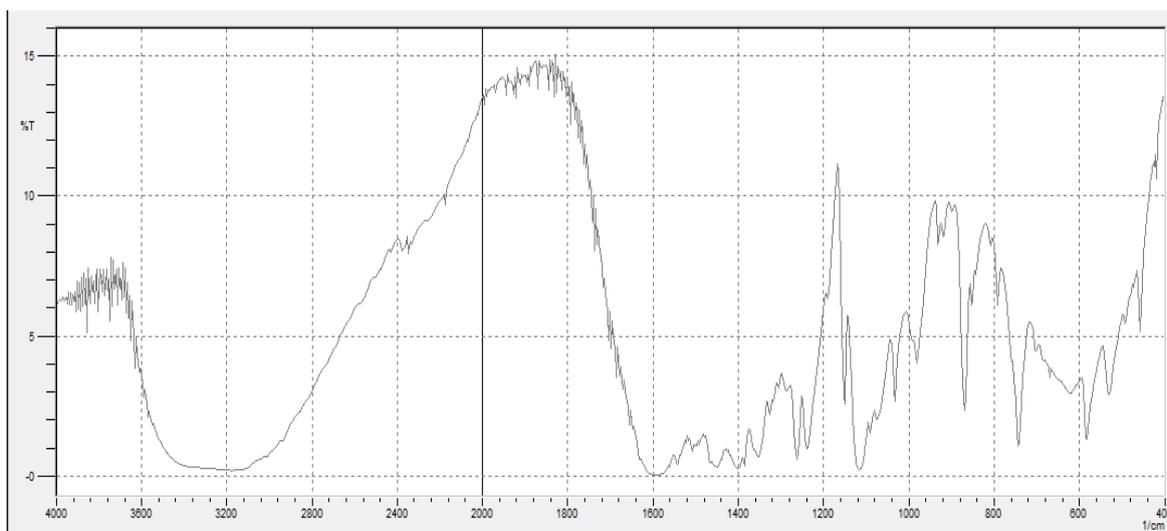


Figure III.14 : spectre IR de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forme de la bande
O-H alcool lié	3200	Forte
C=C aromatique	1450-1600	Variable 3 ou 4 bandes
C=C	1600	Moyenne
C-H aromatique	750	Fine

Tableau III.14 : interprétation du spectre IR de (1E,4E)-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one.

### Cinquième expérience : synthèse de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one:

La réaction d'acétophénone avec aldéhyde salicylique conduit à la formation du (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one (schéma III.12).

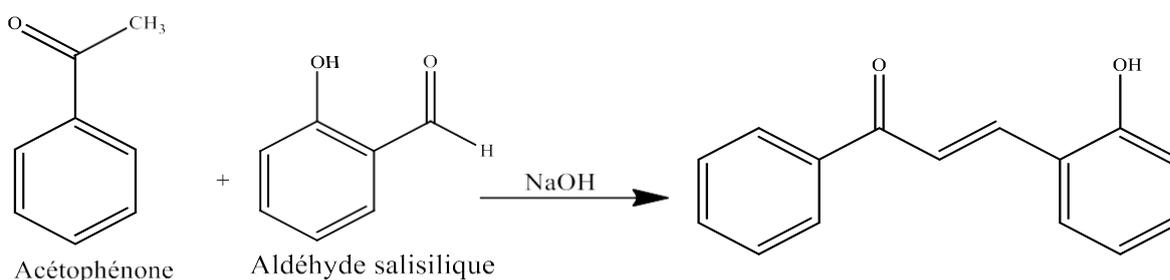


Schéma III.15 : réaction de synthèse (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one.

### Calcul de Rendement :

➤ Calcule de quantité de matière initiale des réactifs :

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Acétophénone	5,04	120,15	0,042
Aldéhyde salicylique	5,13	122,12	0,042

Tableau III.15 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction synthèse.

- Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que la réaction est équimolaire, donc les deux sont le réactif limitant.

- En déduire la quantité de matière en produit attendue :

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one égale à celle d'acétophénone.

La quantité de matière en (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one attendue est :  
 $n = 0,042 \text{ mol}$

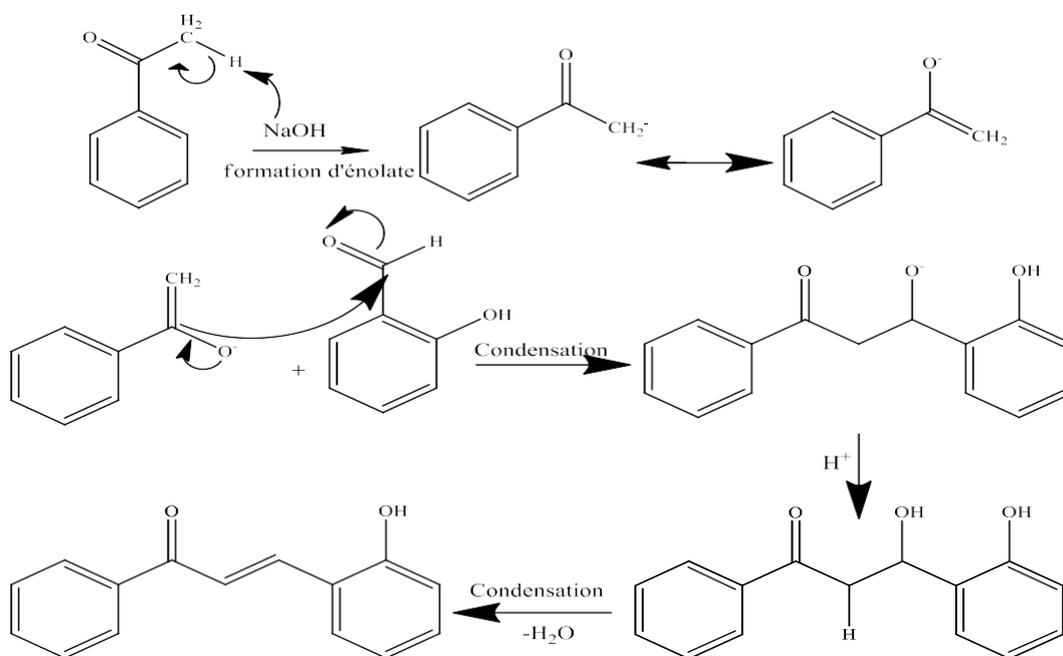
- Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0,042 \times 225,26 \gg m = 9,46 \text{ g}$$

- Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :

$$R_d = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{0,2}{9,46} \times 100 = 2,11\%$$

### Mécanisme réactionnel :



**Schéma III.16** : Mécanisme réactionnel de synthèse (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one.

**Caractéristiques organoleptique :**

- ✓ Odeur : forte
- ✓ Aspect physique : cristaux
- ✓ Couleur : blanc

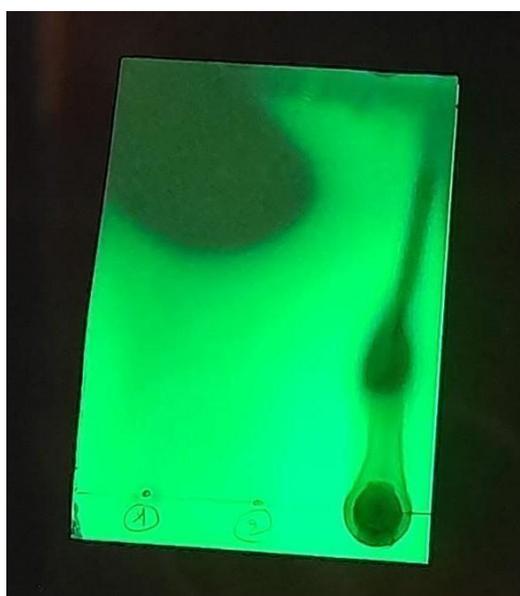
**Caractérisation physique :**

- a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur qui est dépassé la valeur de l'intervalle.

- b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one après évolution donne les résultats suivants :

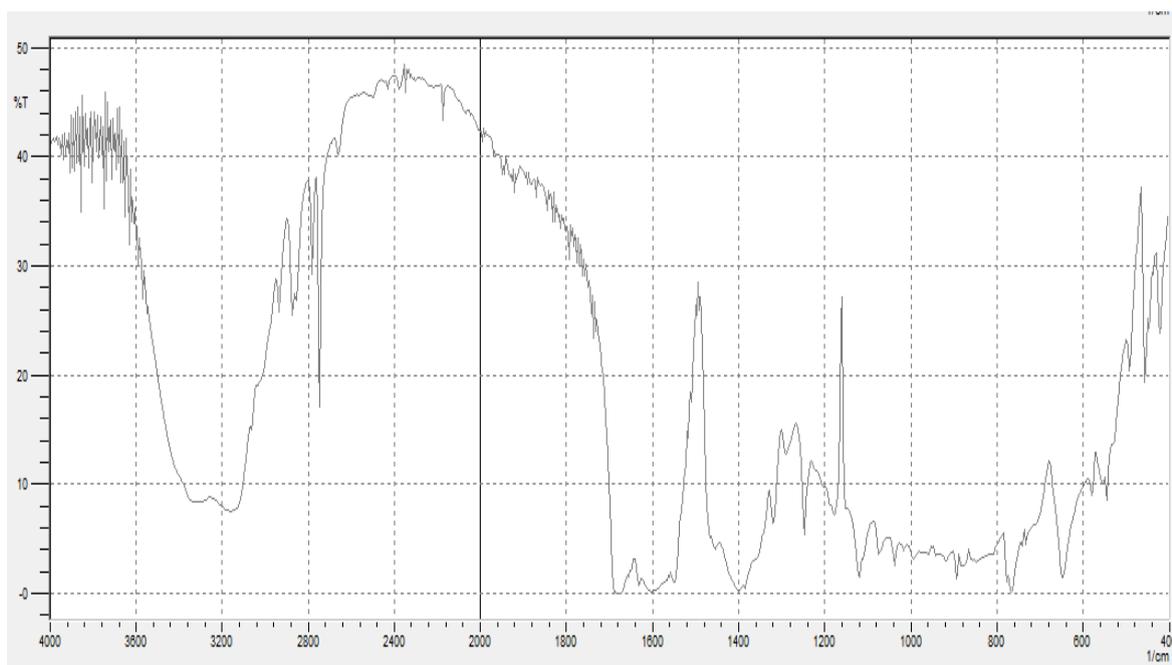


**Figure III.15** : Résultat d'analyse CCM de (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one.

Ce contrôle montre la présence de deux taches bien distinctes de  $R_f$  presque identiques mais d'aspect différent, ceci confirme que les deux composés analysés sont divergents.

Le produit analysé contient des taches, donc le (2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one est n'est pas pur.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF : le spectre est ci-dessous :



**Figure III.16** : spectre IR de (2E)-3-(2-hydroxyphényl)-1-phénylprop-2-en-1-one.

Liaison	Nombre d'onde (en $\text{cm}^{-1}$ )	Forme de la bande
<b>O-H alcool lié</b>	3200	Forte
<b>C=C aromatique</b>	1450-1600	Variable 3 ou 4 bandes
<b>C=C</b>	1600	Moyenne
<b>C-H aromatique</b>	750	Fine

**Tableau III.16** : interprétation du spectre IR de (2E)-3-(2-hydroxyphényl)-1-phénylprop-2-en-1-one.

### Interprétation

Dans le présent travail nous avons conçu et préparé des dérivés pyrazoliniques par action de la phénylhydrazine sur les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés, elles-mêmes synthétisées à partir de dérivés de benzaldéhyde et des cétones par la méthode Claisen-Schmidt. Les rendements de nos produits que nous avons synthétisés entre 50% et 90%, et des points de fusion compris entre (59-112) °C proches à celles de la littérature, sauf les deux composés (1E, 4E)-1,5bis(2-hydroxyphényl) penta-1,4-dien-3-one et (2E)-3-(2-hydroxyphényl)-1-phénylprop-1-one donnent des points de fusion dépassés la valeur de l'intervalle théorique. Ainsi que les pyrazoline obtenus sous forme solide avec de bons rendements. Ces composés donnent des points de fusion compris entre (117-130) °C.

Les produits préparés ont été recristallisés dans l'éthanol et / ou l'acétate d'éthyle, afin de les obtenir sous forme des cristaux purs.

L'analyse par CCM donne des chromatogrammes interprétables par la présence des spots détectable après révélation, les résultats obtenus montrent clairement que le déroulement des réactions dans le bon chemin.

Les structures des composés synthétisés ont été confirmées par la méthode spectroscopique (IR-FT.), présentant des bandes d'absorption caractéristiques des fonctions correspondantes aux produits préparés. Ces produits peuvent susciter un vif intérêt thérapeutique.

### Quelques médicaments contiennent la pyrazoline :

#### Oxbryta® (Voxelotor 500 mg) :

VOXELOTOR est indiqué pour le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose qui sont insuffisamment améliorés sous l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide ou présentant une intolérance à l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide.

#### Principes actifs : Voxelotor



#### Gavreto 500 mg :

Gavreto est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, exprimant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection), ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine.

#### Principes actifs : Pralsetinib



#### Fluvermal® (Flubendazole) :

Fluvermal est utilisé pour le traitement des infestations par certains vers parasites du tube digestif : oxyure, ascaris, trichocéphale, ankylostome.

#### Principe actif : Flubendazole





## Conclusion générale

Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus, ce qui le rend d'une très grande importance dans la recherche scientifique vis-à-vis leur activité biologique et leur application dans divers domaines. L'utilisation excessive de ces composés dans le domaine chimique, biologique et médical rend généralement aux résultats positifs, pour cela leur synthèse est devenue le souci principal des scientifiques et des chercheurs.

Vu cette importance, on a essayé de synthétiser au niveau de notre laboratoire quelques pyrazoles pouvant présenter une activité biologique intéressante à partir des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Ces derniers ont été préparés sous les conditions de Claisen –Schmidt à partir de la condensation aldolique des dérivés de benzaldéhyde avec des cétones énolisable en milieu basique, cette condensation donnant des produits solides avec des rendements variant entre (32- 85) %. Ensuite, on a synthétisé une série de dérivés de pyrazoles par la méthode de cycloaddition 1,3- dipolaire avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées dans des différents milieux, avec un rendement acceptable est varié entre (2 et 97) %.

Les produits synthétisés ont été élucidés par quelques techniques usuelles, telles que le point de fusion (Pf), la chromatographie sur couche mince (CCM) et le spectroscopie infrarouge (IR-TF). Cette dernière confirme la structure des composés voulus par l'apparition des bandes d'absorption caractéristiques des fonctions correspondantes aux produits préparés. Les résultats obtenus sont en accord avec les résultats de la littérature.

Ce travail peut être complété par une analyse spectroscopique (RMN, SM ...) et chromatographique (HPLC, GC-MS,...) pour bien accomplir le travail rapporté et de bien confirmer les résultats obtenus.

Pour plus d'efficacité, une étude théorique peut accompagner ce travail, afin d'aborder à l'effet de l'isomérisation sur l'amélioration de rendement des composés synthétisés ainsi que pour leur stabilités.

Les différents composés synthétisés seront appliqués plus tard dans des travaux concernant l'activité biologique ou comme inhibiteurs de la corrosion.

## Résumé

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycles. Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Le travail exposé dans ce manuscrit est essentiellement consacré à la synthèse des deux séries des composés carbonylés (cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturés) à partir des déhydehydes aromatiques et quelques cétones inolisables, selon la réaction de Claisen-Schmidt en milieu basique. Les dérivés des composés obtenus ont été utilisés comme précurseurs de synthèse, dans des réactions de cycloaddition dipolaire 1-3 dans des milieux acides, donnant des dérivés pyrazoliniques correspondants.

L'identification des produits obtenus a été réalisée par la chromatographie sur couche mince (CCM), la spectroscopie l'infrarouge (IR-TF) et le point de fusion. De plus, nous avons décrit quelques applications pharmaceutiques et médicinales de produits synthétisés.

**Mots clés :** Cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturés- Pyrazoline- Cycloaddition- Spectroscopie IR-TF.

## Abstract

A very large number of natural substances and medicines are heterocyclic compounds. Heterocycles are very interesting chemical compounds in scientific research because of their application potential in different fields, for this reason, their synthesis has become a very important subject.

The work presented in this manuscript is essentially devoted to the synthesis of two series of carbonyl compounds ( $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones) from aromatic aldehydes and some inolizable ketones, according to the Claisen-Schmidt reaction in a basic medium. The derivatives of the compounds obtained are used as synthetic precursors, in 1-3 dipolar cycloaddition reactions in acidic media, giving corresponding pyrazoline derivatives.

The identification of the products obtained is carried out by thin layer chromatography (TLC), infrared spectroscopy (IR-TF) and melting point. In addition, we have described some pharmaceutical and medicinal applications of synthesized products.

**Key words:**  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones- Pyrazoline- Cycloaddition- IR-TF spectroscopy.

# ANNEXE

## ANNEXE 1

### ❖ Matériel et produits utilisés

Récipients et verreries	Accessoires	Produits	Appareillage
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ballon tricol (250 ml)</li> <li>▪ Ballon à fond rond (50 et 100 ml)</li> <li>▪ Réfrigérant serpentin</li> <li>▪ Büchner</li> <li>▪ Entonnoir Büchner</li> <li>▪ Entonnoir simple</li> <li>▪ Eprouvettes graduées</li> <li>▪ Bêchers gradués</li> <li>▪ Fioles erlenmeyer</li> <li>▪ Ampoule de coulée</li> <li>▪ Fioles à jaugée</li> <li>▪ Tube capillaire</li> <li>▪ Pipette</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Support métalliques</li> <li>▪ Pince</li> <li>▪ Spatule en acier</li> <li>▪ Spatule en verre</li> <li>▪ Tuyaux</li> <li>▪ Pipette</li> <li>▪ Pierre ponce</li> <li>▪ Papier paraffine</li> <li>▪ Papier filtre</li> <li>▪ Papier PH</li> <li>▪ Verre de montre</li> <li>▪ Thermomètre</li> <li>▪ Chronomètre</li> <li>▪ Plaque de gel de silice</li> <li>▪ Support élévateur</li> <li>▪ Bouchons en verre</li> <li>▪ Barro magnétique</li> <li>▪ Baguette de verre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eau distillé</li> <li>▪ Ethanol</li> <li>▪ Benzaldéhyde</li> <li>▪ Aldéhyde salisilique</li> <li>▪ Acétone</li> <li>▪ Acétophénone</li> <li>▪ Cyclohexanone</li> <li>▪ Hydroxyde de potassium</li> <li>▪ Hydroxyde de sodium</li> <li>▪ Acétate d'éthyle</li> <li>▪ Ether de pétrole</li> <li>▪ Phénylhydrazine</li> <li>▪ Acide formique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chauffe ballon</li> <li>▪ Plaque chauffante</li> <li>▪ Agitateur magnétique</li> <li>▪ BANC KOFLER</li> <li>▪ Spectromètre IRTF</li> <li>▪ Lampe UV</li> </ul>

## ANNEXE 2

❖ Généralité sur certains solvants et produits chimiques utilisés

▪ Solvants

Désignation	Formule	Point d'ébullition °C	Densité	Risque
Benzaldéhyde	$C_7H_6O$	179	1,046	Inflammable, toxique, nocif
Aldéhyde salicylique	$C_7H_6O_2$	197	1,17	Nocif, Irritant, Inflammable,
Acétone	$C_3H_6O$	56,05	0,784	Inflammable, Irritant
Acétophénone	$C_8H_8O$	202	1,03	Nocif, Irritant
Cyclohexanone	$C_6H_{10}O$	156	0,947	Inflammable, Nocif
Ethanol	$C_2H_5OH$	78,4	0,789	Facilement inflammable
Phénylhydrazine	$C_6H_8N_2$	243,5	1,09	Toxique, Irritant
Acétate d'éthyle	$C_4H_8O_2$	77,1	0,924	très Inflammable, Irritant